"十二五"国家重点图书出版规划项目

Practice of Internal Medicine

14th Edition

第14版

实用内科学

上册

复旦大学上海医学院
《实用内科学》编委会
主编 陈灏珠 林果为 王吉耀

人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

网络增值服务
ONLINE SERVICES

《实用内科学》各版次出版情况

序号	书名	版次	作者	出版时间	备注
1	实用内科学	第1版	上海医学院内科学院林兆耆等	1952.9	人民卫生出版社前身——华东医务生活社出版
2	实用内科学	第2版	上海医学院内科学院、编辑委员会	1953.6	
3	实用内科学	第3版	上海第一医学院内科学院、编辑委员会	1954.3	
4	实用内科学	第4版	上海第一医学院实用内科学编辑委员会	1957.12	
5	实用内科学	第5版	上海第一医学院实用内科学编辑委员会	1959.9（普及本） 1961.10	
6	实用内科学	第6版	上海第一医学院《实用内科学》编辑委员会编写组	1973.9	
7	实用内科学（上下）	第7版	上海第一医学院《实用内科学》编辑委员会 主编 林兆耆 戴自英	1981.5	
8	实用内科学（上下）	第8版	上海医科大学《实用内科学》编辑委员会 主编 戴自英	1986.12	
9	实用内科学（上下）	第9版	上海医科大学《实用内科学》编辑委员会 主编 戴自英	1993.1	
10	实用内科学（上下）	第10版	上海医科大学《实用内科学》编委会 主编 陈灏珠	1997.7	
11	实用内科学（上下）	第11版	复旦大学医学院（原上海医科大学）《实用内科学》编委会 主编 陈灏珠	2001.10	
12	实用内科学（上下）	第12版	复旦大学上海医学院《实用内科学》编委会 主编 陈灏珠	2005.5	
13	实用内科学（上下）	第13版	复旦大学上海医学院《实用内科学》编委会 主编 陈灏珠 林果为	2009.9	
14	实用内科学（上下）	第14版	复旦大学上海医学院《实用内科学》编委会 主编 陈灏珠 林果为 王吉耀	2013.8	

《实用内科学》获奖情况

获奖时间	获奖版次	获奖项目
1982年	第7版	全国优秀科技图书奖·一等奖
1996年	第9版	卫生部科学技术进步奖·一等奖
1998年	第10版	国家科技进步奖·二等奖
1998年	第10版	第11批全国优秀畅销书奖（科技类）
2001年	第11版	2001年度全国优秀畅销书奖（科技类）
2003年	第11版	2003年度全国优秀畅销书奖（科技类）
2006年	第12版	2006年度全行业优秀畅销品种奖（科技类）

Practice of Internal Medicine

14th Edition

第14版

实用内科学

上册

- 复旦大学上海医学院
- 《实用内科学》编委会
- 主　编　陈灏珠　林果为　王吉耀
- 副主编　潘孝彰（常务）　翁心华　王卫平
  葛均波　顾　勇　高　鑫　邹和建
  白春学　丁小强

人民卫生出版社

学术顾问

徐肇玥　刘湘云　孙曾一　朱无难　陆道培　闻玉梅
杨秉辉　廖履坦　林善锬

资深编委（以姓氏汉语拼音为序）

陈　新　陈世波　戴瑞鸿　丁　钺　顾牛范　郭履赒
李锡莹　刘厚钰　陆　玮　梅人朗　梅振武　钮善福
浦寿月　秦　震　孙大裕　王申生　王侠生　谢　毅
徐麦玲　徐韬园　杨蕊敏　杨英珍　杨永年　袁弥满
张永信　朱禧星　诸骏仁

编　委（以姓氏汉语拼音为序）

白春学　蔡迺绳　蔡映云　曹同瓦　陈灏珠　陈世耀
程韵枫　储以微　丁小强　范维琥　高　鑫　葛均波
顾　勇　顾静安　郝传明　何礼贤　洪　震　洪小南
胡　予　胡仁明　季建林　姜林娣　李益明　廖康煌
林果为　刘　杰　卢洪洲　吕传真　潘孝彰　钱菊英
瞿介明　沈锡中　沈稚舟　施光峰　施海明　施慎逊
舒先红　宋后燕　宋元林　滕　杰　汪　复　汪　昕
王吉耀　王明贵　王卫平　翁心华　吴志英　熊思东
徐元钊　许小平　叶志斌　于明香　俞茂华　张文宏
张婴元　钟　良　周元陵　邹和建　邹善华

学术秘书

许小平　钱菊英　张文宏　郭津生

工作秘书

董　玲　潘　珏　邵凌云　杨叶虹　张朝云　马　燕　姚志峰



陈灏珠 主编

中国工程院院士。1924年生，广东新会人。1949年毕业于前国立中正医学院本科。现任复旦大学上海医学院附属中山医院内科教授，博士研究生导师，上海市心血管研究所名誉所长，世界卫生组织心血管病研究和培训合作中心主任和专家咨询委员会委员，卫生部学位委员会委员，全国心血管病防治专家委员会顾问，教育部重点学科和上海市心血管临床医学中心学科带头人，上海医学会心血管病学会顾问，上海健康教育协会名誉会长，中国红十字会上海分会名誉副会长，上海食疗研究会名誉理事长，《中华医学杂志》、《中华内科杂志》和《中华心血管病杂志》顾问。

从事内科医疗、教学和科研工作60余年，对内科疾病尤其心血管病的流行病学、介入性诊断和治疗、电起搏和电复律治疗危重心律失常、我国人血脂水平、冠心病中西医结合治疗、心肌梗死的危险因素和急性期中血栓形成与溶栓机制等方面的研究有甚深造诣。为我国心血管病介入性诊断和治疗的奠基人之一。在国内率先安置埋藏式起搏器治疗完全性房室传导阻滞（1968年）。在国内率先作选择性冠状动脉造影（1973年）。在国内外首先用超大剂量异丙肾上腺素抢救“奎尼丁晕厥”成功（1976年）。在国内率先作血管腔内超声检查的研究（1991年）。历年在国内外杂志发表论文、述评、综述等600余篇，编著和主编图书12本，参编图书30余本；获国家科技进步二等奖2项，全国科学大会重大贡献奖2项，部、省级科技和教学重大成果或一等奖8项，其他等级奖15项，医疗工作立功2次。2003年获上海市医学荣誉奖，2004年获上海市优秀科研院所长奖。2006年获中华医学会中国介入心脏病学终身成就奖，2010年获上海市科技功臣奖。培养研究生博士后4位、博士52位、硕士24位。

《实用内科学》编委会

2013年5月上海



林果为 主编

1936年生，浙江杭州人。1959年毕业于原上海第一医学院医疗系本科。毕业后在华山医院内科教研室和血液科工作，历任内科教研室副主任、诊断教研室主任和临床流行病学培训中心主任。现为复旦大学上海医学院内科学教授、博士研究生导师、华山医院终身教授。1982—1983年赴美国宾夕法尼亚大学附属医院普通内科进修临床流行病学，取得硕士学位（MSC.）。曾任中华医学会第二届全国临床流行病学分会主任委员，第六届全国血液学分会常务委员，上海分会血液学专科委员会副主任委员，《中华血液学杂志》、《中华内科杂志》、《国外医学输血与血液学分册》、《英国医学杂志中文版》、《上海医学》、《中华医学杂志（英文版）》编委等职。现任《中国实验血液学杂志》、《中国循证医学杂志》、《内科理论与实践》等杂志编委。

主要从事临床血液学工作已54年，特别在血液病的临床流行病学研究方面有甚深造诣。在铁缺乏症、再生障碍性贫血、白血病、骨髓增生异常综合征方面的临床流行病学研究项目共获得市级以上科技进步奖7项。主编专著9本，参编22本，发表论文近200篇。并取得上海市教学成果奖3项及97、98年度宝钢和普康优秀教师奖。共培养博士生16名、硕士生9名、博士后1名。

《实用内科学》编委会

2013年5月上海



王吉耀 主编

1944年生于上海，1967年毕业于原上海医科大学医学系。1981年和1986年分别获上海医科大学医学硕士和加拿大McMaster大学临床流行病学科学硕士学位。复旦大学内科学教授、博士生导师。曾任中山医院内科教研室主任、消化科主任。现任复旦大学校学术委员会委员、复旦大学上海医学院内科学系主任、复旦大学临床流行病学培训中心/循证医学中心主任、香港中文大学内科和药物治疗系名誉客座教授（2009—2013年）、中华医学会临床流行病学会主任委员、中华医学会消化学会委员兼肝胆协作组副组长、中国临床流行病学工作网主席、国际临床流行病学工作网（INCLEN）常务理事、美国消化学会资深委员（AGAF）、美国肝病学会会员及*Frontiers of Medicine*、《复旦大学学报(医学版)》、《胃肠病和肝病学》三本杂志副主编、*J Digestive diseases*、*Journal of Gastroenterology & Hepatology*、《中华消化杂志》、《中国循证医学》等杂志编委。

长期从事胃肠病及肝病的临床和研究。发表论文200多篇，SCI收录30余篇，包括发表在*Lancet*，*Hepatology*，*J Hepatology* 等国际著名杂志上。连续多年获得国家自然科学基金资助，在幽门螺杆菌临床流行病学和肝纤维化的基础与临床方面的研究成果分别获国家科技进步二等奖（2007年，第二完成人），上海市医学科技一等奖、教育部科技进步二等奖、中华医学科技三等奖、上海市科技进步三等奖（2008年，第一完成人）等10余项。授予发明专利3项（第一完成人）。主编七年制规划教材《内科学》（2005年获全国优秀教材一等奖）和全国十五规划教材7/8年制《内科学》（2008年获上海市优秀教材一等奖）。负责的“内科学”列入国家级首批精品课程。曾先后获得上海市三八红旗手、上海市优秀教育工作者、上海市高校教学名师、上海市高尚医德奖等荣誉。共培养硕士28名，博士30名，博士后1名。

《实用内科学》编委会

2013年5月上海



林兆耆 第1~7版主编

林兆耆(1907—1992)是我国著名的临床医学教育家，内科消化病学主要奠基人之一。

1907年3月22日生于上海。1931年毕业于中央大学医学院。1933年被录取作为庚子赔款的第一批留学生赴英国利物浦热带病医院研修。1945年任上海医学院教授，历任上海红十字会第一医院副院长，上海中山医院副院长、院长，上海第一医学院内科学系主任和医疗系主任。曾参加抗美援朝。早年从事热带病研究，1940年首创用骨髓培养法诊断伤寒、副伤寒和葡萄球菌败血症。20世纪50年代深入血吸虫病疫区重点研究血吸虫病性肝硬化，同时在其他肝脏疾病及胃肠道疾病中做了大量工作。1959年组织有关医院和基础学科，并与中国科学院有关研究所协作，率先对原发性肝癌进行基础和临床的研究，为原发性肝癌研究的发展奠定基础。1952年组织《实用内科学》编辑委员会编写《实用内科学》，并连任第1至第7版主编。1964年主编我国第一本高等医学院校用的《内科学》教科书。在“文化大革命”期间，林教授身心备受摧残，处境十分困难，但仍以坚强的毅力组织编写出版了第6版的《实用内科学》。

我们编辑委员会全体作为林兆耆教授的同事和学生怀着十分崇敬的心情，谨以出版《实用内科学》第14版来纪念第一任主编林兆耆教授，同时也纪念《实用内科学》出版60周年。

《实用内科学》编委会

2013年5月上海



戴自英 第7~9版主编

戴自英(1914—2009) 1914年生，浙江宁波人。1938年毕业于国立上海医学院本科，1947—1949年于英国牛津大学攻读博士学位，并获博士（PhD.）学位。

1938年曾任北京协和医院住院医师，1939年起历任上海医学院附属医院住院医师、主治医师、讲师、副院长、副教授；1953年任内科学教授，1963年任抗生素研究室主任。曾任复旦大学附属华山医院终身教授、抗生素研究所名誉所长。曾任国家科委“抗生素组”和“医疗器械组”成员、卫生部医学科学委员会委员、中华医学会传染病分会副主任委员、上海市高等教育内科学教授评审组组员。曾任《中华内科杂志》、《中华医学杂志》（中、英文版）、《中华传染病杂志》等10余种医学杂志的编委、副主编，《中国医学百科全书》编委会副秘书长兼办公室主任。

20世纪50年代就致力于抗生素临床应用的研究，1971年参加燃化部、商业部、卫生部组织的“抗生素与磺胺药调查组”，1972年写成“对抗生素和磺胺的正确评价”，为我国抗生素研制和生产提出了指导性意见。因数十年来对感染性疾病和抗菌药物的临床研究所作的贡献而被称为“我国临床抗菌药物学的奠基人”。“头孢硫脒研究”获卫生部1980年重大研究成果奖，获奖项目还包括国家级、卫生部级、市级集体奖20余项。主编医学专著8本，包括《实用内科学》、《临床抗菌药物学》、《实用抗菌药物学》、《中国医学百科全书临床综合本》等。

《实用内科学》编委会

2013年5月上海



主 编

陈灏珠（左起第七） 林果为（左起第八） 王吉耀（左起第六）

常务副主编

潘孝彰（右起第四）

副主编

翁心华（左起第三） 王卫平（左起第五） 葛均波（左起第四） 顾 勇（右起第三）

高 鑫（左起第一） 邹和建（右起第一） 白春学（右起第二） 丁小强（左起第二）

纪念《实用内科学》出版60周年

《实用内科学》于1952年问世，至今已有60年的历史。首版由原上海医学院内科一级教授林兆耆主编，一级教授钱悳、吴绍青、杨国亮等知名专家参加编写，由当时华东医务生活社（人民卫生出版社前身）出版。本书“文化大革命”前已修订出版5次，随后的十余年间，停止修订出版，内科医师无书可读。后为满足读者如饥似渴的知识追求，造福于病人，经有关部门批准进行第6次修订并出版。自1981年起，该书终于走上正轨，每4年修订一次。第7版由林兆耆及戴自英教授主编；第8、9版由戴自英教授主编；其后由陈灏珠院士主编第10、11、12版；第13版增加林果为教授主编；本次第14版仍由陈灏珠院士领衔，又增加王吉耀教授主编。首版至今半个多世纪中，医学科学发生了翻天覆地的变化，内科的疾病谱发生了很大的改变，对疾病实体的认识也发生了很大的改变。进入21世纪，面临现代内科领域日新月异的进展，循证医学理念日益深入的情况，本书与时俱进，及时更新内容是十分必要的。本书曾于1958年和1972年进行过两次较大的修订。第7版（1981年）以后，每版约更新三分之一以上内容。第10版（1997年）对全书的编目作了较大调整，增编了与现代内科学发展密切相关的分子生物学、医学遗传学、临床免疫学、临床微生物学、临床流行病学（后改为循证医学）、临床药理的基础知识介绍，并将编目稳定在目前的24篇。字数逐渐增多，从首版50万字左右，到第7版增加到410万字，分成上、下两册，第13版（2009年）为680多万字。开本设计方面，第12版后改版为大16开，使其更显端庄。

虽然本书内容篇幅在60年间增加了10多倍，但《实用内科学》的宗旨没有变，坚持实用性没有变。由于编委人数和作者人数也增加了10多倍，首版编委6人，作者22人，第14版共有学术顾问、资深编委和编委95人，作者300多人。为了使大家对本书的宗旨有统一认识，在本书前言和《编写须知》中曾多次重申本书的宗旨“要为广大医务工作者提供一本可读性强、参考价值高、信息量大的大型内科学参考书；与传统教科书相比，内容更加丰富，即使是罕见病也都可查到；和专科医学专著相比，本书侧重于实用。”重申《实用内科学》的特色是实用性。所谓“实用性”即“拿来即可用”。由于坚持先进性和实用性，出版以来一直深受广大读者的欢迎，迄今印数已达150余万册，即使目前电子图书和网络读物盛行的时代，每版发行量都在5万册左右，是国内大型临床

医学参考书中发行量最大，版次最多者。其间还出版过海外繁体字版。已成为我国内科医师，尤其是全科医师、基层医师的案头必备、必读书，也是大内科中各专科医师获取非本专业知识的重要工具书。它为培养、造就我国几代临床医师作出了不可磨灭的贡献，一直被誉为“中国的希氏内科学”(《希氏（Cecil）内科学》是世界公认的权威和标准参考书，每4年一版，至2012年已出版24版)。《实用内科学》曾获国家科技进步二等奖（1998年)、卫生部科技进步一等奖（1996年)、全国优秀科技图书奖一等奖（1982年)、全国优秀畅销书奖（1998、2001、2003年）和全行业优秀畅销品种奖（2006年)。

《实用内科学》是凝结了历经半个多世纪几代上海医学院内科专家集体心血的书，是几代上医人遵循创校先贤颜福庆教授提出的“正其谊不谋其利，明其道不计其功”的校训，艰苦奋斗的作品。60年来，历届主编带领编委及作者们，克服了不同时期种种“难以言明”的困难，为明其造福人民之“道”“不谋其利和不计其功”。正因为如此，在这一个甲子里，本书编写工作量的增加虽以十数倍计，但先进性及实用性始终得以保持。在纪念本书出版60年之际，我们更加怀念为本书作出贡献而今已逝去的上医老先辈们，他们是林兆耆、吴绍青、钱悳、杨国亮、朱益栋、崔祥瑸、戴自英、郑伟如、张沅昌、夏镇夷、陶寿淇、钟学礼、陈悦书、孙忠亮、李宗明、吴茂娥、唐静仪、邱传禄、朱宝荣、刘裕昆、萨滕三、丁训杰、汪无级等教授。复旦大学和上海医学院的领导对本书的编写和出版一贯非常重视，视为学校“拳头产品”，尽一切力量给予支持。本书的出版同样受到人民卫生出版社的支持。2005年在北京的人民大会堂举行《实用内科学（第12版）》首发式时，人民卫生出版社的领导要求将本书打造成精品著作，给予更多的关注。我们编委会将遵照领导的要求坚持走精品之路，编写工作中树立质量第一信念，建立起一套保证质量的工作方法：实行主编和副主编全面负责制；由副高级职称以上的专家担任作者，并且要经过遴选；建立了书稿“封闭式”分审和总审制度；编委会修改和负责制。我们有决心经过不懈的努力，将本书打造成我国自己的《希氏内科学》。

陈灏珠　林果为　王吉耀

2013年5月上海

[附诗一首]

1979年7月《实用内科学》第7版在“文化大革命”后编写，总审定稿时，集编委十余人于庐山，奋战两个月余而完成，当时曾赋诗一首记其甘苦。

苦中甜

著书贻后学，山舍暂为家。

斗室齐伏案，不觉鸟喧哗。

奋笔流汗水，解渴有山茶。

餐桌常无肉，缘由孔方赊①！

饭余行百步，始信石径斜。

松下淋朝雨，山亭望晚霞。

何日书成卷？东海系归槎。

若问劳中逸，同登牯岭街②。

注：①编书缺经费，食宿只得节省；②牯岭街：庐山最繁华的一条街道。

陈灏珠

1979年8月8日

[附照片两幅]



1979年7月，于庐山，第7版《实用内科学》总审时主编、副主编和部分编委在庐山一个岩洞中拍摄（当时林兆耆主编因病未参加总审）。

后排从左至右为陈灏珠副主编、翁心华编委、戴自英主编，前排从左至右为朱宝荣编委、丁训杰副主编、朱无难编委。



陈灏珠院士，1979年7月，第7版《实用内科学》总审时在庐山五老峰所摄照片。他坐在山石上，周围雾气沉沉，曲腿抱膝，凝视前方（东方）。正是前面诗中“何日书成卷？东海系归槎。”的意境。陈院士足上穿的是塑料底的布鞋——当年既便宜又实用的鞋，颇具20世纪70年代的特征。

责任编辑注：

这两幅照片具有一定历史意义，也反映出中国知识分子勤劳、朴素、发奋、向上、为国为民不辞辛苦的特色。

前 言

《实用内科学》是新中国成立以来，由我国学者主编的涵盖内科临床各专业的综合性大型工具书和参考书，从第1版出版至今已历60年。阅读对象是全国各级医院内科医师包括内科主任医师、主治医师和住院医师，以及内科领域各级学科的专科医师，作为掌握非本专科的内科疾病诊治用的参考书，以优化其处理各科内科综合情况的能力。本书的特色是“实用”，介绍各种内科疾病和综合征的诊断方法、诊断标准和成熟的治疗方法，对各病种有关病因、发病机制、诊断和治疗方面的新发展都尽可能予以反映，但主要从临床实际出发，而不是从基础医学角度进行深入的论述。

本书内容丰富、图文并茂、涉及面广、实用便利、编辑严谨，每4年修订出版一次，以保持其内容能够及时反映国内外进展，保持先进性。从2009年第13版出版至今的4年间，医学发展日新月异，转化医学、整合医学、系统生物学、循证医学的理念已对临床医学特别是内科学产生巨大影响。4年间，在新证据基础上，各种疾病的诊疗指南也有较多改进。此外，某些疾病的概念、分类或分期、诊断和治疗已与国际接轨。这些内容均将在第14版中有所体现。

本书编写力求定义准确、概念清楚、结构严谨、层次分明，从临床实际出发，重点突出诊断与治疗的先进性和实用性，优化临床思维，易为基层内科医师掌握。本版在结构上对有些篇章作了重新编排，力求文字精练易懂，删去不必要的重复；更新内容达三分之一，并增加疾病的索引词，以便读者查阅到某些少见疾病及综合征。

本书作者由复旦大学上海医学院各附属医院副教授以上有丰富临床经验和博学知识的医学专家担任。本版启动修订以来，增加了主编及副主编，加强了审阅力度，通过各系统疾病稿件的分审和集体总审并历经编者的反复修改，保证了本版的质量。

由于临床上患者存在个体差异，治疗方法和药物剂量随现代医学迅速发展而不断变化。因此本书提供的资料仅供参考，不负法律责任。

本版的修订工作得到了复旦大学、上海医学院、复旦大学附属中山医院、华山医院、儿科医院、肿瘤医院、上海市第五人民医院的支持，也获得海外校友的积极参与。秘书郭津生、马燕等认真负责地参与整个编写过程，特别是常务副主编潘孝彰教授，在协调组织本书编写中起了举足轻重的作用；此外，每个专科都有年轻医师协助处理文字及电子版工作；人民卫生出版社一如既往地给予《实用内科学》支持，保证了本版修订工作顺利完成，在此一并表示感谢。本版编写中难免会有疏漏不当之处，望读者一如既往给予批评指正为幸！

主 编

陈灏珠　林果为　王吉耀

2013年5月

全书概览

PRACTICE OF INTERNAL MEDICINE

目　录

上　册

第一篇　绪　论

陈灏珠　林果为　王吉耀

【医学、临床医学与内科学】

内科学是临床医学中一个大的学科，学习内科学先要对医学和临床医学有概括的了解。

医学是生命科学的重要组成部分，是一门探讨人类疾病的发生和发展规律，研究其预防和治疗对策的学科。自人类在地球上诞生以来，与疾病作斗争以维护和增进自身健康、延长寿命就成为人类历史中重要的一章，所以医学是一门历史悠久称得上是古老的科学。公元前5～3世纪的古希腊时期，希波克拉底就创立了医学的理论和实践，撰写了众多的医学论著，奠定了医学的基础；此时我国春秋战国时代也有托名黄帝所写的医学专著《内经》问世，总结了古代我国人民长期与疾病作斗争的经验和理论知识，奠定了我国传统医学的理论基础。随着岁月的渐进，科学的发达，促使建筑在科学实验基础上的现代医学不断发展，观念不断更新，实践不断改进。因此，医学又是一门不断创新的学科。以不断的变化作为它永恒不变的规律，体现了现代医学的活力。

医学科学不断发展，它所探索的范围也不断地扩展。现代医学由临床医学和预防医学组成。临床医学是研究人体各系统疾病发生的规律及其临床表现、诊断和治疗的学科。传统上分为内科学、外科学、妇产科学、儿科学、眼科学、耳鼻咽喉科学、皮肤科学和口腔医学等。20世纪30年代以后，特别是50年代以后，随着临床医学的迅速发展，上述学科进一步分化为门类众多的专业学科。例如内科学分化成传染病学、神经病学、精神病学、呼吸病学、心血管病学、消化病学、肾病学、血液病学、内分泌病学、营养和代谢病学、风湿病学、老年病学等专业学科；外科学则分化成麻醉学、普通外科学、神经外科学、心胸外科学、创伤外科学、骨科学、泌尿外科学、显微外科学、整形外科学、血管外科学等专业学科。据报道，到20世纪80年代，美国已形成了由24个领域51个专业所组成的临床医学体系。临床医学的专科化有利于对疾病的深入研究，提高其诊断和治疗水平。但是，分科过细也有不利于患者就诊和进行综合防治的负面影响。因此，在发达国家，发展专科医学的同时，也注意发展集健康促进、常见病防治和康复服务于一体的，面向初级保健的全科医学(general practice)。预防医学是研究人群中疾病的发生、发展和流行的规律及其预防措施的学科，现已发展成独立的公共卫生学。临床医学和预防医学的区别在于前者是医治患者于既病之后，后者是预防疾病于未病之前，从费用一效益的角度来考虑，预防医学对维护健康、延长寿命所付出的代价低，所获得的效益高。因此，在医学发展到目前阶段，预防医学逐渐得到各国政府和医学界的重视，广大人民群众也逐渐认识到预防疾病，保持身体健康的重要性。

内科学是临床医学领域中一门重要的学科，它涉及面广，整体性强，在研究人体各器官系统疾病的诊断和防治中，以诊治措施不具创伤性(如体格检查、实验诊断、影像学诊断、药物治疗等)或仅有轻微的创伤性(如介入性诊断和治疗)为其特色。它又是临床医学中各学科的基础，并与它们之间存在着密切的联系。近年来，以生物学(尤其是分子和细胞生物学)、化学、物理学、数学和基础医学的理论和技术蓬勃发展为基础，临床医学正处在内容不断更新和深入的阶段，内科学也相应地进入了一个飞跃发展的时期。

内科学的发展历史和人类与疾病作斗争的历史密切相关。人类经历了两次卫生革命的阶段。第一次卫生革命主要是针对传染病斗争。有史以来传染病是威胁人类生命的主要疾病，其中烈性传染病如鼠疫、霍乱，其传染性强、流行面广、迅速致命，历史上多次出现过居民大批死亡。即使慢性传染病如麻风、结核，亦曾使人群大批病残或丧命。随着医学科技的进步，人类对传染病的斗争到20世纪后叶取得了丰硕的成果。以各种疫苗的接种为主要预防手段，以各种抗生素和化学药物的应用为主要治疗手段，天花于1979年在全球根绝，曾使人们乐观地认为传染病已得到控制，第一次卫生革命取得了决定性的胜利。目前主要威胁人类生命的疾病已经是与生活水平的提高、平均期望寿命的延长、不良生活方式的泛滥以及心理行为和社会环境影响相关的心脑血管病、恶性肿瘤和其他一些老年期的疾病。这些疾病已经成为流行病，针对这些疾病进行斗争就是从20世纪后叶开始的第二次卫生革命的主要内容，也就是当前的重点。

然而，从2003年新型冠状病毒感染所致的高传染性"严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome，SARS)"的袭击到2009年甲型H1N1流感的全球蔓延向我

们敲响了警钟，人类的第一次卫生革命其实尚未成功。老的传染病如结核病、疟疾等还未被控制，或正在卷土重来，而新发传染病约30余种纷纷出现，特别是艾滋病、埃博拉病毒出血热、西尼罗病毒脑炎、新型流感病毒感染等，都在伺机对人进行攻击、致人死命。

因此，第一次卫生革命仍须继续并要大力加强，第二次卫生革命也要进行并不能松懈，2011年9月19日第66届联合国大会召开预防和控制非传染性疾病的高级会议，国家元首和政府首脑聚首讨论非传染性慢性病（包括心脑血管病、恶性肿瘤、糖尿病、慢性呼吸系统疾病等）的防控问题，突出显示这些疾病的防控受到高度重视，也反映出内科学的任务艰巨，任重而道远。

【生命科学的发展促进了现代内科学的进步】

自20世纪70年代以来，现代生物学技术迅猛发展，从而极大地推动了现代内科学的发展，特别是以分子生物学为代表的现代生命科学理论和实验技术，使得我们对疾病的认识深入到分子水平。20世纪80年代发明并逐渐应用的重组DNA技术和PCR技术，应用异常基因作为对象，借PCR技术可将基因拷贝数扩增至天文数字；用实时定量PCR（qPCR）检测基因的转录产物，灵敏度达10^{-11} g（0.01ng）。开始于1990年由美、英、法、德、日和我国合作进行的人类基因组计划，要将人体细胞的23对染色体中的30亿个碱基对进行识别和测序。此项工作原预期在2003年全部完成，但在2000年6月26日已提前公布了人类基因组框架结构草图，2001年2月又公布了人类基因组图谱及初步分析结果，2003年4月30日宣布人类基因组的精细测序工作全部完成。这将为阐明基因如何在决定人类生长、发育、衰老和患病中起作用提供结构基础，也为深入到基因和分子水平来认识遗传性疾病和与遗传有关的疾病提供条件。进入21世纪后，随着人类基因组测序的完成，医学研究已从基因组学（genomics medicine）进入到后基因组时代（post genome era）。基因芯片和蛋白质芯片等高通量技术的日臻成熟和应用，将为疾病的研究提供动态深入的综合信息，开展功能基因的研究，有助于发现疾病基因和抗病基因。生物信息学技术、生物芯片技术、转基因和基因敲除技术、酵母双杂交技术、基因表达谱系分析、蛋白组学、结构基因组学和高通量细胞筛选技术等的应用为现代内科学对疾病的认识提高到一个新的水平。表观遗传学（epigenetics）是指人类基因组含两类遗传信息，一类是传统意义上的遗传信息，即DNA序列所提供的遗传信息，另一类是表观遗传学信息，即没有DNA序列变化的、可遗传的基因表达改变，指导DNA提供的遗传信息得以精确表达。和DNA序列改变不同，许多表观遗传学改变是可逆的，这为疾病治疗提供了理论依据，表观遗传改变在疾病发病机制、诊断、治疗和预后判断方面起重要作用。例如近年来DNA甲基化和组蛋白去乙酰化两种表观遗传学修饰在白血病发病机制研究中获得可喜的成绩，DNA甲基转移酶抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂都是表观遗传学药物，已在临床上应用，表观遗传靶向治疗是肿瘤治疗新方向。

由于分子生物学和细胞遗传学的进展使不少内科疾病的病因与发病机制获得进一步阐明。截至1999年5月全世界文献已报道异常血红蛋白751种，对血红蛋白的分子及其编码的基因进行了深入研究，血红蛋白基因突变引起的异常血红蛋白病已从过去认识的遗传病，进入到现代认识的血红蛋白分子病，对血红蛋白病的深入研究又大大推动了分子生物学与分子遗传学的发展。分子生物学技术的发展，血红蛋白病的产前诊断和基因诊断才能在临床实施。急性白血病的分型诊断，已从过去单纯依赖形态学进入到近代以形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学（M-I-C-M）综合分型诊断，t(15;17)、t(8;21)、inv(16)/t(16;16)融合基因的发现，使急性髓细胞性白血病的早期诊断及微量残留白血病的诊断已成为可能。现代内科学更重视疾病实体（disease entity）的诊断，例如慢性淋巴细胞白血病（CLL）和小淋巴细胞淋巴瘤（SLL），WHO分型认为两者无论从肿瘤细胞形态、免疫表型、细胞遗传学都十分相似，因此将其纳入CLL/SLL诊断。

分子生物学技术的发展，使内科疾病的实验诊断学有了长足的进步。高效液相层析、放射免疫和免疫放射测量、酶联免疫吸附测定、聚合酶链反应和酶学检查技术的建立和完善，使测定体液中微量物质、免疫抗体、药物或微生物的DNA和RNA成为可能，其灵敏度可以达到皮克（pg）乃至飞克（fg）水平。单克隆抗体制备成功又把高度专一性的分析技术推进一步，实验医学提供了新的有效手段。临床生化分析向超微量、高效能、高速度和自动化方面发展，已有每小时能完成300份标本、20项指标的多道生化分析仪。实验诊断技术的革命，为现代内科疾病的诊断建立了扎实的基础。

分子靶向治疗直接作用于靶基因或其表达产物而达到治疗目的，基于单克隆抗体产物的靶向治疗也已在临床上广泛应用，采用表观遗传学原理设计的药物也已开始出现，从而使恶性肿瘤的内科治疗具有高度选择性，分子靶向治疗的出现在内科药物治疗史上具有划时代的意义。

【临床流行病学的创立促使现代内科学向循证医学方向发展】

临床流行病学（clinical epidemiology）是20世纪70年代后期在临床医学领域内发展起来的新兴学科，是一门临床医学的方法学，采用近代流行病学、生物统计学、临床经济学及医学社会学的原理和方法来改善临床科研和临床工作，提高临床决策（clinical decision making）的科学性。因此，从某种意义上来讲，除生物医学是内科学的基础课外，临床内科学还需要另一门基础课，即临床流行病学，对内科

学来讲，这两门基础课缺一不可。

临床流行病学的发展反映了医学模式的转变。20世纪70年代以来，随着人群中年龄结构、疾病谱和死因谱的改变，医学的理论模式也发生了深刻的变化。20世纪以前，医学是在生物学发展基础上形成的"生物医学模式"。它从生物学因素出发，着重于个体疾病的诊断和防治，从而对疾病的认识、预防和治疗取得了显著的成就。但随着人类文明的进步和科技的发展，这一医学模式日渐显露出它的局限性。例如在美国的研究表明，人群的疾病大约50%与生活方式和行为有关；20%与环境有关（包括生活和社会环境）；20%与遗传、衰老等生物学因素有关，还有10%与卫生服务的缺陷有关。可见在防治疾病，维护健康的实践中，不仅要注意影响健康的生物学因素，同时也要注意疾病防治中的心理、环境和社会问题。据此，1974年，加拿大学者Lalonde和美国学者Blum相继提出了新的医学模式称为"生物—心理—社会医学模式"（bio-psycho-social model）。从"生物医学模式"转变为"生物—心理—社会医学模式"体现在医疗卫生工作从以疾病为主导转变为以健康为主导；从以医院等医疗卫生机构为基础转变为以社会为基础；从主要依靠医学科技和医疗卫生部门转变为依靠众多的学科和全社会的参与；满足人民对医学的需求不仅是面向个体的医疗保健，更需要面向群体的卫生保健；疾病防治的重点不仅是危害人群健康的传染病，更要重视与心理，社会和环境因素密切相关的非传染病。其目标是使人民的身心处于更加良好的健康状态。世界卫生组织（world health organization，WHO）提出的健康标准是"健康是身体上、精神上和社会适应上的完好状态，而不仅指无病或不虚弱"（1948年世界卫生组织宪章）。

人民身体健康是社会进步和经济发展的基础。根据新的医学模式，卫生工作将由医治疾病扩展到对人群进行健康监护，提高生命质量。卫生服务目标应是整体的，即从局部到全身、从医病到医人、从个体到群体、从原有的生物医学范畴扩展到社会医学和心理医学的广阔领域。因此，这一新的医学模式对包括内科学在内的整个医学领域的发展都具有重要的指导意义。临床流行病学的创立，使内科学的研究范围得到扩展。从生物医学研究方法建立的诊断试验，需要通过临床流行病学的研究方法加以评价，面临日新月异，种类繁多的临床检验项目，如何选择灵敏度高、特异度高的诊断试验应用于临床，淘汰那些真实性不高的检验项目。各种建立的新的治疗方法，亦需要经过临床流行病学方法的评价，评价内容除近期疗效、远期疗效外，尚需要临床经济学评价和生命质量的评价，从而在临床上推广那些"价廉物美"的治疗方法。

临床流行病学的发展促进了临床决策的科学化。一位内科医师在平日工作中，每时每刻都处于制订临床决策的过程中。在诊断过程中，特别是比较复杂的病，内科医师常需要考虑下一步应选用何种辅助检查或特殊检查，是否需要请其他科会诊，这就是诊断决策。一种疾病有多种治疗方法，如何结合您所经治患者，提出价廉、高效、安全，适合该患者的治疗措施，这就是治疗决策。临床决策是指根据国内外医学科学的最新进展，提出的临床决策方案与传统方案进行全面比较和系统评价，充分评价不同方案的风险及利益之后选取一种最好的方案用于临床的过程。临床决策分析时采用定量分析方法，充分评价不同方案的风险和利益之后选取最佳方案以减少临床不确定性和利用有限资源取得最大效益的一种分析方法。临床决策分析常用的方法主要有决策树模型分析法和灵敏度分析法。另外，针对慢性病的特点，选用Markov模型来模拟疾病过程进行决策分析要比一般的决策树模型更合适。

临床流行病学的创立促进现代内科学向循证医学方向发展。循证医学是遵循证据的临床医学。20世纪80年代，临床流行病学创始人之一Sackett教授对循证医学的发展起了重要作用，1994年他在英国牛津大学创建了世界上第一个循证医学中心。循证医学是一种理念，其核心思想是任何医疗干预都应建立在新近最佳科学研究结果的基础上，其目的是为了临床决策的科学化，它将医师个人的临床实践经验与科学的证据结合起来，使患者获得最佳的诊治。临床流行病学是学习和实践循证医学的基础，从临床流行病学建立起来的严格评价原则和方法已成为实践循证医学的基本技能。21世纪的临床医学将是循证医学的时代。临床实践指南（clinical practical guideline）是官方政府机构（如卫生部）或学术组织（如医学会）形成的医疗文件，其目的是为了提高医疗质量，控制医疗费用的不断上涨，规范临床医师诊断和治疗行为，面对国内外众多的临床实践指南，首先应选择那些以循证医学为基础的指南，即是从循证医学的原则和方法制订的临床实践指南。

【转化医学和整合医学促进内科学的发展】

转化医学（translational medicine）是近年来国际医学健康领域出现的新概念，其主要目的是为了打破基础医学与药物研发、临床医学之间固有的鸿沟和屏障，建立起彼此的直接关联，缩短从实验室到病床（bench to bedside）的过程，把基础研究获得的研究成果快速转化为临床上的治疗新方法，从而更快速地推进临床医学的发展，最终使患者直接受益于科技。转化医学要求从临床工作中发现和提出问题，从患者出发开发和应用新的技术，由基础研究人员进行深入研究，然后再将基础科研成果快速转向临床应用，用于患者的早期检查和疾病的早期评估，研究进程向一个更加开放的、以患者为中心的方向发展。科学技术的发展、诊断检测方法的临床应用进一步促进了内科学的发展。

20世纪50年代之后，随着临床医学的发展，各种先进的诊疗方法先后应用于临床。除了前述的分子生物学技术应用于内科疾病的实验诊断学外，影像学诊断技术也迅猛发展，包括各种超声检查（包括经食管、经肛管、多普勒、二

维、三维、声学造影等)。超声诊断近年发展很快,已从A型(一维)、B型(二维)发展到三维成像,可得到脏器的立体图;多普勒彩色血流显像更可对血流及其变化取得直观的效果;食管内多平面超声心动图能在更接近心脏的部位进行探测;心肌超声显像技术有助于判断心肌的血液灌注情况。血管内超声显像能显示血管壁结构的变化,有力地补充血管造影的不足。根据光的干涉原理,将光学技术与超灵敏探测器合为一体,应用计算机进行图像处理的光学相干断层显像(optical coherence tomography,OCT),是目前分辨率最高的血管腔内显像技术。超声内镜可以诊断纵隔肿瘤和腹腔内其他肿瘤如淋巴瘤、肾上腺肿瘤,并有助于直肠癌和肺癌的分期。影像检查在提高灵敏度和特异性的同时融进定量检测的新功能,如CT、MRI的灵敏度和特异性在不断提高,新的影像学检查如正电子射线断层检查(PET)、高精度数字造影血管机的应用和不断改进。数字减影法动脉造影(DSA)对于肝脏、胰腺和肠道肿瘤的诊断,对肠道出血、尤其是小肠出血有定位和定性的诊断价值。数字减影法心血管造影的意义也很大。全数字化心血管X线造影专用系统用于心导管检查能提高影像的分辨率,增强组织对比度,用光盘录像,激光打印,可录得能显示更多细节的高质量图像,给诊断和治疗提供更有参考价值的资料。多排螺旋CT显像技术的迅速发展,使无创性的冠状动脉造影成为可能。放射性核素检查的新技术已广泛应用于胃、肠、肝胆、心血管、内分泌、肾、血液、肺部疾病的诊断,用单光子计算机化体层显像(SPECT)使诊断水平进一步提高,而用正电子体层显像(PET)可无创伤地观察活体内的物质代谢改变,使诊断更加深入。内镜的不断改进扩大了内镜的用途,减轻了患者在检查时的痛苦,并通过直接观察、电视照相、电影照相、采取脱落细胞和活组织检查等手段,提高了对消化道、呼吸道、泌尿道、腹腔内等一些疾病的早期诊断,而且可用于治疗,如止血、取出结石、切除息肉等,逐渐发展成为微创性治疗的手段,代替了部分外科手术治疗。例如内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection,EMR)可以切除位于黏膜的癌前病变,如Barrett食管或胃肠道息肉以及内镜黏膜下切除术(endoscopic submucosal dissection,ESD)可以切除比较大范围的早期胃肠道癌症。近年又有用于心血管系统的内镜问世。仿真内镜检查术是将CT或MRI所取得的图像经计算机处理获得的体内管腔三维动态影像,作为非侵入性诊断技术对胃肠道息肉、肿瘤等病变有诊断价值。机械通气的应用,呼吸机的不断更新换代,使抢救呼吸衰竭成功率不断提高。细针穿刺活检的推广,对肝、肾、肺、心内膜和心肌、甲状腺等进行经皮活组织检测的技术,提高了这些脏器疾病的诊断准确性。造血干细胞移植技术的应用,使恶性血液病可获得治愈的机会。血液净化技术的应用,不仅是肾脏的替代治疗,而且可以应用于非肾脏疾病的治疗。心(包括血压)、肺、脑的电子监护系统能连续监测病情,当出现超过容许范围的变化时能及时报警,提高了抢救危重患者的成功率。

整合医学(holistic integrated medicine)从分子—细胞—组织—器官—个体—群体、从微观到宏观,强调预防性治疗、个体化治疗和替代性治疗的统一。例如肿瘤已被认为是全身代谢障碍的局部表现,因此,临床上对肿瘤的治疗,应针对机体的状况和肿瘤的生物学特性,肿瘤的预防应考虑机体遗传与环境因素的交互作用。环境致病因素只是致病的先决条件而不是必备条件,而致病的必备条件的基础是机体的遗传变异。因此,认识疾病的规律需要从基因组入手,全面揭示基因转录、翻译、调控和代谢与生物学行为的关系。肿瘤全基因组变异分析不仅是转录和蛋白质组学研究的基础,也是未来整合医学发展的基础。疾病系统生物学(systems biology)的研究使人们能以全局的视角了解疾病发生发展的规律和机制,特别是基因、环境和生活方式的相互作用与疾病的相关性。疾病系统生物学研究发现的生物标志物及其网络不仅是疾病的传感器和驱动力,而且是将疾病系统生物学的技术和知识转化为预测(prediction)医学、预防(prevention)医学和个性化治疗(personalized therapy)的桥梁,并使所谓的3P医学走到前台。这些新兴学科和新兴技术的发展将为疾病的病因与发病机制的研究带来巨大进步。

【正确处理大内科各专科与普通内科的关系】

由于先进的诊疗技术的应用,一方面大大提高了内科临床诊断和治疗水平,另一方面使内科各专科获得迅速发展,专业化程度不断提高,逐渐形成了目前三级医院中内科各专科的设置。因此内科领域内的专科化是临床医学的发展,先进诊疗方法的应用的必然结果。例如心血管病专科,由于高度选择性的心血管造影、放射性核素显像、心脏电生理检查(包括Carto、Ensite系统的定位)等的推广;新的治疗手段如心脏电复律、人工心脏起搏、埋藏式的自动起搏复律除颤、带球囊心导管的血管和心脏瓣膜扩张术,经心导管的电能、射频、激光消融术和血管内置入支架,近年又开展急性期的冠状动脉球囊扩张和支架安置术治疗等。如果没有心血管病专科的设置是难以完成上述诊疗任务的。由于内科各专科的不断完善和发展,因此出现了"普通内科是否要继续存在"的大讨论。但是,正如前述,分科过细也有不利于患者就诊和进行综合防治的负面影响。澳大利亚皇家内科学院主席Thomson教授认为目前全球疾病状况主要特点是疾病的老龄化、慢性化和复杂化,必须以全球的观点来考查普通内科的现状,普通内科医师作为衔接初级医疗与专科医疗的职业,面临重要的挑战是日益增长的"复杂患者"。这些患者同时患有两种或者更多的疾病,年龄大于65岁的慢性疾病患者。内科医师的培训也面临许多新的挑战,首先应平衡普通内科培训和专科的培训。专科的蓬勃发展虽然提高了疾病诊治水平,但由专科医师负责基本

医疗却造成卫生资源的浪费，过度医疗使美国的卫生费用迅速增长，并且专科医师对患者的整体医疗缺乏综合协调。因此，近20年来美国医学院普通内科发展十分迅速，到2002年几乎所有美国医学院校都设有普通内科。中华内科杂志在2003—2005年开展了“大内科是否有存在的必要”的讨论，历时一年余。大家一致认为：从提高医疗质量、降低医疗成本、提高内科医师素质各方面来看，大内科不但有存在的必要，而且应当加强。2007年9月召开了中华医学会第十一届全国内科学术会议，提出了通过大内科领域学科交叉，促进大内科学科发展，提高内科医师综合素质的号召。北京协和医院已正式成立普通内科设置，他们认为内科是专科医师成才的基础，内科的去实体化趋势非常不利于医学生和内科住院医师综合能力的培养。卫生部公布的新的医改方案已认真考虑这一问题，进行住院医师和全科医师的规范化培养。平衡对待专科发展和普内科的关系，专科医师培养建立在普内科医师培养基础上。

【怎样学好内科学，当好内科医师】

（一）如何成为一名高素质的内科医师 由于现代临床医学的广度和深度都较以前有了很大的变化，医学涉及社会、伦理、法律、经济方面问题日益增多。临床医师是一种崇高的职业，又是一项特殊的职业，因此要学好内科学，当好内科医师。首先需要将自己培养成一名高素质的内科医师。有高度的责任心和同情心实践职业道德。我国著名血液专家张之南教授著书《治学与从业》提出医师应有的职业素质，认为一名内科医师应具有下列素质：①奉献精神；②求真务实；③勤奋敬业；④机敏、灵活、周密、有序。他虽已80高龄，仍重读先贤千余年前的大作，我国唐代著名医学家孙思邈《备急千金要方》，“大医精诚”指出“医乃仁术”，“凡大医治病，必须安神定志，无欲无求，先发大悲恻隐之心，誓愿普救含灵之苦”。因此，治病救人是一名内科医师的天职。所谓高素质首先需要有这方面的素质。内科医师不应将患者看成病例，只顾病例不顾患者，要全心全意为患者服务，我们服务的对象是患者。因此需要具有高度负责的素质，要像孙思邈提出的大医治病的精神对待每一位患者。此外，内科医师也要认识到医学已不是一门纯自然科学，它的边缘学科已经深入到心理学、社会学、人类学甚至经济学和文化传统之中。疾病可能来源于基因组编码的变异，也可能是贫困、文化水平低从而卫生条件差，缺乏防病保健知识的结果。医学研究不仅要重视患者异常的分子和细胞，也要注意患者曾有过艰辛的生活经历，从而使身心健康受到损害。内科医师临诊时不能单纯着眼于疾病，还要着眼于患者，必须正确地运用医学伦理学的准则；在疾病防治中不仅要考虑疾病的生物学方面，还必须考虑疾病发生、发展和防治中的心理学和社会学方面；在疾病防治中要全面关心患者，建立良好的医患关系，学会谈话技巧，并维护医师与患者家属的互信关系，以取得患者对治疗过程的合作；要尊重患者的权利，对医疗干预措施的介入、更改或撤停，应当向患者作出解释；在上述的循证医学证据用于解决患者问题时，必须将获得的证据与患者沟通，在患者理解和同意的基础上实施诊断和治疗措施。要正确运用法律手段，保护医患双方的合法权益；要合理运用保护性医疗的原则，选择适当的时机，将疾病的诊断和结局告知患者或其家属；要做好临终关怀，并在法律允许范围内慎重使用减轻或消除患者痛苦的措施等。

美国 Weinstein MC 教授编著的《临床决策分析》中指出临床医师总是在不确定情况下作出临床决策。这种不确定性来自以下4个方面：①临床资料的不正确；②临床资料的模糊和解释的多样性；③临床信息和疾病表现间关系的不确定性；④治疗效果的不确定性。面对不确定的临床问题作出正确的判断是一门医学艺术。Harrison 内科学的绪论中也认为临床医师将医学知识、直觉的观察和个人的经验结合起来进行正确的判断是一种医学艺术，从而使临床实践成为具有科学基础的实践。这是临床工作的特点，从这方面来要求一名内科医师，他必须具有较高的逻辑思维的素质，尤其对一名内科医师来说更为重要，要具有正确的临床思维能力，面对医学知识爆炸的时代，如何运用这些知识，融入临床实践，作出正确的判断。因此临床思维能力的培养也是一名高素质内科医师的必备条件。

（二）养成不断学习，不断总结临床经验，不断接受继续教育的习惯 临床内科学是实践性很强的学科，疾病的临床表现千变万化，同一疾病不同患者可以有不同临床表现。即使做了几十年的内科医师，积累了大量临床经验，但每天面对的患者的病情仍有不少新面孔，仍需要参阅大量文献资料，才能为患者解决日常医疗工作。再加上现代内科学发展神速，知识爆炸。这就促使内科医师自己需要不断通过实践积累经验，不断学习接受再教育，阅读新的医学书籍和杂志，参加有关学术会议，不断吸收新知识，开展新技术，赶上内科学的进展。因此，作为内科医师要准备为患者服务到老、为科学献身到老和学到老。实践经验告诉我们，只有结合自己经治的患者，参阅有关文献，其文献阅读效率最高，同时又为患者解决了实际诊疗问题，一举两得，这是临床医师学习医学文献的主要方式。关键问题是内科医师在繁忙的临床工作中，要养成不断学习，不断总结临床经验，不断接受继续教育的习惯，才会在实践中提高自己的水平。

在生物医学及信息技术高度发达的今天，医学研究已全球化，医学文献信息几何倍数增长。此外还有数量庞大的未公开发表的文献、灰色文献等。如何从中追踪研究前沿，掌握新进展，如何从海量的信息资源中提取有价值的信息，是内科医师面临的巨大挑战。因此需要学会文献检索，如何从电子文献数据库中美国国立医学图书馆 MEDLINE 和 Cochrane 图书馆等找到您所需要的文献。除了学会文献检索外，还需要应用临床流行病学的原则和方法对文献

报道结论的真实性、精确性和实用性进行严格评价，然后才能将文献报告的结论应用于您所经治的患者。

事实上，临床实践是临床研究选题的丰富源泉，在日常工作中，无时无刻不面临着许多诊断问题、治疗问题及预后估计问题，都值得每位内科医师认真研究和总结。只有不断总结临床经验的内科医师才能成为一名高级内科医师。

（三）注意内科基本功的训练，培养认真仔细的工作作风 内科医师诊病的基本方法，主要还是依靠详细的询问病史，全面的体格检查，结合有针对性的实验室检查，进行正确的临床思维。大多数病例通过上述方法都能获得正确诊断。根据临床经验，许多误诊的原因并不是缺乏什么高深的新技术，而是在于询问病史有遗留，重要体征未发现，临床思维不得当。因此内科基本功的训练至关重要，那种认为目前各种先进检查方法已在临床广泛应用，不必再强调病史询问、体格检查等基本功训练，这是非常错误的论调，将会祸害年轻一代的内科医师，增加误诊率。因此内科医师必须养成认真仔细的工作作风。不论在询问病史、体格检查、分析病例以及下结论都必须认真、仔细，不能马虎，这可能也是内科医师的基本素质，要注意培养。

内科基本功的含义可能还要广些，尚应包括重要实验室检查的原理和结果的判断，心电图的阅读，X线片、CT片及MRI片的阅读，骨髓片的阅读等，有上述基本功的内科医师比那些只会看报告的内科医师要强很多，在诊断过程中对疾病的理解要深刻得多。在临床工作过程中发现，经常跑放射科请教读片的内科医师，其诊断正确率要比单纯依靠报告诊病的内科医师高很多。

参考文献

1. 陈灏珠.“三基三严”受益永远. 中国实用内科杂志，2011，31：401.

2. 陈灏珠. 浅谈内科医师如何成才. 中国医师能力评价，2011，4：3.

3. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2012.

4. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome, Science, 2001, 291: 1304.

5. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine 18th ed, McGraw-Hill Companies, Inc. New York, 2012.

第二篇　分子生物学基础与临床

宋后燕　黄海艳

1953 年 Watson 和 Crick 发现了 DNA 双螺旋结构，揭示了 DNA 自我复制的机制，为分子生物学树立了里程碑，使人们开始用分子生物学的语言来解释人类的遗传现象。1966 年 Nirenberg、Crick 和 Ochoa 等破译了人类的遗传密码，并提出了遗传信息传递的中心法则（图 2-0-1）；1972 年 Boyer 和 Berg 建立了 DNA 无性繁殖技术；1975 年 Sanger 和 Gilbert 建立了 DNA 分子中核苷酸顺序分析法。在上述理论和技术的基础上建立的重组 DNA-基因工程技术，已成为分子生物学的核心技术，并渗透到医学领域，不仅研制了多种疫苗、药物和诊断试剂用于防病治病，而且揭示了许多疾病的发病机制都与特定基因的结构和功能、基因表达及其调控有关。而今，RNA 干涉和表观遗传学的发现，以及对人体信号转导系统网络的认识，使现代分子生物学深刻地促进着医学的发展；然而，遗传信息传递的中心法则仍然是分子生物学的灵魂。

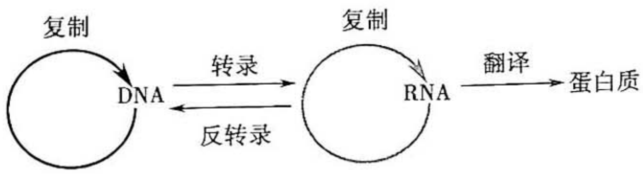


图 2-0-1　遗传信息传递的中心法则

第一章　现代分子生物学关键技术

第一节　重组 DNA 技术

重组 DNA 技术主要包括：限制性核酸内切酶的应用、基因的无性繁殖、核酸分子杂交和 DNA 分子的核苷酸序列分析。

一、限制性核酸内切酶

限制性核酸内切酶能识别双链 DNA 分子内部特异的4～8 个碱基对（base pair，bp），水解切断每条链的一个 3′，5′-磷酸二酯键，形成 5′-PO_4 末端和 3′-OH 末端。有的限制性核酸内切酶在不同的平面上切割 DNA 的两条单链，使两条链上都留下一段（约 2～6 个核苷酸）伸出来的单链，这两段单链的碱基彼此互补，可再次形成氢键，使 DNA 重新环化，这种末端称为黏性末端。有的限制性核酸内切酶在同一平面上切割 DNA 的双链，切割后，两条单链的末端在同一平面上，称钝性末端（或平头末端）（表 2-1-1），钝性末端不能自行环化。无论黏性末端或钝性末端均必须在连接酶催化下才能在两个末端之间再次形成磷酸二酯键，使 DNA 片段真正稳定地连接起来。

至今限制性核酸内切酶有数百种，常用的有数十种。各种内切酶都有最适宜的作用条件。

表 2-1-1　限制性核酸内切酶切点

内切酶名称	被切割位点	切割后末端结构
EcoR Ⅰ	↓ ……GAATTC…… ……CTTAAG…… ↑	黏性末端
HindⅢ	↓ ……AAGCTT………… TTCGAA…… ↑	黏性末端
Alu Ⅰ	↓ ……AGCT…… ……TCGA…… ↑	钝性末端

二、基因的无性繁殖(gene asexual reproduction, clone)

(一) 宿主细胞内无性繁殖基因　含基因的 DNA 片段与载体 DNA 重组，引入宿主细胞，外源基因受宿主细胞 DNA 复制酶体系的催化进行复制，从而大量地无性繁殖外源基因(图 2-1-1)。

(二) 聚合酶链反应扩增基因　聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)是一种非常有效而且简便的体外基因扩增技术。

PCR 反应是由模板变性(denaturation)、引物退火(annealing)及 DNA 聚合酶催化下延伸(extension)新生链三个简单步骤组成的重复循环反应。模板 DNA 需加热至 95℃，充分解离成单链；当温度下降至 55℃左右时，人工合

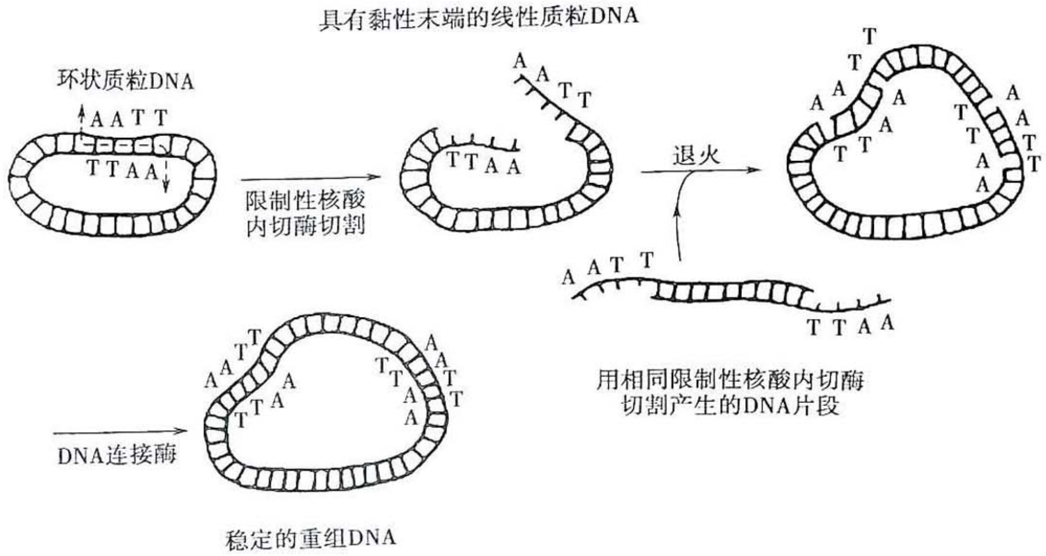


图 2-1-1　重组 DNA 分子的形成

质粒 DNA 经限制性内切酶切割，形成含有黏性末端的线性 DNA，具有同样黏性末端的 DNA 片段通过碱基互补，形成环状 DNA，在 DNA 连接酶催化下产生很稳定的重组 DNA 分子

成的一对寡核苷酸引物(20～30bp)互补结合到模板链两侧末端，在含 Mg^{2+} 和 4 种 dNTP 缓冲液中，耐高温的 DNA 聚合酶从引物 3′-OH 端催化合成与模板链互补的新生链。由于每一循环中合成的产物可作为下一循环的模板，因此，经几次循环，模板 DNA 的拷贝数即按几何级数增长(2^n)，20 个 PCR 循环使基因扩增 2^{20}(图 2-1-2)。

三、核酸分子杂交技术

DNA 分子是由两条头尾倒置的脱氧多核苷酸组成，其中一条链的碱基与另一条链的碱基之间由氢键连接，以 A-T、G-C 互补。在加热、碱性或尿素、甲酰胺等氢键破坏物作用下，链间氢键断裂，形成两条单链结构，称为 DNA 变性(denaturation)；在合适的条件下，两条碱基互补的单链可以恢复成双链结构，称为 DNA 复性(renaturation)。变性与复性过程的发生主要与温度、盐浓度以及变性剂的浓度有关，与两条链之间碱基互补的程度当然更有关(图 2-1-3)。

基于上述原理，核苷酸顺序已知的，其中一种单核苷酸经过标记的核酸片段称为探针，与待测标本核酸进行杂交反应，即可观察到样本核酸中是否存在与探针具有同源性的基因，或 DNA 片段。

核酸分子杂交
- 固相杂交
  - DNA-DNA Southern 印迹转移法
  - DNA-RNA Northern 印迹转移法
- 液相杂交
- 原位杂交(菌落原位杂交，噬斑原位杂交，组织细胞原位杂交)

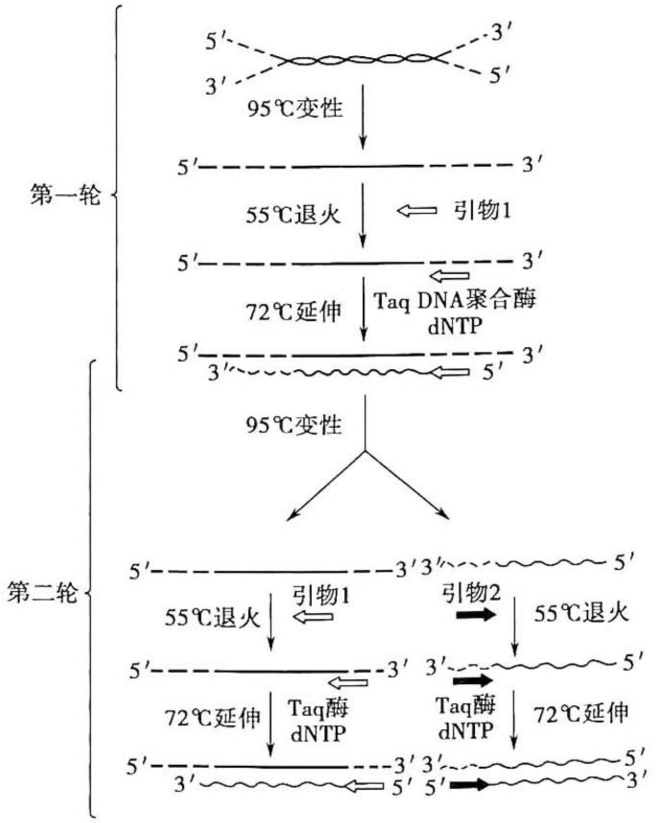


图 2-1-2 PCR 原理示意

(⇦➡分别代表左、右侧引物)

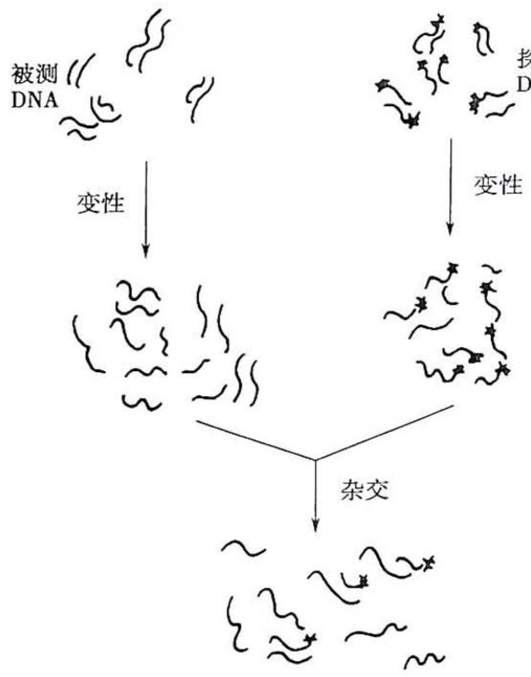


图 2-1-3 核酸分子杂交示意

无论何种杂交都需要放射性核素或其他物质标记的基因或基因片段作为探针。固相分子杂交是在纤维素膜上进行的，因为这种滤膜能吸附变性 DNA 或 RNA 分子，如果变性后的探针与滤膜上的核酸之间有一定数量的碱基是互补的，则探针与滤膜上的核酸分子通过互补碱基之间形成氢键而杂交。杂交的结果由 X 线胶片放射自显影或其他方法反映出来。液相分子杂交是用 S1 核酸酶将没有形成杂交分子的 DNA 单链水解为单核苷酸，然后离心沉淀杂交分子，测定沉淀的放射性，与标准分子放射性比较，可以计算样本中待测基因的拷贝数。

四、DNA 序列分析

Sanger 酶学方法测定 DNA 分子中核苷酸序列的基本原理是利用 DNA 聚合酶进行多核苷酸的酶促合成。在反应混合液中有模板、引物、酶、四种 dNTP（其中之一为^{32}P 标记的 dNTP），以及与四种正常的 dNTP 成一定比例的 ddNTP（2′，3′-双脱氧核糖核苷三磷酸）。例如 ddATP，在多核苷酸合成过程中遇到 dATP 掺入的位置就有两种可能的情况发生，如果是 dATP 掺入，则链继续延长，如果是 ddATP 掺入，合成反应就停止，链就不再延长。因为 ddATP 脱氧戊糖的 3′位置 C 没有羟基，不能参加 3′，5′磷酸二酯键的合成。这样就得到一系列长度不同的、以 ddA 结尾的一组片段。同理，也可以得到以 ddG、ddC、ddT 结尾的片段。在变性条件下，对这些片段进行高分辨率的凝胶电泳分离和放射自显影，可以从 X 线感光片上直接读出 DNA 片段的碱基顺序（图 2-1-4）。目前运用荧光标记和机器人测定核苷酸顺序，工作效率非常惊人。

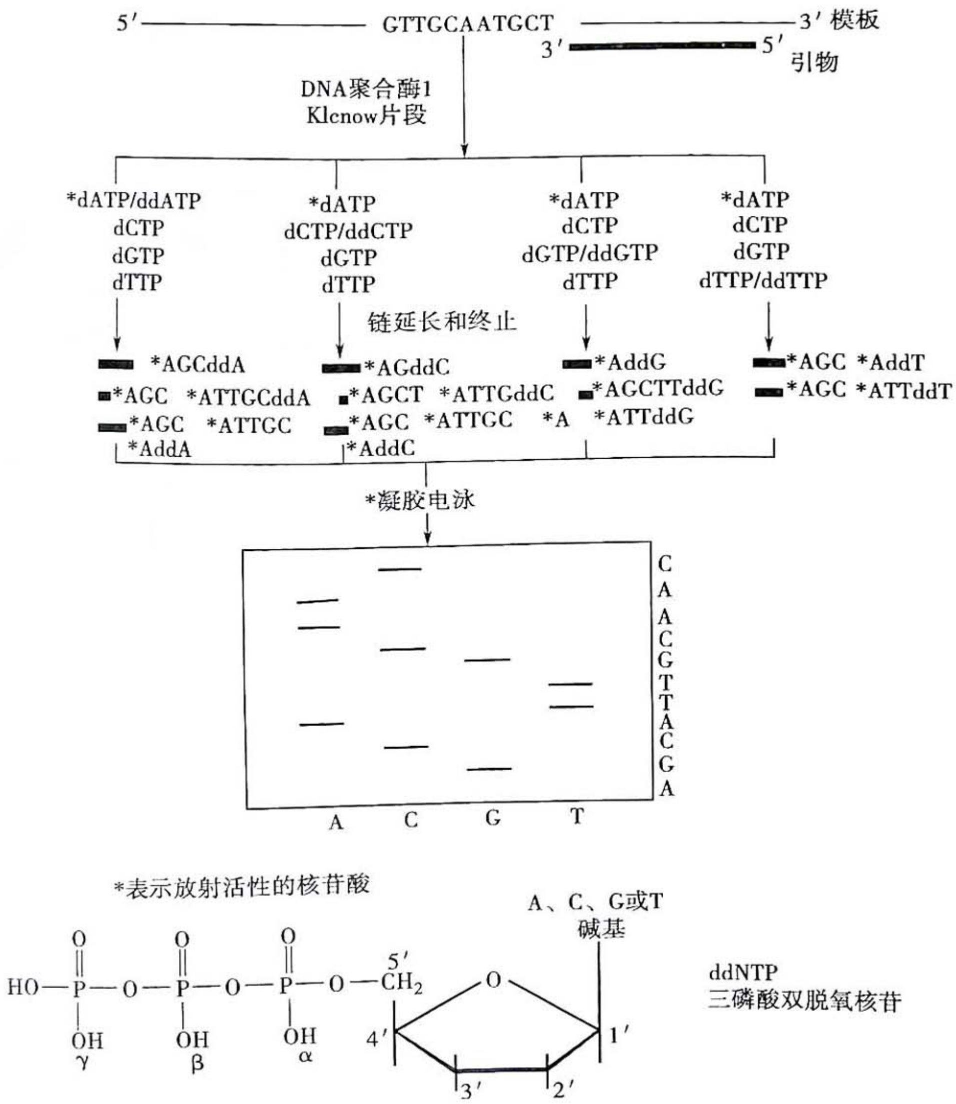


图 2-1-4　用 Sanger 酶学方法测定 DNA 中核苷酸顺序

第二节　基因工程的基本过程

基因工程(gene engineering)是指某种生物细胞的基因或人工合成的基因经重组后，引入另一种生物细胞，在此种细胞内大量合成该基因编码的蛋白质(或多肽)，改变此种细胞的基因表型。合成的蛋白质(或多肽)提纯后形成基因工程产品，具有重要的应用价值。

一、目的基因的制备

(一) 人工合成　利用化学合成基因片段和 DNA 连接酶的催化作用合成基因。自从 DNA 合成仪问世以来，人工合成基因的效率非常高。

(二) 反向转录合成双链 cDNA 基因　从组织中分离 mRNA，用反向转录酶催化合成单链 cDNA，碱性条件水解去除 mRNA 后，以此单链 cDNA(scDNA)为模板，由 DNA 聚合酶催化合成双链 cDNA(dscDNA)，用 S1 核酸酶水解切除发夹结构盲端单链部分，再用多核苷酸末端转移酶处理后，转化宿主细菌后形成双链 cDNA 基因库，用探针从基因库筛选含目的基因的克隆(图 2-1-5)。

(三) 从染色体 DNA 分离目的基因　染色体 DNA 用限制性核酸内切酶水解形成 DNA 片段，与载体 DNA 重组，转化宿主细胞，制成基因组基因库，再用探针从基因库中分离含目的基因的克隆。

(四) PCR 技术扩增目的基因

二、连接酶催化目的基因与载体 DNA 链接形成重组 DNA 分子

目的基因必须与载体形成重组 DNA 后进入宿主细胞，才能在宿主细胞内稳定地复制和表达目的基因。用细菌做宿主细胞表达目的基因时常用质粒，用细胞做宿主时则用病毒或考斯质粒。

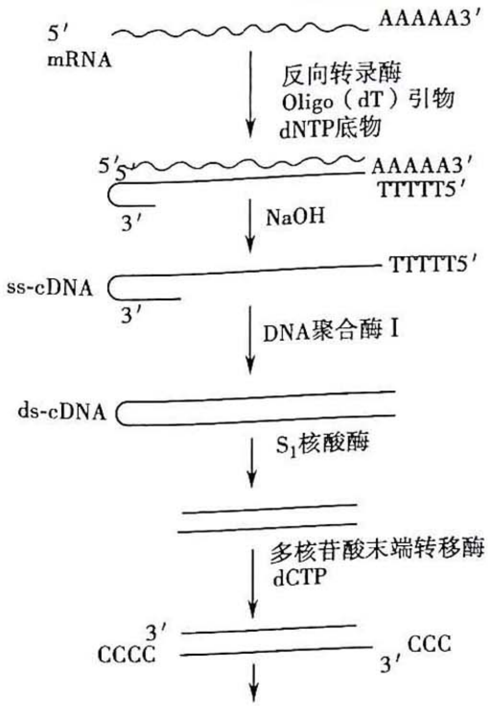


图 2-1-5　双链 cDNA 由反向转录合成示意

三、重组 DNA 分子转化宿主细胞

通常在低温下用 Ca^{2+} 处理宿主细胞，改变细胞膜的通透性；或用高压脉冲电场在细胞膜上打洞即电穿孔，使重组 DNA 分子进入宿主细胞，并且稳定地对目的基因进行无性繁殖。

四、克隆分离和鉴定

DNA 转化宿主细胞形成克隆后必须经筛选和鉴定，常用筛选方法有药物筛选基因、特殊显色反应、菌落或噬斑原位杂交、DNA 的内切酶片段分析，最后通过 DNA 核苷酸序列测定肯定阳性克隆中含有核苷酸顺序完全符合阅读框架的目的基因。

五、基因表达、表达产物分离纯化和鉴定

目的基因进入宿主以后，利用宿主的酶系，进行基因复制、转录和翻译，获得基因表达产物，即基因工程产物。

根据基因工程产物选择表达载体，通常由单链多肽组成的单纯蛋白质用原核表达载体，含二硫键不含糖链的蛋白质用酵母表达载体，含二硫键又含糖链的蛋白质选病毒表达载体，由哺乳类细胞作宿主表达基因工程产物。

设计目的基因与表达载体重组时，在目的基因上游必须含有高活性的启动子，下游必须有转录终止顺序，保证目的基因高效转录和翻译，大量产生目的基因的表达产物，目的基因表达产物必须经生化-分子生物学技术分离纯化、鉴定和活性测定后，才能确认基因工程产物。

第三节　几种分子生物学新技术

一、酵母双杂交系统（two-hybrid yeast system）

利用酿酒酵母 GAL4 蛋白的生物学特性，构建了酵母双杂交遗传系统，可以有效地分析蛋白质之间的相互作用。

基本策略见图 2-1-6 所示。

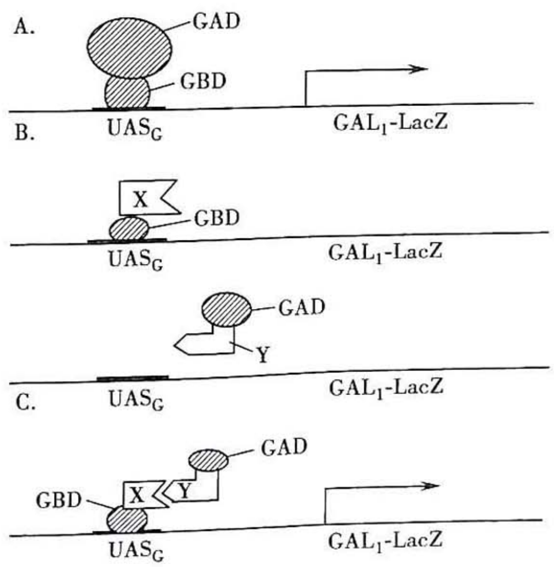


图 2-1-6　酵母双杂交系统的构建策略

A. 天然 GAL-4 蛋白含 GBD 和 GAD 结构域，能诱导 GAL-LacZ 基因的转录　B. 只含 GBD 或 GAD 的分子均不能诱导的 GAL_1-LacZ 转录　C. 当 X 和 Y 两蛋白质相互作用时，GAL-4 蛋白的 GBD 和 GAD 互相靠近，能诱导 GAL_1-LacZ 转录

GAL4 是酿酒酵母的转录激活因子，在含半乳糖的培养基中激活某些酶的转录，使酵母细胞能利用半乳糖。它含有两个独立的结构域，N-端含 1～147 氨基酸残基的区域能与特异 DNA 序列（UAS_G）结合，是 DNA 结合域（GAL4 binding region，GBD）；C-端含 768～881 氨基酸残基，为转录激活结构域（GAL_4 activating region，GAD）。双杂交酵母系统将这两个结构域分别构建两个杂交分子。GBD 在“X”蛋白框架内融合，而 GAD 融合到“Y”蛋白的下游。当 X 和 Y 蛋白相互作用形成复合体时，GAL4 的 GBD 和 GAD 两个结构域互相靠近，从而激活由 UAS_G 序列调控的基因转录。

单杂交系统利用待研究蛋白质本身的 DNA 结合活性，与另一蛋白质的转录激活区融合，形成单杂交分子，它

与DNA位点结合后激活报道基因的表达。单杂交系统用于研究DNA—蛋白质之间的相互作用，特别是DNA结合蛋白或转录因子的鉴定。

酵母杂交系统用于筛选与已知蛋白质能互相作用的未知蛋白分子，分析蛋白分子之间的特异作用位点；也可用于设计新的能与细菌或病毒蛋白作用的多肽药物。

二、基因打靶

基因打靶(gene targeting)是通过特殊技术实现基因敲除(gene knock-out)或基因敲人(gene knock-in)，特异地改变细胞或生物体基因表型的实验手段。基因打靶建立在胚胎干细胞(ES)技术和基因同源重组技术的基础上，广泛应用于基因功能研究、人类疾病动物模型的研制以及经济动物遗传性能的改良。

基因打靶的基本过程：

1. 利用ES细胞和基因同源重组技术，获得目的基因已修饰的中靶ES细胞。

2. 通过显微注射或者胚胎融合方法将中靶ES细胞引入囊胚，然后植入假孕子宫，发育为嵌合体动物。

3. 同源重组后的目的基因经生殖系遗传，筛选纯系突变体动物。

用ES细胞进行同源重组已成为小鼠基因组中进行任意位点打靶的常规技术。获得突变小鼠已超数千种。对突变小鼠基因的表型分析，认识了许多与疾病相关的基因的功能，促进现代生物学和医学许多突破性的进展。

完全性基因打靶使基因组功能永久性消失，中靶细胞或胚胎早期死亡，无法深入研究基因的功能。目前常用的特异性时空可调性基因打靶Cre-LoxP系统即条件性基因打靶(conditional gene targeting)克服了上述问题。

Cre-LoxP系统包括Cre重组酶和LoxP位点两个部分。①Cre酶基因编码顺序来自噬菌体；②LoxP含有8bp间隔区的两个13bp反向重复序列。Cre酶能切除同向重复的两个LoxP位点之间的DNA片段，留下LoxP位点。即Cre是位点特异性重组酶，能切割LoxP位点，催化两个LoxP位点发生重组。使LoxP位点之间的基因缺失(图2-1-7)。

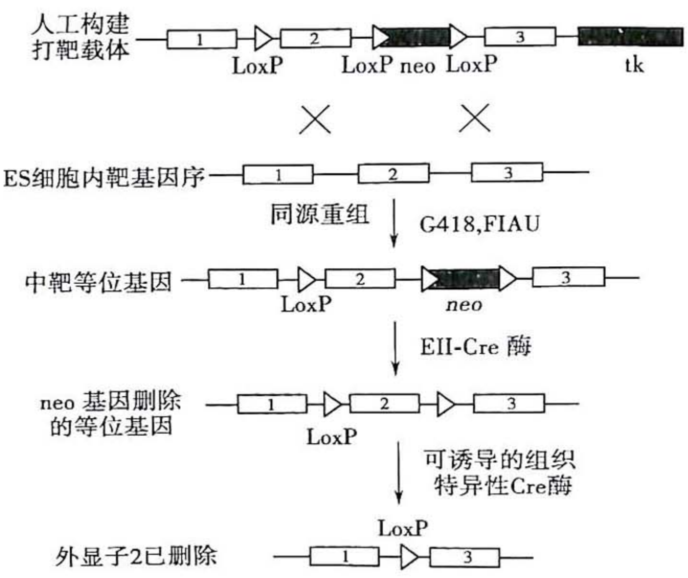


图2-1-7　Cre-LoxP系统条件性基因敲除原理和过程

Smad2和Smad4是抑癌基因。利用Cre-LoxP系统，对Smad2进行条件性基因打靶，并建立中靶小鼠模型。利用此模型的研究成功地显示Smad2基因表达在人类结肠癌、肺癌和肝癌发生中起重要作用。

三、基因定位技术

荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization，FISH)是用荧光分子标记DNA或RNA片段作为探针，与组织细胞染色体互补序列杂交，但不损坏染色体形态，可用荧光显微镜观察探针在染色体上的位置。是基因定位作图和临床诊断的先进技术。

四、生物芯片技术

生物芯片技术(biological chip technology)是高效率、高通量的生物样品检测技术，能大规模获取生物信息。促使分子水平研究发展为细胞乃至整体水平研究。在一块小小的硅片或尼龙膜上，将生物分子探针(如细胞、蛋白质、核酸及其他生物组分)以大规模阵列的形式排布，加入样品相互作用，然后与荧光标记分子进行化学反应，经激光扫描，不同反应强度的标记荧光呈现不同特征的荧光发射光谱，用CCD相机(charge couple device)或激光共聚焦显微镜收集信号，通过计算机软件分析和处理数据，可获得与探针作用的大量生物信息。

基因芯片能快速进行基因组单核苷多态性分析(SNP)，例如，从人类基因组中检出了241 SNP位点。分析不同个体、不同组织、不同发育阶段、不同病变时mRNA或cDNA表达谱的变化，显示基因表达的个体特异性、组织特异性，发育各阶段的时空变化，分析某些基因表达的变化与生长、发育的关系，乃至对疾病机制、诊断和预后作出分析和判断。此外芯片技术还应用于微生物的种属鉴定、致病机制和耐药性分析，以及高通量筛选药物靶位基因。DNA芯片已成功地应用于人酪氨酸激酶基因、β珠蛋白基因、HIV-1蛋白酶和反向转录酶基因以及多种癌基因或抑癌基因突变的检测。

第四节　RNA干扰技术

RNA干扰(RNA interference，RNAi)是由双链RNA诱导的同源mRNA特异性降解，基因失去表达功能，产生

基因沉默，是研究基因功能的有效手段。

一、RNAi 干扰的机制

如图 2-1-8 所示，细胞内双链 RNA(dsRNA)在 Dicer 酶的作用下，形成 21～23bp 的小干扰 RNA(small interfering RNA，siRNA)，siRNA 为短小双链 RNA，与体内一些酶(包括 DNA 内切酶、外切酶、解旋酶等)结合形成 RNA 诱导的沉默复合物(RNA-induced silencing complex，RISC)。在 RNA 解旋酶作用下 siRNA 解链成正义链和反义链，然后卸下正义链，活化 RISC。活化的 RISC 与结构基因表达的 mRNA 的同源区进行特异性结合，RISC 具有核酸酶的功能，在结合部位切割 mRNA，被切割后的 mRNA 随即降解，从而抑制该基因在细胞内的表达。

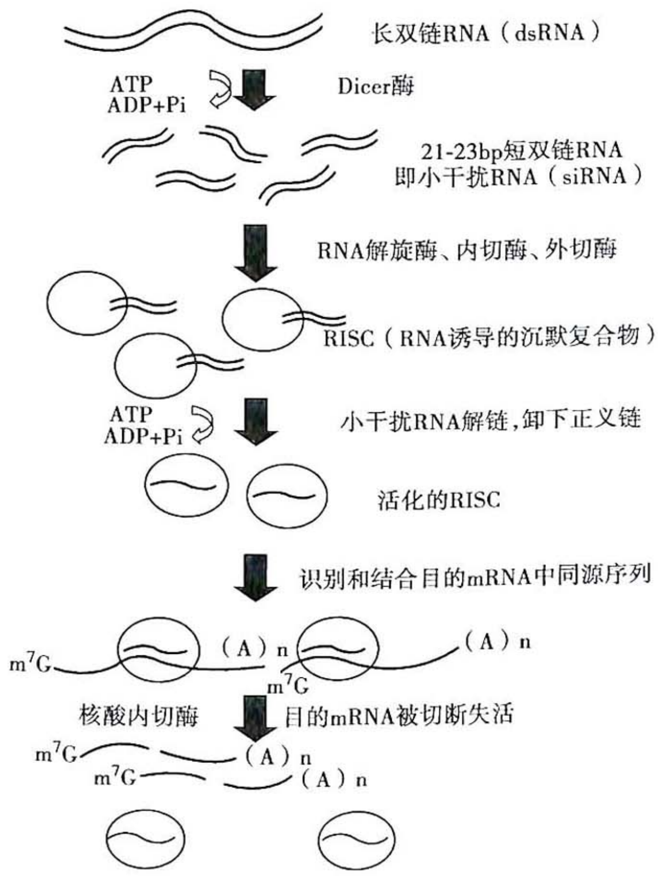


图 2-1-8　RNAi 作用机制示意

二、双链 RNA 载体的构建

RNAi 研究中，双链 RNA 载体的设计和制备是关键之一。先在体外构建能表达双链 RNA 的载体，再将载体转到细胞内合成双链 RNA。构建双链 RNA 表达载体有多种方法：①RNA 多聚酶Ⅲ指导 RNA 的合成。RNA 多聚酶Ⅲ识别 U6 启动子，设计和合成一个 21 个核苷酸的片段(片段 1)，插入到 Bluescript 载体中，再设计和合成与片段 1 反向的重复序列，并在其下游连接 5 个胸腺嘧啶，称为片段 2。将片段 2 接到 Bluescript 载体中片段 1 的下游。将载体转移到细胞内后，转录出的 RNA 具有回文序列，会形成一个发夹样结构，从而得到了双链 RNA。②RNA 多聚酶Ⅲ亦识别 H1-RNA 启动子。在 H1-RNA 启动子后面接上能形成发夹样结构的反向互补序列，将此载体转入细胞后也能在细胞内合成 dsRNA。③利用 T7 作为启动子合成 dsRNA，将 PCR 产物用 NotⅠ酶切后自身连接，回收正向片段和反向片段，连接形成具有反向重复序列的片段，与 pGEMTeasy 载体重组，形成能表达 dsRNA 的载体(图 2-1-9)。

用腺病毒做载体，在体内或体外表达 dsRNA，均能成功地阻断基因表达。

三、RNA 干扰的特征

1. RNA 干扰是转录后水平的基因沉默。

2. 高特异性　RISC 复合物只降解与 siRNA 有同源序列的 mRNA。

3. 高效性　微量 dsRNA 就能抑制基因沉默，因为干扰过程中产生的 siRNA 可以作为引物，以目的 mRNA 为模板，在 RNA 聚合酶催化下形成 dsRNA，由此放大 RNA 干扰效应。

4. 长距离效应　对 RNAi 敏感的细胞具有跨膜表面蛋白质，能传递 RNAi 信号，使 RNA 干扰从起始细胞传递至其他敏感细胞，乃至全身。

5. 表现遗传特性　RNA 干扰不是细胞基因组 DNA 序列引起的，而是 dsRNA 诱导的可以遗传的基因沉默。

四、微小 RNA(micro RNA，miRNA)

miRNA 广泛分布于人类多种组织细胞内的，是一类约含 22 个核苷酸的单链非编码 RNA，与蛋白质编码基因的 mRNA 反向互补或靶向 mRNA 3′非翻译区，并与其结合，从而抑制蛋白质编码基因的 mRNA 的翻译功能或影响其稳定性。一种 miRNA 能靶向一种或多种 mRNA 互补

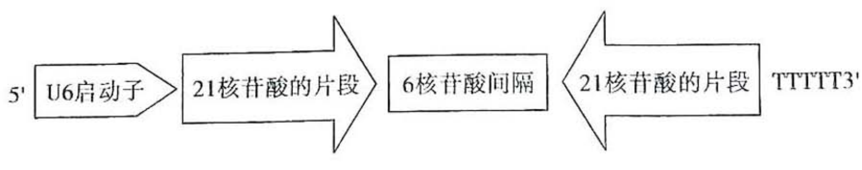


图 2-1-9　表达 dsRNA 载体的构建

区结合，有时多种 miRNA 能靶向同一种 mRNA 互补结合，共同调节基因表达。miRNA 与 mRNA 结合后也能触发 siRNA 干涉降解 mRNA，抑制基因表达，miRNA 在特定组织，特定发育阶段表达，具有组织特异性和时序性，精密地调控蛋白质编码基因的表达，参与细胞增殖，胚胎发育和代谢调节。约 50% miRNA 定位于肿瘤相关的脆性位点，在肿瘤发生发展中起重要作用。

人源全基因组 miRNA 表达筛选结果显示，miRNA 表达广泛分布于 16 类癌症组织，与 7 类重要疾病有关。miRNA 亦调节胰岛素分泌，与代谢综合征有密切关系。miRNA 正在促进医学科学的发展。

五、RNAi 在医学研究中的应用

（一）高通量研究基因功能　在功能基因组研究中，比较 RNA 干扰前后表型变化，可以认识基因的功能。在一般实验室，只需一周时间就能使 10 个基因关闭，工作效率很高。功能未知的基因的编码区或启动子区，以反向重复的方式由同一启动子控制表达，在转基因个体内转录的 RNA 形成双链 RNA，通过 RNA 干扰，使目的基因沉默，然后分析基因的功能。人类的全部基因组序列已测试完毕，通过 RNA 干扰技术已发现大量新基因及其功能。

RNAi 技术能同时使多个基因或基因家族沉默，研究基因之间的相互作用和进行基因功能的高通量筛查。

（二）研究信号转导通路的新工具　RNAi 能高效特异地阻断基因表达，是研究信号转导通路的良好技术。胰岛素和受体结合后活化 Dsor1（MEK 的类似物），Dsor1 活化后激活 EekA（ERK 的类似物）。以 Dsor1 为靶标的双链 RNA 阻断 Dsor1 的表达，使 EekA 不能活化（图 2-1-10），细胞对胰岛素刺激反应显著下降，表明 Dsor1 是胰岛素信号转导通路的重要环节。

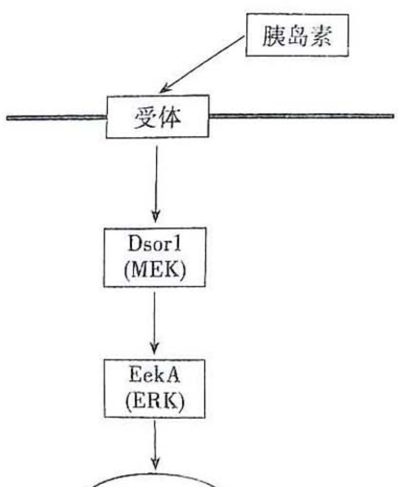


图 2-1-10　RNAi 研究胰岛素介导的信号转导通路

（三）抗肿瘤细胞增殖和侵袭转移　肿瘤是多基因、多因素相互作用引起的疾病。传统治疗技术阻断单一癌基因不能完全抑制或逆转肿瘤的生长，RNAi 可以利用同一基因家族的多个基因所具有的一段同源性很高的保守序列设计双链 RNA。注射这种 dsRNA 可以产生多个基因沉默；同时注射多种 dsRNA，使多个序列不相关的基因沉默。已有人应用 RNAi 技术阻断 MCF7 乳腺癌细胞中异常表达的、与细胞增殖分化相关的核转录因子 Sp1 基因的功能表达。此外，RNAi 识别精确到一个核苷酸，对由点突变形成的癌基因（如 ras、p53 等），能准确有效地封闭基因表达。RNAi 技术可完全清除生长在试管中的所有癌细胞，而未伤及正常细胞。

针对慢性粒细胞白血病的融合基因设计的 miRNA，能够明显地促进白血病细胞凋亡，并提高化疗的敏感性。利用人工合成的 siRNA、miRNA 或用 DNA 表达载体表达特点 dsRNA，均能特异性封闭与肿瘤转移相关基因、与肿瘤新生血管形成相关的血管内皮细胞生长因子基因，使这些基因沉默，有效地抑制肿瘤的生长。黑色素瘤带有 N-Ras 或 BRAF 激活性突变，用 RNAi 技术使这些突变基因沉默，抑制肿瘤生长和侵袭转移能力。

利用生物芯片分析各种肿瘤组织 miRNA 的特异性和实效性，对肿瘤诊断和预后分析能起重要作用。如肺腺癌与正常肺组织相比有 17 种 miRNA 表达发生变化，肺鳞癌有 16 种发生变化。miRNA let-7 和 miRNA17-92 可作为非小细胞肺癌和小细胞肺癌的诊断指标。同时与肺癌密切相关的 miRNA let-7、miR-155、miR-17-92 和 miR-21 将成为肺癌基因治疗的靶点。与肺癌预后有关的至少有 8 种 miRNA。

（四）RNA 干扰对肌萎缩侧索硬化症动物模型神经变性的作用　过度表达突变型超氧化物歧化酶（SOD1）的转基因小鼠有与人类肌萎缩侧索硬化症类似的进行性麻痹表

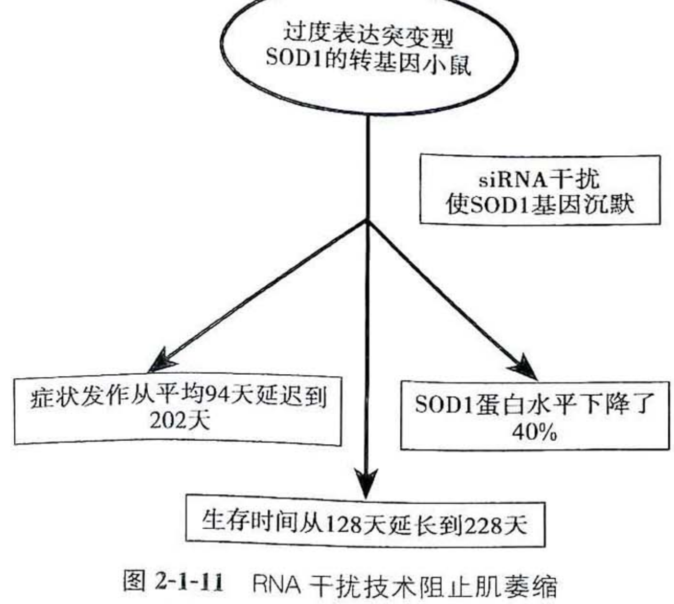


图 2-1-11　RNA 干扰技术阻止肌萎缩侧索硬化症动物模型的神经变性

型。使用 RNA 干扰技术抑制 SOD1 基因表达，可延迟侧索硬化症的发作和进展（图 2-1-11）。

（五）RNA 干扰与新药研制　复制 dsRNA 能有效降解双链 RNA 病毒的基因组，杀灭双链 RNA 病毒。RNAi 技术，也可抑制 HIV、HBV 等 DNA 病毒。如 HBV 基因的 dsRNA、siRNA 或 miRNA 组建的载体并引入细胞或活体，均可抑制 DNA 病毒复制，但必须选择病毒基因组中与人类基因组无同源性的序列，以便避免对正常组织细胞的毒副作用。

从 RNAi 作用的靶位基因，可设计开发创新性药物。例如 miRNA-122 调节肝内胆固醇和脂类代谢，关闭这种 miRNA 能显著降低血浆胆固醇。miRNA-122 在丙型肝炎病理变化中也起重要作用，miRNA 干扰疗法治疗丙肝正在进行临床试验。利用 RNA 干扰血管内皮生长因子（VEGF）或其受体基因的表达，治疗黄斑变性的临床研究已进入临床Ⅲ期。

随着 RNAi 机制研究的深入和 RNAi 技术的日趋完善，人工构建或合成的 dsRNA、siRNA 均能使相应的基因发生转录后沉默。小分子化合物还能增强 siRNA 或 miRNA 的干扰作用。RNAi 对基础和临床医学研究有令人鼓舞的前景。但是 RNA 干扰技术作为临床治疗药物仍有局限性，如半衰期短，生物利用度低和细胞毒性以及 miRNA 的免疫反应等问题。

第二章　现代分子生物学技术与临床医学的关系

一、人类基因组计划和后基因组

人类基因组序列图研究完成以后，医学科学进入了“后基因组时代”。基因科学已从单一基因或蛋白质研究发展为全面分析基因组功能。以基因组学、蛋白质组学和代谢组学为基础，正在开展的系统生物学研究将对医学科学的发展产生深远的影响。例如：①DNA 序列测定的机械化、自动化和信息化，不久，1000 美元即可测得某人基因组的全部信息。②DNA 分子修饰（甲基化、脱甲基化）和染色体组蛋白质修饰是可以遗传的信息，但与 DNA 序列无关，由此，认识了表观遗传学。③调控型小分子非编码 RNA（miRNA、siRNA）能使基因转录后沉默，这种 RNA 干扰现象涉及细胞分化、个体发育、遗传乃至疾病的发生和治疗。④功能基因和功能蛋白的研究等一系列药物靶标基因的发现为创新药物的研制提供了重要信息。

二、研究基因的结构与活动规律，为防病治病提出新途径

（一）比较各种属染色体 DNA 限制性核酸内切酶图谱，推测生物体的进化顺序和亲缘关系　如比较人、黑猩猩和长臂猿 α-珠蛋白基因及其邻近区的限制性核酸内切酶图谱，显示在进化过程中人与黑猩猩的亲缘关系比长臂猿近（图 2-2-1）。通过 DNA 限制性核酸内切酶片段长度多态性分析或 PCR 等体外扩增 DNA，可以鉴定基因的种属或个体来源，为法医追查罪犯和亲子鉴定等提供一定的依据。

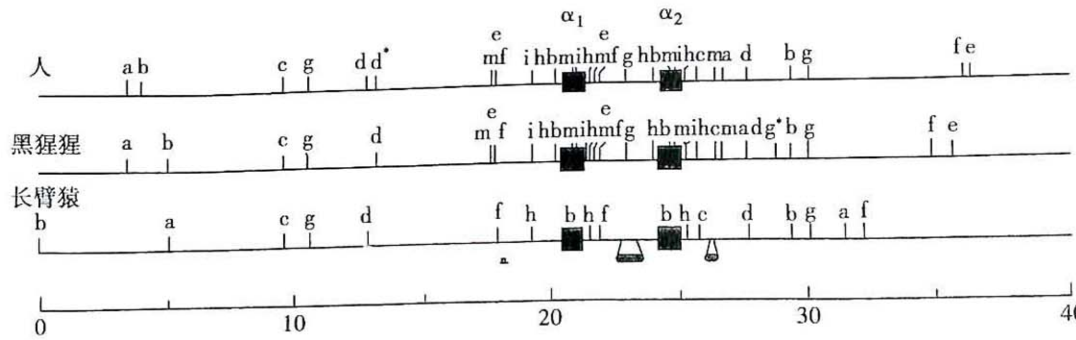


图 2-2-1　人、黑猩猩和长臂猿α-珠蛋白基因及其邻近区的限制性核酸内切酶位点

注：字母表示各类限制性核酸内切酶　* 为人与黑猩猩限制性内切酶的部分差异位点

（二）探索肿瘤的发病机制　正常与肿瘤细胞DNA中均存在癌基因，正常组织中癌基因转录活性极低，如果转录活性增高，并出现基因表达产物，又有其他因素的共同作用，细胞可能出现癌变。核酸分子杂交技术能够检测癌基因的转录活性。中国科学家用Northern分子杂交证明了人肝癌组织N-ras癌基因的转录活性增高。目前，用实时定量PCR(qPCR)测定癌基因转录水平，灵敏度可达10^{-11}g(0.01ng)。

人肝癌组织提取的DNA与乙型肝炎病毒(HBV)DNA探针进行Southern固相杂交，发现明确的杂交带，表明人染色体DNA整合有HBV病毒基因。从慢性肝炎组织提取的DNA也出现了与HBV病毒基因的杂交感光带，而正常肝组织DNA没有出现杂交感光带，表明乙肝病毒的基因整合到肝细胞染色体DNA，与肝癌的发生有着密切的关系(图2-2-2)，有力地支持了防治肝癌必须首先防治乙型肝炎的观点。1982年Weinberg和Barbacid两个实验室用细胞转化和DNA顺序分析技术发现膀胱癌中c-ras H和正常细胞的c-ras H之间只有一个碱基对差异，G突变为T，使p21多肽第12位氨基酸由甘氨酸转变为缬氨酸。虽然这一变化对癌变究竟起了多大作用，尚难定论，但这是第一个发现的与肿瘤直接有关的基因点突变。

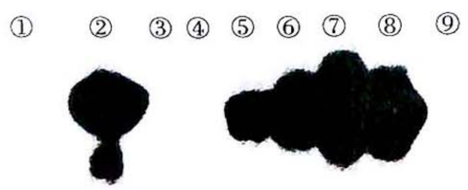


图2-2-2　Southern blot检测HBV DNA

泳道　①．阴性对照　②．阳性对照　③．试剂对照　⑤～⑧．患者肝组织DNA　④和⑨．正常肝组织DNA

用基因转移方法研究癌变机制，将SV_{40}病毒T抗原基因显微注射入小鼠受精卵并植入假孕小鼠输卵管，染色体中整合有该基因的小鼠发生了脉络丛乳头瘤，并能将此性状按孟德尔规律遗传。把小鼠myc癌基因与MTV小鼠腺瘤病毒的启动子重组，将此重组子注射入小鼠受精卵，植入假孕小鼠输卵管，建立含有该重组子的小鼠品系，有的小鼠在第三次妊娠时发生了乳腺腺癌。整合有重组子的后代，在第二、第三次妊娠时也发生了乳腺腺癌。这些实验结果表明：①SV_{40}肿瘤病毒在肿瘤发病中起关键作用；②myc基因的表达，在一定条件下并不影响小鼠的正常生长和发育，但由于MTV启动子是受催乳素、皮质激素调控的，因此，经过2～3次妊娠刺激myc高水平地表达，在乳腺腺癌的发生中起了一定的作用；③单独的myc癌基因的过度表达尚不足以发生癌变，因为所发生的乳腺腺癌都是单个结节状，而不是10个乳腺全部癌变，说明还有别的因素参与才发生乳腺上皮细胞的癌变。

基于肿瘤细胞基因组DNA的异常、mRNA转录水平的改变、翻译水平改变或蛋白质功能特性变化等多个环节，人们应用定位克隆策略(positional cloning strategy)、定位候选基因策略(positional candidate gene strategy)、消减杂交法(substractive hybridization)、mRNA差异显示技术、EST法(expression sequencing tag)、酵母杂交系统等分离肿瘤相关基因，分析肿瘤相关基因产物，从而寻找抑制肿瘤发生、诊断和治疗肿瘤的有效手段。

三、从分子水平研究细胞分化、胚胎发育和遗传特性

比较胚胎时期和骨髓瘤患者B淋巴细胞免疫球蛋白基因的结构，发现特异免疫球蛋白的产生，是基因重排、剪接、修饰的结果。在不同的抗原刺激下，有不同的重排、剪接和修饰，才产生了结构和功能不同的免疫球蛋白。

免疫球蛋白由两条相同的轻链(L)和两条相同的重链(H)组成。小鼠轻链κ和λ链基因组分别位于第6、12染色体上，由V_L、J_L、$C_κ$和$C_λ$基因组成。J_L至少有4个，V_L有10个，胚胎细胞分化为B细胞时，V与J之间的顺序被切除，在不同的抗原刺激下有选择地进行VJC的重排和连接(图2-2-3)。重链基因更为复杂，由V_H、D_H、J_H和8个C_H基因连接成基因组，即$V_H \cdots D_H \cdots J_H \cdots \mu \cdots \delta \cdots \gamma_3 \cdots \gamma_1 \cdots \gamma_2 b \cdots \gamma_2 a \cdots \varepsilon \cdots \alpha$，位于12号染色体。B细胞分化时，有两个水平的变化：①RNA转录加工水平变化：VDJ重排，8个C_H保持原状，但选择性地转录某个C基因，或先转录全部C_H基因，再进行选择性剪接，形成特异的H链mRNA。由此可以解释在B细胞成熟过程中先合成IgM，然后合成IgG、IgD、IgA、IgE；②C_H基因丢失或重排：即8个C_H基因表达前，先丢失几个，然后与VDJ连接。例如形成VDJ-$\mu\gamma_2$b，转录产生VDJ-$\mu\gamma_2$b mRNA，以后μ也被剪除，形成VDJ-γ_2 bmRNA。C_H基因的重排是染色体内部片段丢失还是姐妹染色体间不均等交换的结果，尚无定论。

四、疾病基因的定位克隆用于疾病相关性分析

疾病相关基因的定位克隆，不仅要有足够信息量的家系标本，还要有高密度的多态标记，如RFLP或短串联重复序列(STR)。单核苷酸多态性(SNP)有足够的信息量，易于识别和检测。大规模自动化操作，是疾病相关基因分析的新工具。

疾病关联分析的原理基于多态性标记的某个等位基因与疾病处于连锁不平衡状态，患病群体和一般群体中该等位基因的频率有显著差异。关联分析无需家系资料，还可以用于基因定位。例如限制性核酸内切酶图谱测定RFLP、STR和SNP等，进行疾病的关联分析，并可发现疾

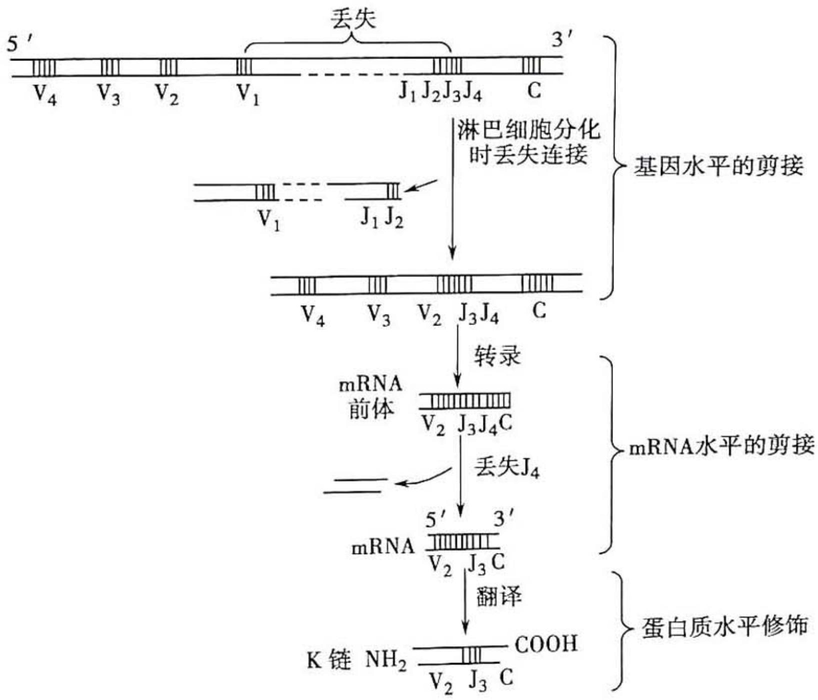


图 2-2-3 免疫球蛋白 K 链形成过程中 DNA 重排、剪接和修饰示意

病易感性基因。

五、基因诊断

基因诊断是采用分子生物学方法在 DNA 或 RNA 水平对某一基因进行分析,从而对特定的疾病进行诊断。基因诊断不仅能确诊遗传性疾病,也能检查人体对疾病的易感性、疾病的类型、发展的阶段,以及对药物的抗性,等等。人体各组织的有核细胞的 DNA 均有全套基因组,都可作为基因诊断实验材料,如淋巴细胞、皮肤细胞、绒毛细胞,等等。但基因表达有组织器官特异化,如胰岛素基因在胰腺β细胞表达,白蛋白基因在肝细胞表达。

(一) 基因诊断分为两类

1. 直接基因诊断　直接检查致病基因或疾病易患性基因标志。适用于已知致病基因的疾病。

2. 间接基因诊断　致病基因尚属未知,通过对患者及其家属成员进行连锁分析,推测患者是否带有致病基因和疾病易患性基因标志。

(二) 常用的基因诊断技术

1. Southern 印迹杂交。

2. 聚合酶链反应(PCR)　应用 PCR 技术可以使特定的基因或 DNA 片段在体外扩增数十万倍至百万倍,扩增的片段可通过电泳进行观察。PCR 反应特异性强,灵敏度高。毛发、血痕,甚至单个细胞的 DNA 即可供 PCR 扩增之用,用于病原体 DNA 的检查、肿瘤残留细胞的检出、罪犯或个体遗传物质的鉴定以及遗传病的基因诊断等。

PCR 技术有许多新的发展,用途日益扩大。如用 RNA 为模板经过反转录再行 PCR 建立了 RT-PCR;改变两引物浓度,使其相差 100 倍,结果得到大量单链产物,则为不对称 PCR,其单链产物还可用于序列分析;在一个反应中加入多对引物同时扩增和检测多个部位的基因,则为多重 PCR,等等。

对突变部位已知的基因,可以合成等位基因特异的寡核苷酸探针(allele-specific oligonucleotide, ASO),通常 20bp 左右。用于探测点突变时一般需要合成两种探针,一种与正常基因序列完全一致,能与之稳定地杂交,但不能与突变基因序列杂交;另一种与突变基因序列一致,能与突变基因序列稳定杂交,但不能与正常基因序列稳定杂交,可以检出只有一个碱基发生了突变的基因。

PCR 结合 ASO(PCR-ASO),先将含有突变的基因片段进行体外扩增,再与 ASO 探针作点杂交,由此简化方法,节约时间,而且只要极少量的基因组 DNA 就可进行。

单链构象多态性(single strand conformation polymorphism, SSCP):单链 DNA 由于碱基序列的不同可引起构象差异,这种差异造成相同或相近长度的单链 DNA 电泳迁移率不同,用于基因点突变、微小的缺失或插入的检测。通常在怀疑有突变顺序附近设计一对引物进行 PCR 扩增,然后将扩增产物用甲酰胺变性,凝胶中电泳,电泳带位置的差异,即为 PCR-SSCP,能快速、灵敏地检测点突变或 DNA 内切酶片段多态性。但如果要阐明突变的碱基性质,则需作序列分析。小卫星 DNA 和微卫星 DNA 的长度多态性可以通过 PCR 扩增后用电泳检出,即扩增片段长度多态性(amplified fragment length polymorphism, Amp-FLP)。PCR 扩增后,用聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,可以检出几个核苷酸的差别,用于突变性质不明的连锁分析。

(三) 基因诊断方法的选择(表 2-2-1)　如基因缺失可

用 Southern 核酸杂交或 PCR 扩增直接检测；点突变可用等位基因特异的 ASO 探针、SSCP 等直接检查。一般无须对家系成员进行分析，但必须检出异常基因，并肯定该异常与疾病之间的关系。

表 2-2-1　基因诊断方法的选择

基因异常	方　法
基因缺失	基因组 DNA 印迹杂交
	PCR 扩增
点突变	RFLP 分析
	ASO 杂交
	PCR 产物的多态性分析（SSCP）
基因已知但异常不明	RFLP、Amp-FLP
	SSCP 连锁分析
基因未知	SSCP、Amp-FLP 连锁分析
	RFLP 位点单体型连锁分析

（四）基因的连锁分析（gene linkage analysis）　临床实践中，直接检测突变基因进行基因诊断的疾病十分有限，多数需用基因连锁分析。因为同一条染色体上相邻基因一起复制传代，连锁的基因可以作为遗传标志。通过检测连锁基因标志判断是否存在致病基因或疾病易患性基因标志。基因连锁分析多数采用 RFLP 技术，进行家系分析。通过家系分析区分双亲的两条染色体，确定哪条染色体正常，哪条染色体含异常结构。基因连锁分析需要注意：①家系中关键成员如父母、祖父母等为 RFLP 杂合子。以便确定异常结构分布于哪条染色体；②子代中有患病的纯合子，以便确定异常结构从哪条染色体遗传下来；③需要使用多种 RFLP 的探针以便提高诊断率和准确性；④亲缘关系必须正确。

（五）基因诊断实例——α-地中海贫血　利用限制性核酸内切酶片段长度的多态性（RFLP）分析致病基因，包括对胎儿作产前诊断。正常人染色体 DNA 含有 4 个完全一样的 α-珠蛋白基因，α-地中海贫血患者缺失 1 个或数个 α-珠蛋白基因，用 α-珠蛋白的基因探针与患者的白细胞或产妇的羊水细胞 DNA 进行点杂交（图 2-2-4），根据杂交点上的放射性强度，与正常人数据比较，或直接观察放射自显影的强度，可初步诊断严重的地中海贫血。正常人染色体的 DNA 用 EcoR Ⅰ 和 Hpa Ⅰ 两种限制性核酸内切酶水解以后，以 α-珠蛋白基因为探针，通过 Southern 分子杂交，出现 2.1kb、3.7kb、16kb 三条感光带。当 α-珠蛋白基因有缺陷时，会改变杂交带的长度和数目，血红蛋白 H 病患者因缺少 3 个 α-珠蛋白基因，用 EcoR Ⅰ 和 Hpa Ⅰ 水解时，只出现 5.6kb 杂交带，用 EcoR Ⅰ 和 Hind Ⅲ 水解时，只出现 2.1kb 和 16kb 感光带（图 2-2-5）。利用合适的内切酶可以详细地诊断出 α-地中海贫血 1 型和 2 型，以及它们的亚型，即左侧还是右侧 α-基因缺失，两条染色体中同时缺失一个或一条染色体正常，另一条中两个 α-基因完全缺失。

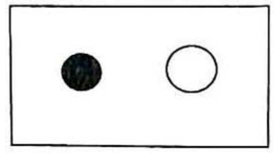


图 2-2-4　正常人，Bats 胎儿α-珠蛋白基因点杂交

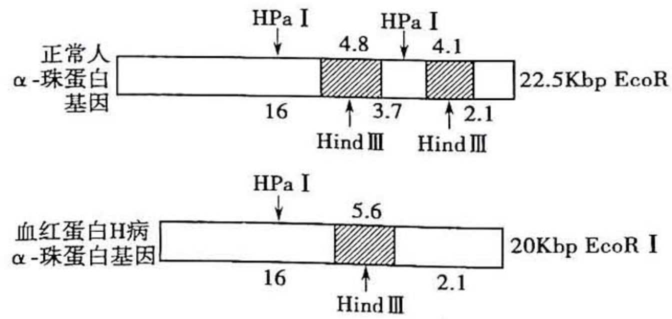


图 2-2-5　α-珠蛋白基因多态性

六、基因治疗

利用重组 DNA 技术将外源正常基因导入靶细胞，使外源基因制造的产物纠正或补偿因基因缺陷引起的异常，从而达到靶向治疗目的。外源基因转移方法通常应用反转录病毒作为载体的基因导入法。作为载体的反转录病毒已经缺失该病毒的某些功能蛋白基因，进入体内后，通常不会出现这类反转录病毒。目的基因同反转录病毒载体重组后，包装成重组病毒颗粒，转染受体细胞从而实现基因转移。这种重组反转录病毒将所携带的功能性目的基因整合到细胞染色体上，其表达产物将弥补原来缺失的基因产物。

用同源重组或基因打靶的方法，可将目的基因定位整合至受体的基因组，但效率远不如反转录病毒载体；将组织或器官特异性启动子与目的基因重组，使外源基因在特定的组织或器官中表达。例如，Keratin typ-5 启动子控制下，外源基因只在皮肤、牙齿和毛发进行表达。

遗传性疾病的基因治疗，目前局限于单基因缺陷所引起的疾病，如血友病、腺苷酸脱氨酶（ADA）缺陷症、地中海贫血、镰状细胞贫血、α_1-抗胰蛋白酶缺陷症引起的肺气肿等。ADA 缺损导致 2′-脱氧腺苷的水平过高，毒害 T、B 淋巴细胞，出现免疫缺损。通过反转录病毒载体将 ADA 基因稳定地转移到淋巴细胞，使外周血液 T 细胞明显升高，纠正 T 细胞免疫功能。疗效可持续 6 个月以上。对多基因、多因素引起的疾病，如恶性肿瘤的基因治疗，已探索多年，如表达 IL-2、IFN-2 和 IL-1 的淋巴细胞治疗神经细胞瘤及白血病等。用反转录病毒将毒素基因（蓖麻毒素和脊髓灰质炎病毒毒素中所含的一种蛋白酶基因）导入癌细胞

内，表达毒素杀死靶细胞，而对其他细胞毒性很低。近年来，CD_3-SFGFR双特异单链单抗能将T淋巴细胞和肿瘤细胞结合，促使T淋巴细胞的细胞素杀伤肿瘤细胞，因分子量小还能进入肿瘤组织内，疗效显著提高，正在进行临床Ⅲ期试用。

血管内支架、心导管技术、冠状动脉搭桥术后有时局部产生血栓，导致再狭窄。将抗凝、溶血栓和促进血管舒张因子的基因导入血管内皮细胞，然后种植于支架内表面，预防血栓形成。例如应用反转录病毒载体将组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)基因导入培养的血管内皮细胞，覆盖在支架的内表面上，内皮细胞合成和分泌t-PA明显升高，然后移植在股静脉、颈动脉和颈静脉，局部细胞t-PA表达显著升高。

通过反转录病毒载体将酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase，TH)cDNA基因转移至成纤维细胞，再植入实验性帕金森病动物脑内，不仅表达活性TH，而且纠正了TH酶活性缺乏引起的症状，能持续5个月以上。复旦大学薛京伦等将人第Ⅸ因子基因通过重组质粒或重组反转录病毒导入自体的皮肤成纤维细胞，然后移植至患者腹部皮下组织，临床症状明显改善，实现了对乙型血友病的基因治疗。

七、基因工程药物及疫苗(genetically engineered drugs and vaccines)

20世纪80年代起，用基因工程技术大量生产人体中微量的多肽或蛋白质，如激素、酶、神经递质、疫苗等，用于防治疾病。

干扰素可以治疗病毒性肝炎和肿瘤，但是人血液中干扰素的含量只有10^5U/L全血，临床应用时一个疗程要3×10^7U。以血液作为生产药用干扰素的原料显然不可能，而用基因工程生产α-干扰素的产量可达到10^{11}U/L低营养培养物；生长激素抑制释放因子基因工程首次产量为5mg，从50万只羊脑垂体中提取到的这种物质也只有5mg。人组织型纤溶酶原激活剂(tissue-type plasminogen activator，t-PA)是疗效明确的溶血栓药物，是治疗急性心肌梗死等血栓性疾病的安全有效药物。但是t-PA分子质量高达68 000，人和动物组织中含量极微，人工合成或从组织中提取t-PA作为药物无法实现，基因工程却完成了生产药用t-PA的使命。

把控制乳腺中乳清蛋白表达的启动子和编码t-PA的cDNA构建成一个表达质粒，然后用转基因动物技术使雌性子代山羊乳腺分泌药用t-PA。利用转基因动物生产蛋白质多肽类药物，把动物看成是合成生物技术药物的生物反应器。这种廉价的合成活性多肽和蛋白质药物的技术路线，已经成熟，正在推广和发展中。

迄今，用于临床的基因工程药物有数百种，属激素类的有生长激素、胰岛素等；属细胞因子类的有γ-干扰素、α-2a-干扰素、α-2B-干扰素、β-干扰素、GM-CSF、G-CSF、IL-2等；属酶类的有t-PA、链激酶和超氧化物歧化酶等；以及促红细胞生成素(EPO)、抗血友病因子等。

在蛋白质构效关系研究的基础上，通过基因工程-蛋白质工程改变天然分子结构，使其性质和功能更符合临床的需要。例如，天然水蛭素能强烈抑制凝血酶，但动脉血栓的形成主要与血小板凝聚有关，在天然水蛭素基因的合理部位融合RGD三肽编码序列，融合基因编码的RGD-水蛭素具有抑制凝血酶和抑制血小板凝聚双重功能，其防栓抗凝效力显著提高，治疗剂量比野生型水蛭素降低2～3倍，并克服了出血等不良反应。

利用基因工程生产药物方法简便，能大量生产特效药，如乙肝病毒疫苗，若以患者血液中分离制备，有混入核心抗原、传播乙肝病毒的危险，用基因工程途径，可以方便地用限制性核酸内切酶从乙肝病毒基因组扩增表面抗原基因，仅仅克隆和表达表面抗原基因，由此生产的乙肝疫苗不可能混有核心抗原，其安全性远远高于血源性疫苗。我国用酵母表达的乙肝表面抗原疫苗已上市10余年，显示了很好的保护效用。

应用蛋白质工程、基因工程生产特异性靶向治疗药物，已达到分子靶向(molecularly targeted drugs)水平。如靶向肿瘤的药物分子，能特异地作用于肿瘤细胞生长或增殖，或肿瘤新生血管，或促进肿瘤细胞凋亡，或刺激免疫系统的信号途径，从而特异地杀死肿瘤细胞。CD3-EGFR双特异单链单抗，其中CD3决定簇靶向T-淋巴细胞，EGFR决定簇靶向肿瘤细胞。这两个决定簇的编码基因由小分子柔性短肽的编码基因相连。通过基因工程生产的CD3-EGFR双特异单链单抗的分子量只有7000。这种双特异单链单抗桥连T-细胞和肿瘤细胞，激活T-细胞，使T细胞中的颗粒酶和穿孔素基因表达水平显著升高，穿孔素促使T细胞与肿瘤细胞间形成“突触”，颗粒酶及T细胞的其他毒素经突触进入肿瘤细胞，裂解杀死肿瘤细胞或加速其凋亡，并体现“瀑布式”裂解肿瘤细胞的能力。恶性肿瘤细胞表面EGFR基因表达水平异常升高，使CD3-EGFR单链单抗分子能特异地浓集在肿瘤细胞表面，而且也能进入实体瘤，杀死实体瘤细胞，使肿瘤快速缩小。临床试用(Ⅱ Ⅲ)已证实CD3-EGFR双特异单链单抗能特异地靶向乳腺癌、大肠癌、胃癌和肺癌等，疗效显著。

2

第三章 表观遗传学与临床

第一节 表观遗传的基本原理

表观遗传(epigenetics)是调控基因表达的基本方式之一,在DNA分子中核苷酸序列并不改变,通过DNA甲基化、组蛋白修饰、基因组印记、染色质重塑以及RNA干扰等机制,使基因表达发生可遗传的变化。因此,人类疾病涉及遗传学和表观遗传学两个方面。

一、DNA甲基化(DNA methylation)

以S-腺苷甲硫氨酸等作为活性甲基供体,在DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)催化下,使DNA分子特定核苷酸的碱基甲基化。DNA甲基化常常在CpG二核苷酸的胞嘧啶5位碳相连的氢被活性甲基取代,形成5-甲基胞嘧啶,使CpG转变为5-mCpG(图2-3-1)。

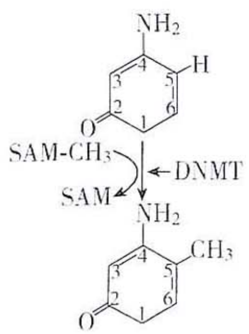


图2-3-1 DNA甲基化的分子机制

SAM-CH_3:S-腺苷甲硫氨酸,提供活性甲基 DNMT:DNA甲基转移酶

DNA甲基化后抑制基因的转录活性,出现基因沉默(gene silence)。结构基因的启动子部位或其邻近区CpG常串联排列,甲基化后,直接抑制转录因子与启动子结合,阻断转录或显著降低转录水平。基因启动子中顺式调控元件发生甲基化后,能结合5mCpG结合蛋白,间接阻止转录因子与启动子结合,阻断转录活性。DNA甲基化后还会改变染色体的构象,阻碍基因转录。

二、组蛋白修饰(modification of histone)

组蛋白是染色质的结构蛋白。组蛋白修饰主要表现为组蛋白N-末端发生乙酰化、甲基化、泛素化和磷酸化等反应。

组蛋白乙酰化和脱乙酰化是可逆的酶促动态反应过程;前者由组蛋白乙酰基转移酶催化,后者由脱乙酰基酶催化;多数发生在N-末端赖氨酸残基上,如组蛋白H3的9位、14位赖氨酸,H4的5位、8位、12位和16位赖氨酸。(图2-3-2)

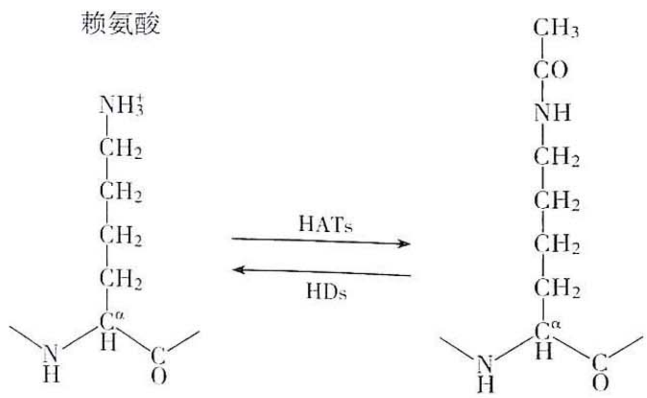


图2-3-2 赖氨酸乙酰化与脱乙酰化分子机制

HATs:组蛋白乙酰基转移酶 HDs:组蛋白脱乙酰基酶

组蛋白乙酰化和脱乙酰化是调节基因转录的重要环节。组蛋白N-末端赖氨酸乙酰化后,解开了局部DNA与组蛋白八聚体的紧密缠绕结构,使各种反式转录因子能接近基因启动子区域特异的顺式元件并互相结合,促使基因转录。组蛋白脱乙酰化后,则八聚体又形成紧密结构,限制转录因子与调控元件结合,基因转录停止或速度锐减。

组蛋白甲基化多数发生于H3、H4赖氨酸和精氨酸残基,由组蛋白赖氨酸甲基转移酶催化,组蛋白赖氨酸甲基化后,在组蛋白赖氨酸脱甲基化酶催化下可去除甲基,也是可逆的酶促动态反应过程(图2-3-3、图2-3-4)。

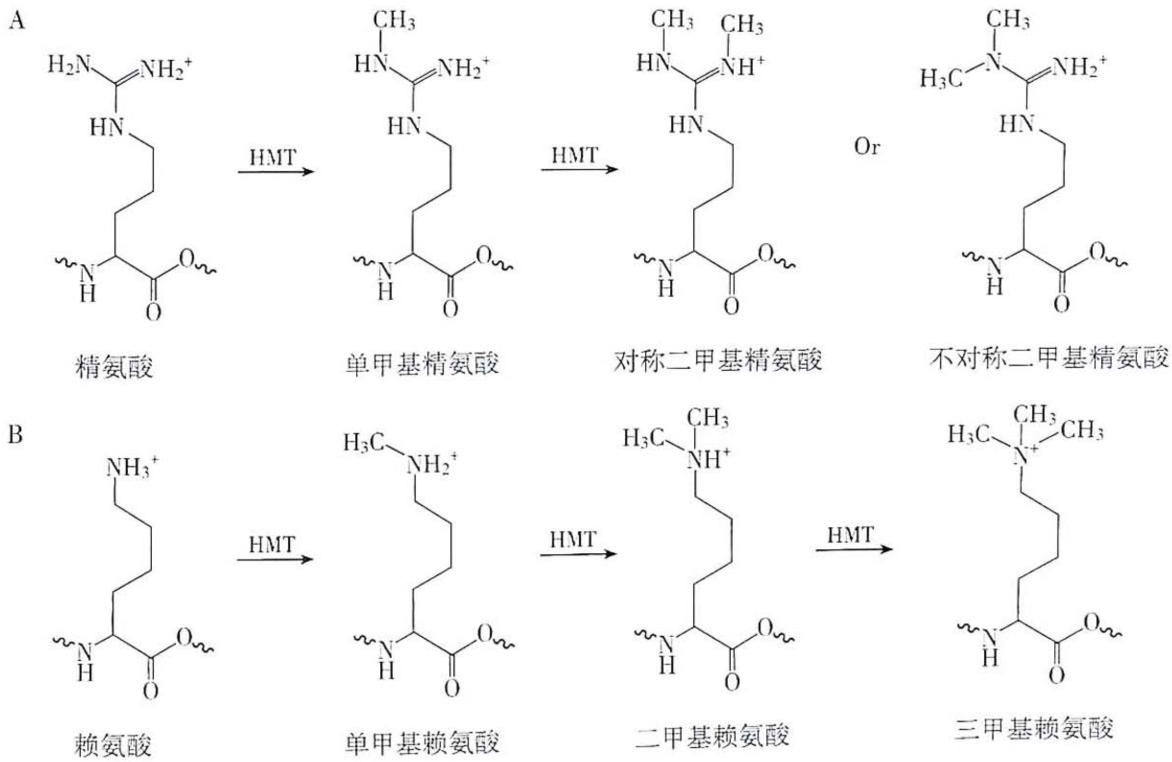


图 2-3-3　组蛋白精氨酸与赖氨酸甲基化分子机制

HMT：组蛋白甲基转移酶

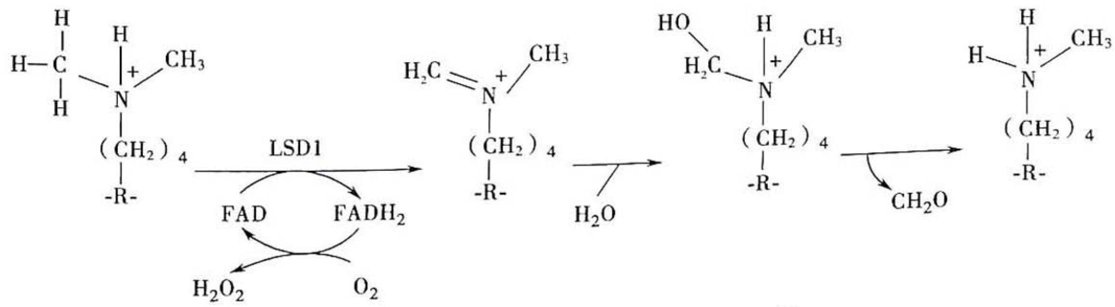


图 2-3-4　组蛋白赖氨酸脱甲基化分子机制

LSD1：(lysine specific demethylase 1)赖氨酸脱甲基化酶-1

三、基因组印记(genomic imprinting)

父母的基因组中的等位基因通过精子和卵子传递给子代时发生了某些修饰。如DNA甲基化、染色质结构变化等，使子代仅表达父母等位基因的一种。如胰岛素样生长因子不表达母本等位基因，只表达父本等位基因；而胰岛素样生长因子受体不表达父本等位基因，只表达母本等位基因。基因组印记可以遗传，也是不符合孟德尔规律的遗传现象。

四、RNA干扰(RNA interference，RNAi)

RNAi作用属转录后基因沉默，与DNA分子无直接关系，是表观遗传重要现象(详见第一章第四节)。

第二节　表观遗传学与临床

表观遗传是DNA序列没有改变，但产生基因表达的变化，这些变化往往是可逆的，而且通过细胞有丝分裂和减数分裂向子代遗传，显然，经典遗传学和表观遗传学的研究均促进临床医学的发展。

一、多基因复杂疾病是基因与环境共同作用的结果

基因组中DNA序列的变化在肿瘤、动脉粥样硬化、糖尿病和精神分裂症等多基因多因素复杂疾病的发生中不起决定性作用，是环境和营养等外界因素与遗传因素共同作

用的结果。上述疾病患者中70%关联营养过剩、偏食、少动、酗酒、吸烟等涉及表观遗传因素，去除这些环境因素，发病率则显著下降。通过表观遗传学研究，有助于在经典遗传学研究基础上全面认识复杂疾病的分子机制，从而探索有效的诊断和防治措施。

二、表观遗传与肿瘤的发生、发展及防治

敲除DNA甲基转移酶等实验证明DNA甲基化调节细胞分化、凋亡和胚胎发育相关基因的表达，在维持机体正常功能中起重要作用。

近10年来证明表观遗传调控的变化也是细胞癌变的重要原因。人类肿瘤细胞基因组甲基化程度普遍都很低，以致某些癌基因如c-myc和ras基因表达过高，导致细胞癌变。组织因子(TF)是结肠癌相关基因，TF启动子区域的CpG二核苷酸甲基化缺失，导致结肠癌细胞中TF基因过度表达，过量TF使癌细胞易于侵袭和转移。DNA低甲基化还导致染色质结构不稳定，尤其是卫星DNA特定部位DNA甲基化频率降低，使基因表达水平不稳定，易产生基因突变和细胞癌变，而且癌症恶性程度与癌细胞DNA甲基化降低程度相关。

DNA低甲基化现象只是肿瘤细胞特征之一。某些抑癌基因高甲基化而转录活性过低，甚至产生基因沉默，破坏体内抗癌机制，导致细胞癌病。例如抑癌基因P6、P53、P16，肿瘤转移抑制基因Nm23以及血管生成抑制基因在肿瘤组织中均有高甲基化现象，使这些抑癌基因沉默。GSTP1基因在前列腺癌和肾癌中发生高水平甲基化。人类癌症中具有高甲基化CpG岛的抑癌基因有40多种。

雌激素、孕激素、雄激素和泌乳素等受体基因在乳腺癌、前列腺癌细胞中有高甲基化，使这些受体基因表达水平很低，这些癌细胞对激素几乎不产生应答反应。视黄酸受体β_2和视黄醇结合蛋白基因的启动子CpG高甲基化的癌细胞，对维生素A及其类似物促细胞分化作用无应答反应，对相关肿瘤的治疗难以奏效。

三、表观遗传与心血管疾病的发生和防治

(一) 叶酸缺乏/高水平同型半胱氨酸 四氢叶酸(FH_4)的衍生物N^5-CH_3-FH_4受DNA甲基转移酶和辅酶Vit B_{12}催化提供甲基，使同型半胱氨酸转化成甲硫氨酸，然后与ATP作用形成S-腺苷甲硫氨酸，后者为DNA或组蛋白甲基化直接提供活性甲基。人体缺乏叶酸或Vit B_{12}引起血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平升高，损害血管内皮细胞，导致动脉粥样硬化。主要表现在：①抑制内皮细胞摄取精氨酸和NO合成酶的活性，NO产生减少，超氧阴离子增多，导致内皮细胞损伤。②引起LDL氧化和形成Hcy-LDL，后者易被巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞。高Hcy增加单核细胞对炎症刺激的反应，引起IL、TNF等细胞因子的合成和释放，导致白细胞与内皮细胞黏附。③促进平滑肌细胞增生。

(二) 心血管病相关基因甲基化 ERα基因甲基化后，血浆ERα降低，原先雌激素与其受体结合后抑制平滑肌细胞增生的能力下降，血管平滑肌细胞过度增生，导致动脉粥样硬化。高脂饮食、2型糖尿病和衰老群体中也有ERα基因甲基化水平增高，与这些群体易产生动脉粥样硬化有密切关系。

四、基因组印记与疾病

基因组印记常引起突变和表型缺陷，引起胚胎生长发育和认知行为异常，乃至发生肿瘤。试管婴儿或体细胞核移植等都会发生基因组印记及其变化，使胚胎发育异常。抑癌基因的失活，使癌症发生率显著提高，IGF-2基因印记丢失导致Wilms肿瘤和神经细胞瘤，急性早幼粒细胞白血病、横纹肌肉瘤和骨内瘤等也与基因印记丢失有关。

五、表观遗传与代谢综合征

2型糖尿病和肥胖是代谢综合征的两个重要的标志性病症。其发病机制与基因组印记密切相关。例如鸟嘌呤核苷酸结合蛋白亚基(Gsa)甲基化的父系代谢亢进，血糖低，能量消耗高于正常人，不易发生肥胖，如果Gsa基因甲基化发生在母系，则发生严重的肥胖症和糖尿病。中胚层特异转录调节因子Mest由父本印记基因表达，促进后代PPAR-γ和CEBP/α基因表达增加，使前脂肪细胞分化为脂肪细胞，而且体积增大，脂肪组织大量形成，易引起高脂饮食性肥胖和2型糖尿病。药物吡格列酮(pioglitazone)抑制Mest基因表达，用于治疗饮食性肥胖和2型糖尿病。

父系、母系传递下去的印记基因会产生完全不同的表型。如胰岛素样因子(IGF-2)信号转导通路调节胎儿大小。父本传递的IGF-2印记基因表达，通过糖和能量代谢，促进胚胎生长，胎儿个体偏大；而母本传递的IGF-2R、Grb10等印记基因表达，抑制胚胎生长，胎儿偏小。成年后罹患代谢综合征亦常与这些印记基因的表达有关。群体遗传学研究中显示，有遗传倾向的肥胖群体中，连续数代母系肥胖，会使群体体重增加。

瘦素(leptin)调节机体能量物质摄取和消耗。leptin基因启动子区域有32个CpG，在前脂肪细胞中高度甲基化，使前脂肪细胞不表达leptin。前脂肪细胞分化为脂肪细胞时，32个CpG完全脱甲基化，使脂肪细胞表达leptin，leptin过度表达，机体因饥饿感大量摄取饮食，导致肥胖症。

直接作用于表观遗传的组蛋白脱乙酰化酶以组蛋白或

非组蛋白为底物，通过多种途径调节代谢：①促进胰岛素分泌和胰腺β细胞生存。②抑制 PPAR-γ 基因表达，使脂肪细胞分化和脂肪储存减少，如过度饥饿可诱导组蛋白乙酰化酶与 AP2 启动区结合，抑制 PPAR-γ 表达。③促进糖异生。组蛋白脱乙酰化酶的激活剂 resveratrol 可以增加机体对胰岛素的敏感性和降低脂肪酸合成酶基因的表达，具有抗 2 型糖尿病和肥胖症等功能。

六、表观遗传与药物作用的靶位

目前表观遗传相关疾病治疗用药的设计主要以 DNA 胞嘧啶甲基转移酶（DNMT）和组蛋白脱乙酰化酶（HDA）为靶位点。

（一）组蛋白脱乙酰化酶抑制剂　如 trichostain A（TSA），强烈抑制 HDA，调节 Drg-1 基因表达，抑制结肠癌转移。cyclichydroxamic-acid containing peptide（CHPAP）亦能强烈抑制 HAD，半衰期长达 3000 小时，为长效抗癌药，能抑制乳癌、肺癌和黑色素母细胞瘤的生长。apicidin 为环化四肽，强烈抑制 HDA，诱导抑癌基因 P21 和 Fas 与 Fas 受体基因表达，使急性白血病细胞凋亡。p-N-acetydinaline（CI-994）是苯甲酰胺类 HAD 抑制剂，为口服抗癌老药，近年来发现 CI-994 的作用机制为强烈抑制 HAD，用于治疗晚期肺癌、肾癌和胰腺癌等。

（二）DNA 甲基转移酶抑制剂　如 5-氮胞苷（5-azacytidine），为抗癌老药。5-氮胞苷形成 5-胞嘧啶脱氧核苷酸后参与 DNA 合成，抑制肿瘤细胞 DNA 合成。DNA 甲基化酶使 DNA 分子的胞嘧啶或 5-氮胞嘧啶都甲基化，但是 DNA 甲基化酶与 5-氮胞嘧啶形成共价结合的酶与底物复合物，DNA 甲基化酶不能从复合物解离而失活。同时 5-氮核苷类化合物，必须形成脱氧 5-氮嘧啶核苷酸后，才能渗入 DNA 分子，部分 5-氮胞苷在尚未转化为脱氧核苷酸时会渗入 RNA 合成，扰乱 RNA 功能也能发挥抗癌作用。5-氮-2 脱氧胞苷（decitabline），不干扰 RNA 合成，特异性明显升高，但是不能改善 5-氮胞苷的毒性反应。epigallocatechin-3-gallate（EGCF），属绿茶中多聚酚类化合物，直接与 DNA 甲基转移酶活性中心结合而使其失活，没有 5-氮胞苷类药物的毒性作用。

表观遗传化疗药物往往有多重机制，如 DNA 甲基化后，常与 DNA 甲基结合蛋白结合，然后又可与组蛋白脱乙酰化酶或组蛋白甲基转移酶结合，共同导致基因沉默，使药效显著而稳定。

第四章　信号转导与临床

细胞的增殖、分化、蛋白质合成代谢、细胞迁移、血管生成等过程都受到细胞内、外信号通路的协同调控。信号转导的研究对阐明细胞的生理和病理过程以及不同信号通路参与疾病发生发展的作用机制提供了重要信息，并能为疾病的治疗提供更多更好的思路。针对信号转导通路中关键的调控因子可设计特异性药物。本章简单介绍了常见的信号转导通路及其与临床的关系。

第一节　丝裂原活化蛋白激酶信号通路

丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases，MAPKs）属丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，在细胞增殖、分化、转化及凋亡等过程中起重要的作用。哺乳类动物细胞中 MAPKs 信号途径主要有 ERK、JNK、p38 三条信号通路，其激活过程均为酶促级联反应，但参与的激酶有所不同，对细胞产生不同的作用和效应。

一、ERK（extracellular signal-regulated kinase）信号通路

在哺乳类动物细胞中，ERK 信号转导的激活因素包括酪氨酸激酶受体、G 蛋白偶联受体和部分细胞因子受体等，如：生长因子 FGF、PDGF 等与细胞膜上的特异受体结合，使受体形成二聚体，二聚化的受体激活酪氨酸激酶；受体上磷酸化的酪氨酸又与胞膜上的生长因子受体结合蛋白 2（Grb2）的 SH2 结构域相结合，而 Grb2 的 SH3 结构域则同时与鸟苷酸交换因子 SOS（son of sevenless）结合，后者使小分子鸟苷酸结合蛋白 Ras 的 GDP 解离而结合 GTP，从而激活 Ras；激活的 Ras 进一步与丝/苏氨酸蛋白激酶 Raf

1的氨基端结合，激活 Raf-1；Raf-1 可磷酸化 MEK1/MEK2(MAP kinase/ERK kinase)上的两个调节性丝氨酸，从而激活 MEKs；MEKs 为双特异性激酶，可以使丝/苏氨酸和酪氨酸发生磷酸化，最终高度选择性地激活 ERK1 和 ERK2(即 p44MAPK 和 p42MAPK)。Ras/Raf/MEK/ERK 这一信号传递途径是目前研究最为清楚的 ERK 信号通路。ERKs 为脯氨酸导向的丝/苏氨酸激酶，可以磷酸化与脯氨酸相邻的丝/苏氨酸，在丝裂原刺激后，ERKs 接受上游的级联反应信号被激活后，磷酸化核内的转录因子如 c-fos、c-Jun、Elk-1、c-myc 和 ATF2 等，参与细胞增殖与分化的调控。ERK 还可磷酸化 ERKs 通路上游蛋白如 NGF 受体、SOS、Raf-1、MEK 等进行负反馈调节。此外，ERKs 磷酸化胞质内的细胞骨架成分，如微管相关蛋白 MAP-1、MAP-2 和 MAP-4，参与细胞形态的调节及细胞骨架的重分布。

二、JNK 信号通路

c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase，JNK)包括 JNK1、JNK2、JNK3，分别由 MAPK8、MAPK9、MAPK10 基因编码，通过 mRNA 不同形式的剪切至少产生 10 种不同的 JNK 亚型。其中 JNK1、JNK2 在各种细胞中均有表达，而 JNK3 主要在脑细胞中表达。

JNK 信号通路可被紫外线、热休克、高渗刺激及蛋白合成抑制剂等应激刺激、细胞因子(TNFα、IL-1)、生长因子(EGF)及某些 G 蛋白偶联的受体激活，称为应激活化蛋白激酶(stress-activated protein kinase，SAPK)。细胞受到外界刺激后，通过一系列的酶促反应，激活 JNK 上游特异性激酶 JNK kinase(JNKK)。JNKK 包括 MKK4(JNKK1)、MKK7(JNKK2)，其中 MKK7 可特异激活 JNK，而 MKK4 则可同时激活 JNK1 和 p38。JNK 接受上游信号被激活后，使核内的转录因子 c-Jun 氨基末端 63 及 73 位的丝氨酸残基磷酸化，c-Jun 激活，增强其转录活性。c-Jun 氨基末端的磷酸化还可促进 c-Jun/c-Fos 异二聚体及 c-Jun 同二聚体的形成，这些转录因子与靶基因启动子区 AP-1 位点结合，增加特定基因的转录活性。此外，JNK 激活后使转录因子 Elk-1 和 ATF2 发生磷酸化，增强其转录活性。

三、p38 MAPK 通路

p38 MAPK 包括 p38α、p38β、p38γ、p38δ，分别由 MAPK14、MAPK11、MAPK12、MAPK13 基因编码，其中 MAPK14 通过不同的剪切方式编码 2 种不同的 p38 亚型。p38 性能与 JNK 相似，同属应激激活的蛋白激酶，其中 p38α、p38β 在各种组织细胞中广泛存在，p38γ 仅在骨骼肌细胞中存在，而 p38δ 主要存在于腺体组织，目前研究最多的是 p38α，不同的 p38 异构体对同一刺激可能有不同的反应。

p38 MAPK 通路的激活因素与 JNK 通路相似。能够激活 JNK 的炎症细胞因子(TNF-α、IL-1)、应激刺激(UV、H_2O_2、热休克、高渗或者蛋白合成抑制剂)也可激活 p38；此外，p38 可被脂多糖以及细菌胞壁组分激活。也可被上游激活物 MKK3、MKK4 及 MKK6 级联反应激活；其中 MKK3、MKK6 特异性激活 p38，MKK4 激活 JNK。激活 p38 MAPK 信号通路调控转录因子如 p53、ATF2 (activating transcription factor 2)、MEF2(myocyte-specific enhancer factor 2)。

四、MAPK 信号通路与生理及疾病的关系

在细胞内，不同 MAPK 信号通路受多种因素的调控，并存在相互交互作用，通过这些复杂的过程影响细胞的增殖、分化。失去控制时将导致肿瘤的形成。不同的刺激因子或同一刺激因子但强度不同对细胞产生不同的反应，如细胞凋亡，或者促进细胞增殖等。

ERK 信号通路调节细胞增殖、分化和存活。EGF、NGF、PDGF 等多种生长因子可以激活 ERK 信号通路。ERK 及其信号途径在肿瘤侵袭和转移过程中起中介和放大信号的作用，一方面接受来自生长因子、丝裂原、环境刺激等的信号，另一方面通过 ERK 信号级联反应作用于核转录因子如 AP-1、NF-κB 等，调控基因表达。在口腔癌、黑色素瘤、乳腺癌等中都可发现 ERK 的过度激活。

ERK 信号通路与细胞分化的关系也很密切。胚胎干细胞中特异性抑制 ERK 的作用，会抑制小鼠胚胎干细胞的分化；而敲除 ERK 基因后，却抑制胚胎干细胞向神经细胞分化。

JNK 信号通路调控细胞的增殖。在成纤维细胞中，当细胞没有受到刺激时，JNK2 调控 JUN，使 JUN 降解。当受到刺激时，JNK1 磷酸化 JUN，增强 JUN 的稳定性，并激活其转录活性。因此在成纤维细胞中敲除 JNK2 后将导致细胞生长加快，而敲除 JNK1 后将导致细胞增殖减缓。JNK/JUN 信号通路可能通过负调控 p53，而参与肿瘤的形成。JNK 信号通路还与细胞凋亡有关，如 JNK 能磷酸化和调节 Bcl-2 家族蛋白(如 BAX、BAD 等)的表达，促进细胞凋亡。JNK 诱导细胞凋亡的作用一方面与细胞受到的刺激因素有关，同时也与刺激信号的作用时间长短有关。瞬时激活 JNK 促进细胞的存活，长时间激活促进细胞凋亡。

p38 同样通过多种机制调控细胞周期。如 p38α 下调细胞周期蛋白，上调 CDK 抑制剂以及肿瘤抑制因子 p53 等过程从而抑制细胞周期在 G1/S 期和 G2/M 期的转换。p38γ 在细胞受到 γ 射线作用时使细胞在 G2 期停滞，利于细胞修复机制的进行。p38 的这种作用可能使细胞对化疗药物诱导的 DNA 损伤产生拮抗作用，导致肿瘤细胞对药物产生耐药性。

p38 在胚胎干细胞的分化过程中也起重要作用，通过磷酸化调控与组织特异性分化相关的转录因子，如骨骼肌

相关的 MEF2，脂肪细胞相关的 C/EBPβ 等。

MAPK 信号通路还调控炎症相关因子和蛋白酶的表达，从而介导一些慢性炎症过程；这些过程与肿瘤的形成、存活、血管生成和侵袭转移等关系密切。p38α 诱导肿瘤细胞基质金属蛋白酶 MMP1、MMP3 和 MMP13 的表达，促进细胞外基质的重构和降解。同时还诱导血管内皮生长因子 A 的表达，促进肿瘤细胞的生长和血管生成。

设计研制 MAPK 信号通路的特异性抑制剂，有望治疗肿瘤。因 MAPK 信号通路在不同细胞中发挥作用不同，设计药物时要考虑因细胞类型的差异产生的不良反应。慢性炎症和细胞因子可能与结肠癌等相关，特异性 p38α 抑制剂对这些肿瘤有很好的疗效。p38α 抑制剂与化疗药物同用，增加肿瘤细胞以及处于相对静止期的白血病细胞对化疗药物的敏感性。MAPK 通路级联反应见图 2-4-1。

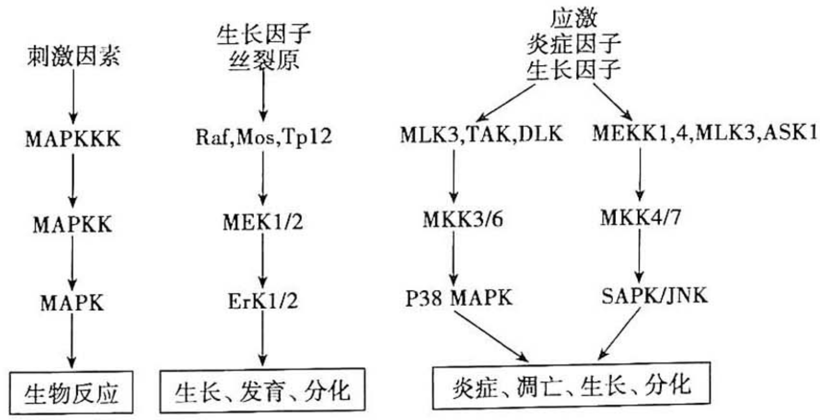


图 2-4-1　MAPK 信号通路级联反应

第二节　磷脂酰肌醇-3 激酶/AKT 信号通路

一、PI3K/AKT 信号通路简述

磷脂酰肌醇-3 激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K），催化磷脂酰肌醇 D_3 位磷酸化的激酶，按结构将 PI3K 分为三型：Class Ⅰ 型、Class Ⅱ 型和 Class Ⅲ 型。Ⅰ 型 PI3K 由 2 个亚基组成，即由 Ⅰ A 催化亚基 p110 和调节亚基 p85 组成二聚体，具有类脂激酶和蛋白激酶的双重活性。各种生长因子激活膜受体，然后激活 PI3K 信号通路。

PI3K 通过两种方式激活：①与具有磷酸化酪氨酸残基的生长因子受体或连接蛋白相互作用，改变二聚体构象而被激活；②通过 Ras 和 p110 直接结合导致 PI3K 的活化。

在 PI3K 没有被激活的情况下，细胞内的 PIP_3 受 PIP_3 磷酸酶的作用，使细胞内 PIP_3 含量很低。当 PI3K 信号通路被激活后，细胞膜上生成 PIP_3，PIP_3 在细胞膜上与 AKT 的 PH 结构域相互作用，募集 AKT，并改变其结构，由细胞膜上的蛋白激酶（PDK1）磷酸化 AKT，从而激活 AKT。活化的 AKT 进一步调节下游靶基因的表达，调控细胞的生长、凋亡等过程。

二、AKT 的作用机制

AKT 又称 PKB，即蛋白激酶 B，为丝/苏氨酸蛋白激酶，在调节细胞凋亡过程中起重要作用。

AKT 通过磷酸化多种转录因子，抑制凋亡基因的表达，增强抗凋亡基因的表达，促进细胞生存。同时，AKT 还直接或间接磷酸化细胞凋亡级联反应过程中调控蛋白的活性，例如磷酸化 BAD，使其丧失促进细胞凋亡的作用。

AKT 在细胞内磷酸化糖原合成激酶-3（glycogen synthase kinase 3，GSK3），使 GSK3 失活；GSK3 失活后，cyclin D1、β-catenin 等在细胞内的稳定性显著升高。Cyclin D1 活性升高，促进细胞周期；β-catenin 活性升高，促进细胞内 cyclin D 的基因表达。p21 和 p27 是细胞内 CDK 抑制剂，p21 或 p27 受 AKT 磷酸化后，丧失对 CDK 的抑制活性，促进细胞周期。

三、PI3K/AKT 信号通路与肿瘤

磷脂酰肌醇-3-激酶/AKT 信号通路（phosphatidy linositol 3-kinase/AKT signaling pathway）（图 2-4-2）与人类肿瘤的发生起重要的作用。转基因动物模型的实验证实 PI3K/AKT 信号通路只对肿瘤的形成具有促进作用，肿瘤的发生还需要癌基因（如 Ras 等）的作用。

PI3K/AKT 信号促进细胞生长，抑制细胞凋亡，有利于肿瘤细胞的存活。同时，EGFR 基因过度表达后，经 PI3K/AKT 信号通路，激活 VEGF 基因表达，促进肿瘤新生血管形成，肿瘤细胞增殖、黏附、侵袭转移和抑制肿瘤细胞凋亡。临床上 40%～80%的非小细胞肺癌患者有 EGFR 过度表达。

PIP3 磷酸酶 PTEN 能诱导抑制血管生长因子的表达，具有与 PI3K/AKT 信号通路相反的作用。AKT 可磷酸化端粒酶，使肿瘤细胞中的端粒酶活性升高，促进肿瘤细胞的永生化。

基于 PI3K/AKT 信号途径促进肿瘤细胞生长，针对 PI3K/AKT 通路的分子靶向，治疗制剂已成为常用的肿瘤治疗药物。

酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinases inhibitors，TKI）中，以 EGFR 作为特异性靶点的分子靶向治疗药物，有吉非替尼（gefitinib）和厄洛替尼（erlotinib），它们通过竞争性结合 EGFR-TK 催化中心的 Mg-ATP 位点，抑制酪氨酸自身磷酸化，截断来自 EGFR 配体-受体结合后的信号转导，阻滞细胞周期、增加凋亡和抑制增殖。

肺癌细胞中 EGFR 酪氨酸激酶编码区的基因突变，与非小细胞肺癌（NSCLC）患者对分子靶向药物的敏感性密切相关；EGFR 突变型 NSCLC 患者应用 gefitinib 的有效率高达 80%以上，而对野生型肿瘤则基本无效。EGFR 突变多出现于非吸烟、女性、亚洲的肺腺癌人群中，尤其是细支气管肺泡癌的 NSCLC 患者突变率较高。EGFR 突变位点多位于外显子 18～21 区，最常见的为 19 区的缺失突变（deletion）和 21 区的点突变（point mutation），约占所有 EGFR 突变的 85%～90%，另外还有外显子 18 区的点突变和外显子 20 区的插入突变等。这些突变可改变 EGFR 的受体结构，影响 EGFR 的信号转导功能，从而影响细胞对 EGFR-TKI 的敏感性。

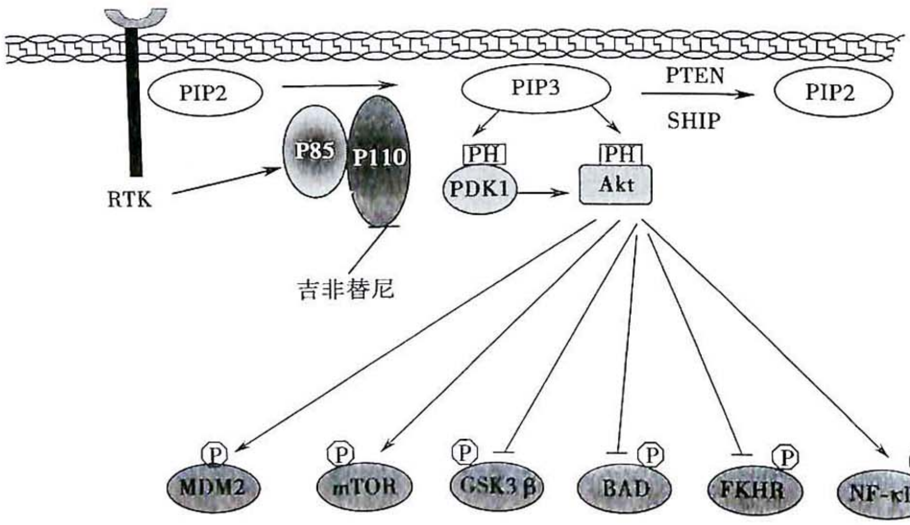


图 2-4-2　PI3K/AKT 信号通路

第三节　转化生长因子β信号通路

一、TGF-β 信号通路简介

转化生长因子-β（transforming growth factor，TGF-β）超家族是多功能的多肽类生长因子，已经发现 30 余种 TGF-β 家族成员，主要分为：① TGF-β/activin/nodal；②BMP（bone morphogenetic protein）/GDF（growth and differentiation factor）/MIS（mullerian inhibiting substance）两个亚家族。转化生长因子-β 信号通路（transforming growth factor-β signaling pathway）对细胞的增殖与分化、细胞外基质的产生、血管的生成、细胞凋亡及机体免疫系统均起着重要的调节作用。

TGF-β 的受体定位于细胞膜，人类细胞中有Ⅰ型和Ⅱ型两种。Ⅰ型受体包括 ALK1～7，Ⅱ型受体包括 TβRⅡ、ActR-Ⅱ、ActR-ⅡB、BMPR-Ⅱ和 AMHR-Ⅱ。Ⅰ型和Ⅱ型受体都含有 N 末端细胞外配体结合域，跨膜区和细胞质中丝/苏氨酸激酶功能域。当受体与配体结合后，2 个Ⅰ型受体和 2 个Ⅱ型受体形成 4 聚体复合物，Ⅱ型受体能磷酸化Ⅰ型受体，从而激活Ⅰ型受体，Ⅰ型受体磷酸化后，活化 Smad 蛋白，将信号放大并传导至细胞内。

Smad 是 TGF-β 信号通路中关键的调节分子，包含 8 个成员，分为受体调控的 Smad（receptor-regulated，R-Smad）、协同调节分子 Smad4（Co-Smad）和抑制型 Smad（inhibitory Smad，I-Smad）。R-Smad 又分为由 BMP Ⅰ型受体激活的 Smad1、Smad5、Smad8 和 TGF-βⅠ型受体激活的 Smad2、Smad3。I-Smad 包括 Smad6 和 Smad7。当 TGF-β 受体与配体结合后，TGF-β Ⅰ型受体磷酸化 R-Smad，然后磷酸化 R-Smad 与 Smad4 形成多聚体复合物，该复合物转移到细胞核内，直接与基因启动子结合或与细胞特异性转录因子相结合，实现对靶基因表达的调节作用。I-Smad 抑制 R-Smad 的磷酸化，防止 R-Smad 与 Smad4 形成复合物抑制 TGF-β 信号作用。

TGF-β 信号通路除了 Smad 调控的经典通路，还有不依赖 Smad 激活的其他信号通路，如 MAPK、AKT 等，使

TGF-β的信号通路变得更为复杂。

二、TGF-β信号通路的调控

TGF-β信号通路参与多种细胞活动，在细胞内受到精密的调控，包括配体和受体蛋白水平的调节，Smad磷酸化水平的调节，I-Smad的抑制作用等过程。

TGF-β受体和Smad的磷酸化在TGF-β信号通路中起重要作用。一方面多种磷酸酯酶发挥去磷酸化作用，另一方面I-Smad也在抑制R-Smad的磷酸化。当TGF-β信号激活后，R-Smad被磷酸化并与Smad4形成复合物转移到细胞核中发挥作用，当TGF-β信号终止时，R-Smad需要去磷酸化，从细胞核转移到细胞质中。Smad分子中存在多个结构域可因磷酸化修饰调控其活性。调控Smad磷酸化水平的磷脂酶不受其他信号通路如MAPK等的影响，增加了TGF-β信号通路的复杂性。

Smad还受多种转录后修饰调控，如泛素化、乙酰化等。如细胞内存在的Smurf（Smad ubiquitination-related factor）家族蛋白，包括Smurf1、Smurf2和相关的NEDD4-2。它们调节Ⅰ型TGF-β受体和R-Smad的泛素化和降解作用。Smurf1参与Smad1和Smad5的泛素化降解过程，Smurf2参与Smad1和Smad2的降解。Smurf1和Smurf2还参与TGF-β受体的泛素化和降解过程。Smad7的乙酰化能阻止其泛素化的修饰过程，提高细胞内的Smad7的水平，发挥抑制TGF-β信号的作用。相反Smad7去乙酰化降低Smad7的稳定性，增加其泛素化水平。

三、TGF-β信号通路与疾病

TGF-β作为一种多功能的蛋白质家族，在细胞增殖、分化、胚胎发育、血管形成、伤口愈合等过程中发挥作用。TGF-β信号通路与肿瘤等疾病也密切相关。正常上皮细胞中或者肿瘤发生早期阶段，TGF-β信号通路起着抑制肿瘤的作用，但在肿瘤细胞中，TGF-β促进肿瘤细胞生长、侵袭和转移。因此，遗传学或者表观遗传学调控的改变可使TGF-β信号通路丧失功能导致肿瘤的发生；但同时又抑制肿瘤细胞在体内的转移。TGF-β信号诱导上皮细胞型细胞，包括肝细胞、胸腺细胞等细胞凋亡，从而抑制细胞增殖。在早期肿瘤细胞中，TGF-β信号通路以自分泌调节方式诱导cdk抑制因子p16、p21和p27等的表达，同时下调Myc、Id1（inhibitors of differentiation）和Id2的表达发挥抑癌作用。在大部分肿瘤细胞中，由于突变等原因TGF-β丧失了这些功能，失去了抑制肿瘤细胞生长的作用。Smad4基因敲除实验显示，Smad4功能失调与胰腺癌、皮肤癌等的发生关系密切。多种肿瘤细胞中还发现I-Smad、Smad6和Smad7的表达上升，Smad7的高表达诱导肿瘤的发生。Smad7的高表达抑制Smad2/3-Smad4复合物的形成，从而抑制早期肿瘤细胞中TGF-β信号通路的肿瘤抑制活性。

肿瘤细胞的侵袭和转移需要TGF-β信号通路Smad2的作用和H-Ras的活性，显示TGF-β信号通路在肿瘤发展过程中的作用。RAS信号通路与TGF-β信号通路相关，并且与TGF-β由抑制肿瘤生长转变为促进肿瘤生长密切相关。TGF-β信号与RAS的协同作用表现为：①TGF-β信号磷酸化与RAS信号途径相关；②RAS调控的激酶可以磷酸化Smad蛋白，从而调节Smad在细胞内的分布以及活性；③Smad和RAS依赖的转录因子协同作用调控靶基因的表达。因此TGF-β信号通路的作用是多功能的，取决于细胞的种类及其微环境。同时，TGF-β与Ras-MAPK等信

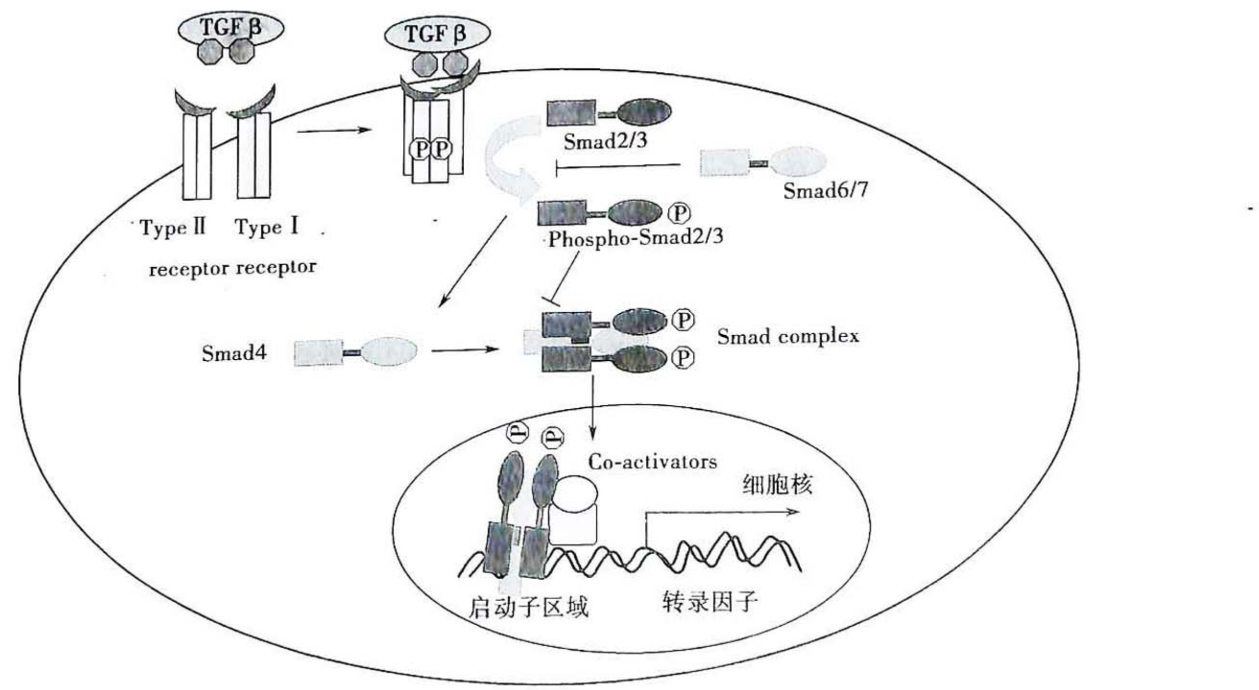


图 2-4-3 TGF-β信号通路

号通路的交互作用也使 TGF-β 的调控变得非常复杂。

基于 TGF-β 信号通路在肿瘤发生中的重要作用，调控 TGF-β 信号通路是设计治疗肿瘤药物重要途径。由于 TGF-β 信号通路在不同类型细胞，以及肿瘤发生的不同阶段起着不同的作用，同时 TGF-β 信号通路还与 Ras 等相互作用，设计药物时需要综合考虑。目前调控 TGF-β 信号的策略有：TGF-β 特异性的反义核酸降解 TGF-β；用 TGF-β 配体的抗体以及可溶性 TGF-β 受体片段阻断受体与配体的结合；利用小分子抑制 TGF-β 受体细胞内激酶的活性等。根据这些策略，已有部分药物进行临床试验。TGF-β 信号通路见图 2-4-3。

第四节　Wnt 信号通路

目前在哺乳动物细胞中发现 19 种 Wnt 基因以及多种 Wnt 受体。Wnt 信号通路参与胚胎形成、发育、细胞极化、分化和增殖等多种生物学过程。

Wnt 是细胞外分泌的糖蛋白，与细胞表面的受体结合激活相应的信号通路。Wnt 信号通路在不同物种之间非常保守，根据其作用分为经典的和非经典的 Wnt 信号通路。经典的 Wnt 信号通路依赖 β-catenin 蛋白的作用，而非经典的 Wnt 信号通路依赖细胞极性(PCP)和 Ca^{2+} 信号通路。

一、Wnt 信号通路的简介

经典的 Wnt 信号通路（Wnt signaling pathway）与 β-catenin 密切相关。当细胞外没有 Wnt 蛋白激活信号通路时，β-catenin 被细胞内由 APC（adenomatous polyposis coli）、Axin、GSK3β（glycogen synthase kinase-β）和 CK1α（casein kinase 1α）组成的复合物磷酸化，导致 β-catenin 被泛素化介导的蛋白酶降解。当细胞外的 Wnt 蛋白与细胞膜上由 frizzled（Fzd）和低密度脂蛋白受体相关蛋白（low-density lipoprotein receptor-related protein，LRP）共同组成的受体相结合时，即起始 Wnt 相关的信号通路，使 LRP 受体胞内部分被磷酸化，募集细胞内的 Axin 和 GSK3β，破坏细胞内的 β-catenin 降解相关的复合物的形成，抑制细胞内 β-catenin 的降解，β-catenin 在细胞内聚集并转移到细胞核中与 TCF/LEF（T-cell factor/lymphoid enhancer factor）家族成员以及相关协调因子如 CBP、p300、TNIK 等形成复合物，最终激活靶基因（如 c-myc、cyclin D、survivin 等）的表达。

二、Wnt 信号通路与疾病

Wnt 信号与人类疾病，尤其是肿瘤具有很高的相关性，在不同恶性程度的肿瘤中均发现 Wnt 信号通路的变异。例如，90%的结肠癌患者中发现 Wnt 信号通路的变异（最常见的变异是 APC 基因的失活），导致 β-catenin 的高度激活。

肿瘤干细胞在肿瘤发生发展中起重要作用。与正常的干细胞分化形成成熟的细胞不同，肿瘤干细胞也具有自我更新和分化的能力，但是肿瘤干细胞可能分化形成祖细胞（progeny cell）后不再进行终末分化，却表现出不受控制的细胞增殖能力，从而形成肿瘤。同时由于肿瘤干细胞对化疗药物不敏感，以致肿瘤在化疗后易复发，而且耐药性更强。

肿瘤干细胞与胚胎干细胞在信号调控方面具有相似性，都受到胚胎发育，自我更新等调控信号（如 Wnt、Notch、Hodgehog 信号）的调节。但在肿瘤干细胞中，这些信号通路往往处于失控的状态。针对这些信号通路，探索药物作用的靶点，可能获得治疗肿瘤的有效药物。

越来越多的证据显示 Wnt 信号通路在肿瘤形成中具有关键作用。例如，高表达 β-catenin 的结肠类似干细胞（stem like）相对于低表达 β-catenin 的细胞具有更高的肿瘤形成能力。因此，针对 Wnt 信号通路不同阶段的蛋白质设计药物能为治疗或干扰肿瘤形成提供更多的机会。

三、干扰 Wnt 信号通路的药物设计

根据作用位点不同主要从以下几个方面进行设计：

（一）受体/配体相互作用　乳腺癌和非小细胞肺癌中常发现高水平 β-catenin 和高水平的 Wnt/β-catenin 基因转录活性，可能与这些肿瘤的 Wnt 信号分子的分泌机制有关。因此用 Wnt 抑制剂 DKK 或者 sFRP 处理这些肿瘤细胞后具有一定的抗细胞增殖效果。Wnt 家族具有多个成员，基因敲除动物模型显示这些 Wnt 家族蛋白质在功能上具有一定的冗余性，针对某个 Wnt 蛋白设计单克隆抗体可能不会具有很好的抑制 Wnt 信号的效果。然而，某些肿瘤似乎对特定的 Wnt 具有很高的依赖性。例如，Wnt1 和 Wnt2 的单克隆抗体能够诱导黑色素瘤、非小细胞肺癌、乳腺癌等肿瘤细胞凋亡。

对不依赖特定 Wnt 蛋白的肿瘤，设计广谱的 Wnt 作用的抑制剂可能效果更好。例如，可溶性的配体结合蛋白 Fzd8，Fzd8-CRD-Fc 在体外水平以及多个移植肿瘤模型中均有很好的抑制 Wnt 信号通路的作用。

针对 Wnt 的受体 LRP5/6 和 Fzd 的抑制剂因抑制 Wnt 信号通路，而具有抗肺癌和乳腺癌的作用，尚处于临床前研究。

（二）细胞质相关信号组分　Wnt 信号通路中细胞内的多个关键分子也可作为干扰 Wnt 作用的靶位点。如结肠癌中，APC 失活或者 β-catenin 基因突变，使 β-catenin 在细胞内的水平明显升高，导致 Wnt 信号通路的持续激活。细胞质中调控 Wnt/β-catenin 信号通路可以聚焦 LRP5/6

的磷酸化水平和β-catenin降解相关因子(Axin、Dvl、CK、GSK3β等)的调控。LRP5/6、GSK3β等在细胞内还参与其他信号通路的调控，例如，Axin是β-catenin降解复合物中的关键组成部分，过表达Axin能抑制Wnt信号通路，而在很多肿瘤中都发现Axin的失活突变。通过上调Axin的活性可以抑制Wnt信号通路的活性。已经发现一些特异性的抑制剂如XAV939、IWR-1等可以稳定细胞内的Axin水平，抑制Wnt信号通路的活性，抑制肿瘤细胞的增殖。

调控细胞质中β-catenin，诱导其降解也是抑制Wnt信号通路活性的方法之一。高通量筛选发现CWP232291能够抑制β-catenin的转录，并抑制肿瘤细胞的增殖。这种抑制剂已经开始进行AML和多发性骨髓瘤的Ⅰ期临床试验。

(三)细胞核内相关蛋白的调控　当细胞核内没有β-catenin时，TCF/LEF蛋白与Groucho和HDACs等形成抑制复合物，没有激活转录的活性。当β-catenin转移至细胞核内时，与TCF/LEF以及协同激活因子(co-activators，如CBP、p300、BCL9等)形成具有激活转录活性的复合物能激活基因，这些协调激活因子在β-catenin激活转录的过程中起非常重要的作用，能成为潜在的药物作用的靶位点。

Wnt信号通路在肿瘤发生发展中起着关键作用，因此，抑制Wnt信号通路是治疗肿瘤的研究方向之一；抑制Wnt信号通路，还可增强肿瘤细胞对化疗等药物的敏感性；Wnt信号通路调节干细胞的EMT(epithelial-mesenchymal transition)过程，而EMT与肿瘤的侵袭过程有关，因此，抑制Wnt信号通路也有希望减少肿瘤的侵袭转移和复发。经典的Wnt信号通路见图2-4-4。

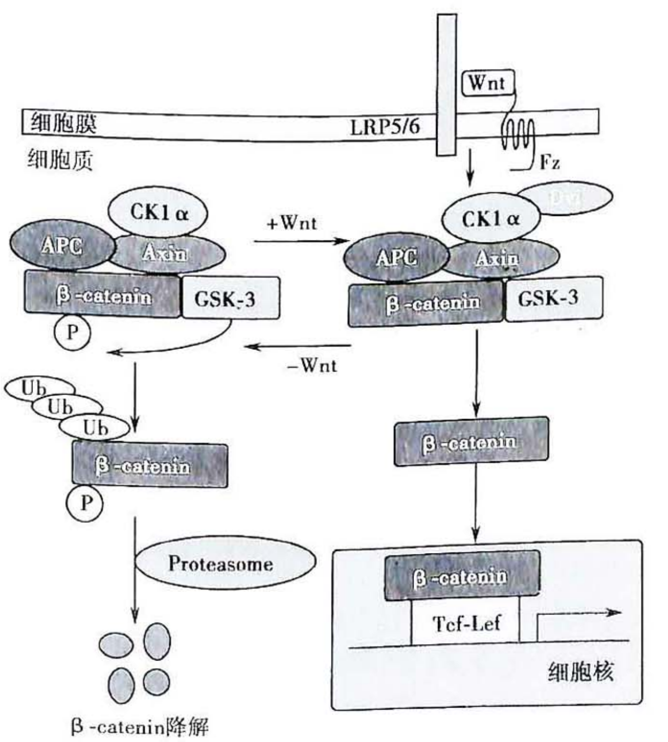


图2-4-4　经典的Wnt信号通路

第五节　核受体信号通路

在细胞中除了常见的细胞表面受体介导的信号转导通路外，还有一类受体信号通路，其受体分布在细胞质或细胞核中，通过一些类固醇、维A酸、雌激素等脂溶性小分子激活。核受体在细胞生长、分化、发育、代谢等过程中具有重要作用，与人类疾病也有密切关系。

核受体有多种亚类，如，甲状腺激素受体、维A酸受体、维生素A受体、维生素D受体以及类固醇受体和雌激素受体等；其他受体由于配体没有确定，称为孤儿受体。我们以雌激素受体(ER，estrogen receptors)信号转导为例，简单介绍核受体的作用过程。

雌激素受体属于细胞核激素受体家族成员，具有受配体激活的转录因子活性。ER受体主要有ERα和ERβ两种，两者具有相类似的结构和功能。ERα受体结构由N端结构域、DNA结合结构域和C端激素结合结构域3部分组成。当ERα与激素结合后，可以与靶基因上的雌激素反应原件(ERE，estrogen response elements)相结合从而激活或者抑制靶基因的表达。

雌激素受体除了经上述经典的信号途径发挥作用之外，还能通过其他途径发挥作用：细胞内其他信号通路如EGFR、IGFR和G蛋白偶联受体途径，可以改变细胞内激酶和磷酸酶的活性，调节ERα的磷酸化水平，使其发挥不依赖于激素的作用。其次，ERα可以和其他转录因子，如c-Fos/c-Jun B、Sp1和NF-κB等相互作用，发挥不依赖ERE元件的调控功能。

在正常情况下，雌激素受体信号通路在心血管系统、神经系统、生殖系统以及骨代谢等的调控过程中起重要作用。ER受体信号通路与乳腺癌的发生密切相关。

乳腺癌患者常有ER受体高水平表达。因此在乳腺癌早期利用抗雌激素受体药物。雌激素受体拮抗剂竞争性结合ERα配体，改变ER的空间构象，阻止ER二聚体的形成及核转位，消除或干扰雌激素与ER的相互作用，产生抗雌激素的效果。

有些乳腺癌患者雌激素受体基因突变，或基因表达时RNA有不同剪切，形成持续激活或持续抑制型的雌激素受体，产生不依赖雌激素信号的癌细胞表型，雌激素受体拮抗剂难以奏效。同时，雌激素受体信号通路与其他细胞因子介导的信号通路存在明显的交互作用。综合研究这些信号通路的调控过程有助于更好地研制抗乳腺癌药。

参考文献

1. Weaver RF. Molecular Biology. New Yorks: Springer McGraw-Hill, 2012.

2. Taxman D J. siRNA Design: Methods and Protocols. Biotechnology, 2012, 119(14): 6-16.

3. Nussbaum R, McInnes RR, Willard HF. Thompson and Thompson Genetics in Medicine. 7th ed. Philadephia: Sounders Elsevier, 2007.

4. National Cancer Institute. Targeted Cancer Therapies, Reviewed, 2012.

5. Riddihough G, Zahn LM. What is Epigenetics. Science, 2012, 330(29): 600-611.

6. Nikolova D. RNAi-Regulations and Applications in Oncology. J Cancer Molecular, 2008, 4(3): 66-67.

7. Shi Y, Whetstine JR. Dynamic Regulation of Histane Lysine Methylation by Demethylases. Molecular Cell, 2007, 25(1): 1-14.

8. Cargnello M, Roux PP. Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases. Microbiol Mol Biol Rev, 2011. 75(1): 50-83.

9. Bogoyevitch MA, Ngoei KR, Zhao TT, et al. c-Jun N-terminal kinase (JNK) signaling: recent advances and challenges. Biochim Biophys Acta, 2010, 1804(3): 463-475.

10. Takahashi-Yanaga F, Kahn M. Targeting Wnt signaling: can we safely eradicate cancer stem cells. Clin Cancer Res, 2010, 16 (12): 3153-3162.

第三篇　医学遗传学概论

3

20世纪对人类基因组的结构和功能的研究成果，使得对遗传规律和机制的了解有可能达到前所未有的程度。现在可以这样认为：没有一种疾病完全由遗传决定，也没有一种疾病完全由单个基因突变所决定。迄今为止，这方面的知识主要是针对单基因病和染色体异常疾病，并在这方面取得了极大的成就，如遗传咨询、遗传检测、产前诊断、新生儿筛查及遗传携带者筛查。但这些疾病的发病率很低。人类基因组计划对改变这种状况提供了强大的手段。导致常见和罕见疾患的遗传因子正在得到识别，其结果是新的诊断、治疗和预防方法的出现。人类基因组计划将对指导治疗决策和预防策略起作用。在未来的年代，人们在医学实践中将越来越多地利用基因组计划的成果。

第一章　遗传性疾病的分子基础

杨　毅

一、DNA的分子结构

遗传的物质基础是DNA，遗传信息编码在DNA分子的核苷酸序列中，DNA指导细胞中蛋白质（包括酶）的合成，控制着细胞代谢、增殖和分化。DNA分子是两条多核苷酸链相互平行而方向相反的双螺旋结构，每条链的骨架是由糖和磷酸组成，糖为脱氧核糖，碱基有嘌呤和嘧啶两种，嘌呤包括腺嘌呤（adenine，A）和鸟嘌呤（guanine，G）；嘧啶包括胞嘧啶（cytosine，C）和胸腺嘧啶（thymine，T）。两条链通过4种脱氧核苷酸经3′，5′磷酸二酯键聚合而成，称为多核苷酸（polynucleotide）。DNA的一级结构是指4种核苷酸的连接及其排列顺序。A和T，G和C以氢键结合，又称碱基对，使DNA双链彼此互补。

DNA的分子结构为遗传信息的储存、传递和分析奠定了基础。

二、基因的结构及其表达与调控

基因（gene）是生物体遗传变异的基本单位，是个体和系统发育的物质基础。基因的化学本质是DNA，基因是负载特定遗传信息的DNA分子片段，在一定条件下能够表达这种遗传信息，通过调控细胞内蛋白质和酶的合成，从而决定生物体的表型。因此，DNA的功能就是基因的功能。

从分子水平来说，基因有三个基本特性：①基因可自我复制：细胞周期中一个DNA分子可以复制成两个相同的DNA分子，DNA复制实际上也是基因复制；②基因决定性状：即基因通过转录和翻译决定多肽链的氨基酸顺序，从而决定某种酶或蛋白质的性质，因而最终表达为某一性状；③基因的突变：即基因虽很稳定，但也会发生突变。一般来说，新的突变的等位基因一旦形成，就可通过自体复制，在随后的细胞分裂中保留下来。

基因可分为以下两类：

1. 结构基因　是指某些能决定某种多肽链（蛋白质）或酶分子结构的基因。结构基因的突变可导致特定蛋白质（或酶）一级结构的改变或影响蛋白质（或酶）量的改变。

2. 调控基因　是指某些可调节控制结构基因表达的基因。调控基因的突变可以影响一个或多个结构基因的功能，或导致一个或多个蛋白质（或酶）量的改变。此外，还有一些只转录而不翻译的基因，如核糖体RNA基因，它们专门转录rRNA；还有转运RNA基因，是专门转录tRNA的。

（一）基因的结构　人类的基因主要存在于细胞核内线状的染色体上，DNA 顺序由编码和非编码两部分构成（图 3-1-1）。非编码的插入序列，称为内含子（intron），又称插入顺序（intervening sequence，IVS）。内含子能够转录成 RNA，在翻译成蛋白质之前被加工剪接，因此不包含在成熟 mRNA 序列中。被内含子间隔开的编码序列称为外显子（exon），剪接后连在一起形成成熟的 mRNA，参与指导蛋白质合成。不同基因的内含子和外显子的数目和大小各不相同，一般是基因越大，外显子越多。内含子可能远远大于编码序列，也可能内含子中含有其他基因的编码序列，即基因内基因。每个外显子和内含子接头区都有一段高度保守的一致顺序，即内含子 5′端大多数是 GT 开始，3′端大多是 AG 结束，称为 GT-AG 法则。它是普遍存在于真核基因中 RNA 剪接的识别信号。

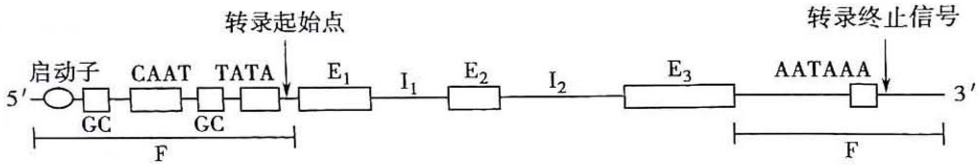


图 3-1-1　基因结构示意

E. 外显子　I. 内含子　F. 侧翼序列

在基因的两侧有一段不被转录的序列为侧翼序列，对基因表达调控起重要作用。主要有启动子、增强子和终止子等。

1. 启动子（promoter）　一般位于基因转录起始点上游 100～200bp 范围，是能与 DNA 聚合酶和转录因子相互作用的核苷酸序列，包括一些 DNA 序列元件，能促进转录过程。

2. 增强子（enhancer）　是一个短序列元件，特异性地结合于转录因子，能够增强基因的转录活性；但与启动子不同，启动子位于基因上游，起始点是相对恒定的；而增强子可以在基因任何位置，且其功能与位置和序列方向无关，可以是 5′→3′方向，也可以是 3′→5′方向。结合增强子的蛋白可以与结合启动子的蛋白相互作用，增强基因表达。

3. 终止子（terminator）　在一个基因的末端往往有一段特定顺序，它具有转录终止的功能，这段终止信号的顺序称为终止子，是由 AATAAA 和一段回文序列组成。

AATAAA 是多聚腺苷酸（Poly A）的附加信号，回文序列转录后形成发夹结构，阻碍 RNA 聚合酶继续移动，转录终止。

（二）DNA 的复制　基因的复制是以 DNA 复制为基础的。生物体的遗传特征表现为特定的核苷酸顺序，并以密码子的形式编码在 DNA 分子上。在细胞分裂过程中，通过 DNA 准确地自我复制（self-replication），把遗传信息从亲代传给子代，这样，DNA 就能真正完成其作为遗传信息载体的使命，从而保证遗传物质的连续性和相对的稳定性。

（三）基因的表达　DNA 顺序所蕴藏的遗传信息，通过转录与翻译形成具有生物活性的蛋白质。这个过程称之为基因表达（gene expression）。基因对蛋白质的控制并不是由 DNA 直接进行，储存于 DNA 分子的遗传信息是经 RNA 传递给蛋白质，通过 RNA 实现的。RNA 的基本结构成分也是核苷酸，是磷酸、核糖和碱基构成的单链大分子，其中碱基有 A、U、G、C 四种。U 代表尿嘧啶（uridine），相当于 DNA 中的 T。这种 DNA→RNA→蛋白质的信息传递原则称为中心法则。

1. 转录（transcription）　对于任何一个特定的基因来说，DNA 双链分子中只有一条链储存有遗传信息，称为编码链（coding strand）或有义链（sense strand），而另一条链为其互补顺序，称为反编码链（anticoding strand）或反义链（antisense strand）。以 DNA 的反编码链为模板，在启动子的控制下，从转录起始点开始，以碱基互补的方式，合成 RNA 的过程称为转录（transcription）（图 3-1-2）。转录时 DNA 模板的方向为 3′→5′，转录产物为 5′→3′。转录产物的碱基顺序与基因的遗传信息相一致，只是把 T 换成了 U。

DNA 转录 RNA 需要 RNA 聚合酶的催化。转录产物主要有三种：信使 RNA（messenger RNA，mRNA）、核糖体 RNA（ribosomal RNA，rRNA）和转移 RNA（transfer RNA，tRNA）。真核细胞 rRNA 在核仁内转录，需要 RNA 聚合酶Ⅰ的催化；tRNA 在核质中转录，需要 RNA 聚合酶Ⅲ的催化；mRNA 的转录也在核质中进行，需要 RNA 聚合酶Ⅱ的催化。mRNA 的原初产物要比成熟 mRNA 大 4～5 倍，称为核内异质 RNA（heterogeneous nuclear RNA，hnRNA）。hnRNA 需要经过转录后加工才可能成为多肽链合成的模板。加工一般包括有剪接、戴帽、加尾等一系列过程（图 3-1-2）。

（1）剪接（splicing）：是指在剪接酶的作用下，将 RNA 中的内含子部分切掉，然后把各个外显子按照一定顺序准确地拼接起来，使得编码同一蛋白质的各个外显子拼接成为一条 mRNA 分子。剪接点是由基因中内含子与外显子交接处的剪接信号（5′GT-AG3′）决定的。剪接发生在外显子和内含子交接处的 GU 和 AG（图 3-1-1）。不同的细胞类型和不同的发育阶段可调节剪切方式，以合成不同的蛋白质。如果基因突变破坏了正常的剪切位点，或者产生了新的剪切位点，都可能由于剪切错误而导致遗传性疾病。

（2）戴帽（capping）：是指在 RNA 转录本 5′端连接上

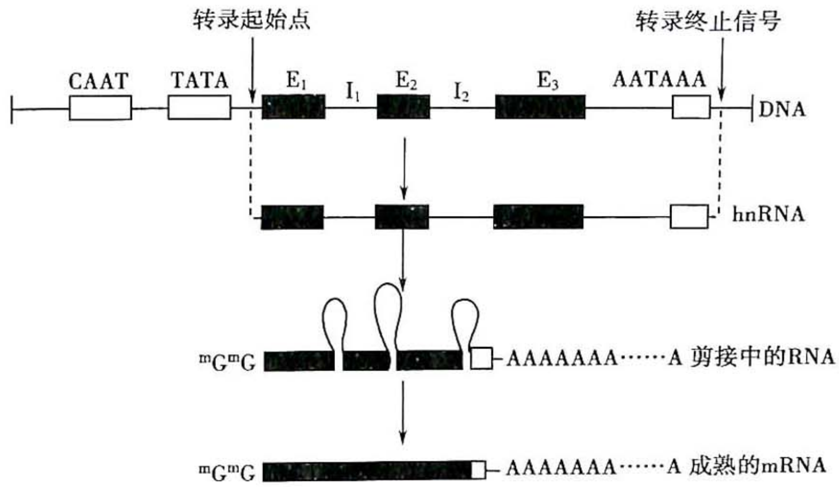


图 3-1-2　基因转录加工过程示意

一个甲基化核苷酸，即7-甲基鸟嘌呤核苷酸，由于RNA分子上的第一个核苷酸的5′C和7-甲基鸟苷酸的5′C形成磷酸二酯键，封闭了RNA的5′端，称为戴帽。这个“帽子”有如下功能：①保护RNA转录本，避免外切核酸酶5′→3′水解，从而增强mRNA的稳定性；②有利于RNA从细胞核运到细胞质；③便于RNA剪切；④有助于细胞质中的核糖体识别mRNA。

（3）加尾（tailing）：是指mRNA 3′端的加工修饰，即在腺苷酸聚合酶的作用下，3′端加接上100～200个腺苷酸，形成多聚腺苷酸（Poly A）尾巴。这个“尾巴”的生物学作用是：①促使mRNA由细胞核运到细胞质；②保持mRNA 3′末端的稳定，免受酶的破坏；③有利于核糖体识别mRNA。

2. 翻译（translation）　是指mRNA翻译成氨基酸序列的过程。成熟的mRNA从细胞核进入细胞质，由核糖体和其他成分阅读mRNA所携带的信息，指导特异多肽的合成。只有mRNA的中间序列被翻译成氨基酸。在mRNA 5′和3′端的非翻译区（5′-UTR和3′-UTR）分别是第一和最后的外显子拷贝序列，其中包括了5′端的戴帽和3′端的加尾。

（1）翻译过程：多肽链的合成是在mRNA、tRNA和核糖体协同作用下进行的。核糖体是一个rRNA-蛋白质复合物，由60S和40S两个亚基组成。首先是小亚基识别mRNA5′端的“帽子”，沿着mRNA移动到第一个AUG起始密码子，mRNA序列的每3个连续核苷酸组成一个密码子；然后tRNA以共价键携带相应编码的氨基酸，其反密码子以碱基配对的方式结合于mRNA；最后大亚基结合小亚基，开始了肽链的合成。核糖体沿着mRNA 5′→3′移动，在肽基转移酶作用下，氨基酸不断增加，肽链延长，一直到终止密码子出现（UAA、UAG和UGA），就不再有任何氨酰tRNA接上去，多肽链的合成就进入终止阶段。在释放因子的作用下，肽酰tRNA的酯键分开，于是完整的多肽链和核糖体的大亚基便释放出来，然后小亚基也脱离mRNA。

（2）遗传密码的兼并性：每3个碱基组成一个遗传密码，核酸分子中有4种碱基，可以组成64（4^3）个密码子。而氨基酸只有20种，每个氨基酸平均有3个密码子编码；只有蛋氨酸和色氨酸分别由一个密码子编码，而精氨酸、亮氨酸和丝氨酸分别有6个密码子编码，这种不同密码子编码同一氨基酸的特性为遗传密码的兼并性。mRNA的密码子有64个，而细胞质tRNA的反密码子有30个，线粒体tRNA的反密码子有22个，但是在翻译过程中tRNA仍然有效地运送氨基酸。关于密码子和反密码子的互补配对有一个摇摆假说，即第一和第二个碱基遵循A-U和G-C规律，第三碱基可以发生“摇摆”出现G-U配对。

（3）翻译后加工：初始翻译产物需要进一步加工修饰，才能成为有一定生物活性的蛋白质，翻译后修饰主要是氨基酸的羟基化或磷酸化等简单的化学修饰，或是在肽链上加不同的糖基团或酯基团。从细胞分泌或输送到溶酶体、高尔基复合体、浆膜的蛋白都要糖基化，即在氨基酸侧链附着寡糖成为糖蛋白。一些膜蛋白上的酯酰基团起膜固定作用。许多初始翻译产物要经过氨基酸序列的剪切成为有活性的产物，如血浆蛋白、多肽激素、神经多肽、生长因子等。所有分泌型多肽都是先合成蛋白质前体，其N末端的信号序列引导蛋白质前体定位于膜上，然后信号肽被切除。还有一些蛋白质含有其他的信号序列，例如转录因子、DNA聚合酶、RNA聚合酶的细胞核定位信号，使蛋白质从细胞质进入细胞核，发挥生物学活性。

（四）基因表达的调控　人体所有细胞包含完整的基因组，在许多细胞中都表达的基因称管家基因（house keeping gene），例如核糖体、染色体、细胞骨架的相关蛋白基因；而某些基因只在特定细胞或发育的特定阶段中才有部分表达，因此基因的表达调控对了解遗传信息的传递是至关重要的。一般来说，基因表达为成熟的蛋白质受如下因素影响：①基因转录成RNA的速率；②RNA的加工；

③mRNA从细胞核转运到细胞质；④mRNA翻译成蛋白质的速率；⑤mRNA的降解速率；⑥蛋白质翻译后修饰；⑦蛋白质降解速率。所有这些调控机制在特定场合都能涉及。然而基因表达的初始转录水平的调节是最为关键的。

（五）基因的变异

1. 突变(mutation) 是指遗传物质的改变。如果人类基因组DNA不变，人类就不可能进化。人类是进化中适应环境进行选择性改变的最终遗传组成。突变通常是有害的，多为自然选择所消灭。突变可能是暴露诱变剂引起，但大多数会自发地通过DNA复制而修复错误。估计从亲代传给子代的一个基因新突变频率约为百万分之一，但是大多数是静止的。突变可以发生在编码序列或非编码序列，可以发生在体细胞，不传递给子代，也可以发生在配子，传递给子代，有害的基因突变构成了群体的遗传负荷。

突变可以通过显微镜观察到的一般是染色体大体结构的改变。只是一个或几个核苷酸的改变称为点突变(point mutation)。点突变包括碱基替换、插入和缺失。根据传递情况分为两类，一类在传递中没有改变原有的突变，为稳定突变；另一类在传递中不断改变，为动态突变。

体细胞突变和生殖细胞突变：基因突变可发生在个体发育的任何阶段，以及体细胞或生殖细胞周期的任何分期。如果突变发生在体细胞中，突变的变异只能在体细胞中传递，因此体细胞突变不能直接遗传下代。生殖细胞的突变率比体细胞高，主要因为生殖细胞在减数分裂时对外界环境具有较高的敏感性。如果显性突变基因在生殖细胞中发生，它们的效应可能通过受精卵而直接遗传给后代，并立即在子代中表现出来；如果突变基因是隐性的，则其效应就可能被其等位基因所遮盖。如果突变发生在某一配子中，那么，在子代中只有某一个有可能继承这个突变基因。如果突变发生在配子发生的早期阶段(如发生在成熟分裂的母性细胞)，则多个配子都有可能接受这个突变基因，因此，突变基因传到后代的可能性就会增加。携带突变基因的细胞或个体，称为突变体(mutant)；没有发生基因突变的细胞或个体称为野生型(wild type)。

诱发突变和自发突变：引起突变的物理因素(如X射线)和化学因素(如亚硝酸盐)称为诱变剂(mutagen)。诱变剂诱发的突变称为诱发突变(induced mutation)。由于自然界中诱变剂的作用或由于偶然的复制、转录、修复时的碱基配对错误所产生的突变称为自发突变(spontaneous mutation)。人类单基因病大都为自发突变的结果。自发突变频率(突变率)很低，平均每一核苷酸每一世代为$10^{-10}\sim10^{-9}$，即每世代10亿个核苷酸有一次突变。

突变热点(hot spots of mutation)：从理论上讲，DNA分子上每一个碱基都可能发生突变，但实际上突变部位并非完全随机分布。DNA分子上的各个部分有着不同的突变频率，即DNA分子某些部位的突变频率大大高于平均数，这些部位称为突变热点。形成突变热点的原因仍未明了，有人认为是5′-甲基胞嘧啶(MeC)的存在，MeC脱氨氧化后生成T，引起G-MeC→A-T转换；短的连续重复顺序处容易发生插入或缺失突变；有的与突变剂种类有关，如DNA顺序中某个碱基对突变剂更敏感，有的则相反。

2. 基因突变的种类

(1) 碱基替换(base substitution)：是指单个碱基被另一个碱基替代，这是最常见的突变。如果只是嘧啶之间或嘌呤之间的替代称转换(transition)；如果是嘌呤和嘧啶之间的替代称颠换(transversion)，转换突变多于颠换突变。碱基替换可以发生在基因组DNA序列的任何部位。当碱基替换发生在基因的调控区域，如转录因子结合的顺式作用元件，可能造成基因表达的提高和降低。如果突变发生在基因的编码序列，导致mRNA的密码子改变，对多肽链中氨基酸序列的影响，可能出现不同突变效应。

1) 同义突变(samesense mutation)：是指碱基替换后，一个密码子变成另一个密码子，但是所编码的氨基酸没有改变；这是由于遗传密码的兼并性。同义突变常发生在密码子的第三碱基，因此并不影响蛋白质的功能。例如密码子GCA、GCG、GCC和GCU均编码苯丙氨酸，第三碱基发生突变并不改变所编码的苯丙氨酸。

2) 错义突变(missense mutation)：是指碱基替换后使mRNA的密码子变成编码另一个氨基酸的密码子，改变了氨基酸的序列，影响了蛋白质的功能。这种突变常发生在密码子的第一和第二碱基。例如镰状细胞贫血是编码β-珠蛋白的基因单个碱基A-T突变，使密码子GAG转变为GTG，结果是缬氨酸替换了谷氨酸，所产生的蛋白质无活性或活性降低。

3) 无义突变(nonsense mutation)：是指碱基替换后，使一个编码氨基酸的密码子变为不编码任何氨基酸的一个终止密码子(UAG、UAA和UGA)，造成多肽链合成的提前终止，肽链长度缩短，成为无活性的多肽片段。例如正常血红蛋白β-珠蛋白基因的第145密码子TAT突变为TAA，mRNA上UAA为终止密码子，其结果是翻译提前终止，产生缩短的β-珠蛋白链，形成了异常血红蛋白。

4) 终止密码突变(termination cordon mutation)：当DNA分子中一个终止密码发生突变，成为编码氨基酸的密码子时，多肽链的合成将继续进行下去，肽链延长直到遇到下一个终止密码子时方停止，因而形成了延长的异常肽链，这种突变称为终止密码突变，这也是一种延长突变。

5) 抑制基因突变(suppressor gene mutation)：当基因内部不同位置上的不同碱基发生了两次突变，其中一次抑制了另一次突变的遗传效应，这种突变称为抑制基因突变。例如Hb Harlem是β链第6位谷氨酸变成缬氨酸，第73位天冬氨酸变成天冬酰胺；如果单纯β_6谷氨酸→缬氨酸可产生S镰状细胞血红蛋白(HB-S)病，往往造成死亡。但Hb Harlem临床表现却较轻，即β_{73}的突变抑制了β_6突变的有害效应。

（2）碱基插入（base insertion）：是指在 DNA 编码顺序中插入了一个或几个碱基对，从而使插入点下游的 DNA 编码全部改变，结果在翻译水平上引起多肽链的氨基酸顺序和种类也发生改变。例如，异常血红蛋白 Hb Tak 就是由于β-珠蛋白基因第 146 编码和第 147 编码之间插入了两个碱基，结果使终止密码改变，经转录和翻译后，异常β链不是终止于 146，而是延长至 157，产生了一段氨基酸顺序完全改变的异常多肽链。

（3）碱基缺失（base deletion）：是指在 DNA 编码序列中丢失了一个或几个碱基对，这也将引起缺失点下游的 DNA 编码全部发生改变。其结果同插入一样，在翻译水平上引起多肽链的氨基酸顺序和种类发生变化。例如，异常血红蛋白 Hb Wayne 就是由于α-珠蛋白基因的第 138 位编码 TCC 中，丢失了一个 C，结果造成了 138 位以后的编码全部改变，经转录和翻译后，异常α多肽链不是终止于 141，而是延长至 146。

上述由于基因组 DNA 链中插入或缺失一个或几个碱基对，从而使插入或缺失点下游的 DNA 编码全部改变，这种基因突变称为移码突变（frame shift mutation）。移码突变的结果会使变动部分以下的多肽链氨基酸种类和顺序发生改变。碱基的插入与缺失可以是一个或几个碱基对，也可以是很大的片段，从 10 个至上百个甚至上千个碱基对不等。这种 DNA 片段的缺失或插入所导致的蛋白质改变将更为复杂。

（4）动态突变（dynamic mutation）：人类基因组中的短串联重复序列，尤其是基因编码序列或侧翼序列的三核苷酸重复，在一代代传递过程中重复次数发生明显增加，从而导致某些遗传病的发生称为动态突变，例如亨廷顿舞蹈病（Huntington chorea）是由于 HD 基因 5′端 CAG 重复序列的拷贝数增加所致。在正常人体中 CAG 拷贝数在 6～35 的范围内，而亨廷顿舞蹈病患者拷贝数多在 35～100 的范围内。动态突变可能的机制是姐妹染色单体的不等交换或重复序列中的断裂错位。

3. 基因突变的效应　根据基因突变对机体表型产生的影响，可将基因突变产生的效应分为以下几种情况：

（1）基因突变后对机体不产生明显的效应：例如同义突变，虽然基因发生了突变，但基因突变后所编码的蛋白质与原来相同。另外，有的错义突变虽然改变了蛋白质中氨基酸的组成，但不影响蛋白质或酶的生物活性，对生物表型不产生或只产生不明显的效应。从进化的观点看，属于中性突变。

（2）形成正常人体的遗传学差异，这种差异一般对机体不会产生影响：例如人类的 ABO 血型、HLA 抗原及同工酶的基因等都是基因突变形成的，这是生物多样化和进化的源泉。

（3）少数情况下基因突变对机体产生有利的影响：例如非洲人血红蛋白突变基因（HbS）的携带者（HbA HbS）比正常人（HbA HbA）更具抗恶性疟疾的能力，这种突变有利于机体生存。

（4）引起遗传病、分子病和遗传性酶病都是由基因突变产生的。基因突变改变了结构蛋白或酶的活性，从而产生各种遗传病。

三、人类基因组 DNA 序列的多样性

基因组（genome）是指一个物种的所有基因，即 DNA 的总和。人类所有遗传信息构成了人类基因组，约有 3 万～3.5 万个编码蛋白的基因，分布在 23 对染色体的不同特定区域。每个基因组的 DNA 约有 3.0×10^{9} bp。人类基因组中约 60%～70%是单拷贝或低拷贝的 DNA 序列，其中有编码蛋白的基因。30%～40%是中度或高度重复 DNA 序列，将基因分隔开。由于进化趋异的复制使具有相似功能的基因成簇或分散在基因组中，构成基因家族。

（一）多基因家族（multigene families）　多基因家族有两类，一类是一个基因的多次拷贝、序列高度同源、成簇地排列在同一条染色体上，形成一个基因簇（gene cluster）；这些基因可能同时发挥作用，或在不同发育阶段表达，合成某些蛋白。另一类为基因超家族（gene superfamily），不同基因成簇地分布在几条不同的染色体上，它们序列有些不同，但是编码一类功能相关的蛋白。

（二）假基因（pseudogene）　指与某些有功能的基因结构相似而不能表达基因产物的基因。起初可能是有功能的基因，由于基因在复制时编码序列或调控元件发生突变，或是插入了 mRNA 反转录的 cDNA，缺少基因表达所需的启动子序列，变成了无功能的基因。

（三）根据基因组 DNA 的碱基排列顺序重复出现的程度不同，把基因组 DNA 碱基顺序分为单一序列和重复序列 DNA。

1. 单一序列（unique sequence）　是单拷贝的单一序列，在一个基因组中只出现一次或是很少几次。一至几千碱基的单一序列较多，而>25kb 的单一序列较少。它们构成编码细胞中的蛋白质或酶的基因，称为结构基因（structure gene）。一个人类基因组含有 3 万～4 万个结构基因，其中一部分可以形成有几个或十几个拷贝的基因家族。单一序列常常被重复序列所隔开。

2. 重复序列（repetitive sequence）　是指这种 DNA 序列在基因组中有多数拷贝，其数目可有几十、几百，甚至几十万份。重复序列约占人类基因组的 30%以上，大多数重复序列的生物学功能还有待于进一步研究。

（四）线粒体 DNA（mitochondrial DNA，mtDNA）　除了细胞核 DNA 外，每个细胞中的数千个线粒体都有自己的闭环双链 DNA，即线粒体 DNA，长度为 16kb，遗传信息

略不同于核DNA。mtDNA结构紧凑，几乎没有重复序列，编码2个rRNA、22个tRNA和多种酶的蛋白亚单位，例如细胞色素b和细胞色素氧化酶。因为受精卵的线粒体来自卵细胞，故mtDNA为母系遗传。

3

第二章　遗传性疾病的诊断

杨　毅

遗传性疾病的诊断是一项复杂的工作，须依靠症状、体征、病史、各种影像学资料、生化检验数据、染色体分析和分子遗传学分析等。

【病史采集】

遗传性疾病的个人病史和家族史的采集除常规内容外，应着重了解患者的家族史、婚姻史和生育史等。对于采用辅助技术帮助受孕的情况、流产史、死胎、终止妊娠、儿童的收养或过继、近亲婚配和非婚生情况等细节要详细了解。还要根据不同的遗传病进行特别的询问，例如孕期尤其是孕早期是否有病毒感染、是否服用过甾体类避孕药等致畸药、是否有电离辐射及有害因素接触史；胎儿生长和活动情况、详细的出生记录；家庭其他成员的异常、发病年龄、病程特点。近年来，父亲接触有害物质对生殖功能及后代健康的影响已日益被人们所重视，在病史采集中也应引起注意。

【体格检查】

遗传性疾病可能会影响许多器官和系统，对患者的体格检查要全面。遗传病往往有其本身特异性症候群，体检不仅要注意明显的体征，还要搜寻微小的异常迹象，对照各种标准体量参数图表，方能实现完整合适的评价。由于大多数遗传病在婴儿或儿童期即可有体征和症状表现，故除观察外貌特征外，还应注意身体发育快慢、体重增长速度、智力增进情况、性器官及第二性征发育状态、肌张力强弱以及啼哭声是否异常等。有时要邀请专科医师对先证者进行会诊，对专科医师的建议要特别重视。

【辅助检查】

（一）细胞遗传学检查

1. 染色体检查　亦称核型分析(karyotype analysis)是确诊染色体病的主要方法。随着显带技术的应用以及高分辨率染色体显带技术的出现和改进，能更准确地判断和发现更多的染色体数目和结构异常综合征，染色体检查应结合临床表现进行分析才能得出正确诊断。

染色体检查标本的来源主要取自外周血、绒毛、羊水中胎儿脱落的细胞和脐血、皮肤等各种组织。在临床工作中，如遇到下列情形之一者，应建议作染色体相关检查：①先天畸形，有明显的智力发育不全、生长迟缓的患者；②家族中已有染色体或先天畸形的个体；③夫妇之一有染色体异常且准备生育者，如平衡易位携带者、结构重排、嵌合体等；④有反复多次早期流产史的妇女及其丈夫；⑤原发性闭经和女性不育症；⑥无精子症男子和男性不育症；⑦两性内外生殖畸形者；⑧孕前或孕期曾接触致畸物；⑨35岁以上的高龄孕妇(产前诊断)。

染色体重要的形态特征有：着丝粒的位置和相对长度，着丝粒将染色体分为短臂(p)和长臂(q)，着丝粒的位置可在显微镜下直接观察、精确测量。将一个细胞内的染色体按照一定顺序排列起来所构成的图像称为该细胞的核型(karyotype)，一个细胞的核型一般可代表该个体的核型。

20世纪70年代初，瑞典细胞化学家Caspersson首先应用荧光染料奎纳克林氮芥(quinacrine mustard)处理染色体标本，发现在荧光显微镜下每条染色体出现了宽窄和亮度不同的纹，即荧光带，而各条染色体有其独特的带型，由此可以清楚鉴别人类每一条染色体。用此法显带称Q显带，该方法虽然简便，但荧光染料昂贵且需要荧光显微镜，荧光带又不能长期保存，因此已不被一般实验室所使用。后来发现染色体标本用热、碱、胰酶、尿素、去垢剂或某些盐溶液预先处理，再用Giemsa染料染色，也可以显示类似带纹，此法显带称G显带，该方法简单易行，标本可长期保存，现已成为普遍采用的常规方法。用其他方法还可以得到与基因带明暗相反的R显带(reverse bands)、专门显示着丝粒异染色质的C显带、显示染色体端粒的T显带、显示核仁组织区的N显带和各种其他带型。

在细胞分裂中期，用一定的染色方法，使染色体显示出

明暗相同的区带，每条染色体上这些区带的位置和亮度比较恒定。1971年在巴黎人类遗传学国际会议上确定了分带技术的标准化和命名法：每条染色体的短臂(p)、长臂(q)分为若干区1、2、3、4……，每一区又分为带1、2、3……，及其亚带1、2、3……，如“1q23”和“1q23.1”表示1号染色体长臂第2区第3带和第2区第3带第1亚带。此技术能描述染色体上的细微变化。

高分辨显带技术(high resolution banding technique)：利用特殊技术使有丝分裂停留在中期以前各期，使染色体延长，显带更多，这样早中期细胞可得到320～554条带，前中期有555～842条带，晚期前期可达483～1256条带。应用此法可查知更细微的染色体畸形，有助于发现更多细微的染色体异常，更能准确确定结构重组的断裂点。

2. 性染色质检查　性染色质包括X小体和Y小体，检查材料可来自发根鞘细胞、皮肤或口腔上皮细胞、女性阴道的上皮细胞、也可取自绒毛和羊水的胎儿脱落细胞涂片等。主要用于疑为两性畸形或性染色体数目异常的疾病诊断或产前诊断，X染色质数目计数分析可适用于X染色体异常而引起的性染色体畸形；Y染色质数目计数分析可适用于具有一个或一个以上Y染色体的个体。

3. 染色体荧光原位杂交　荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization，FISH)技术近年来在医学遗传学和分子生物学中被广泛应用于基因定位、染色体数目及普通细胞遗传学方法不能确定的染色体微小缺失和畸变的检测以及异常染色体片段来源、间期细胞中染色体数目及结构研究、产前诊断、肿瘤起源及诊断等方面。中期染色体原位杂交可检测染色体微小缺失、插入、易位、倒位或扩增等结构异常。进行间期核FISH分析，可完成非整倍体的检测。它可识别出染色体上小至500bp的靶序列，在中期染色体可分辨出2个相隔约5Mb的目标，在间期染色体分辨率可达100kb左右。以其高敏感性、高分辨率、强特异性、强信号和低背景、快速、经济、安全等特点，显示出广阔的应用前景。目前常用的探针种类有以下几种：①单拷贝探针；②简单重复序列探针；③染色体描绘探针。

目前已有多种FISH技术，常用的方法有：①间期核FISH：其分辨率较分裂期FISH大为提高；②多色FISH(multi-color FISH)：是指采用两种以上不同的非放射性核素标记DNA探针，与靶序列杂交后，运用相应的免疫荧光检测系统进行杂交信号放大与检测。此方法可同时观察到两种以上的杂交信号，拓宽了FISH的应用范围，是研究染色体结构畸变及靶序列之间相互位置关系的主要方法；③比较基因组杂交(comparative genomic hybridization，CGH)：是近年来在肿瘤学研究和不同种属或同种属不同个体间区别研究方面应用较为广泛的一种覆盖整个基因组的新型研究手段。

(二) 生化检查　基因突变引起的单基因病往往表现在酶和蛋白质的质和量的改变或缺如。生化检查成为遗传代谢性疾病诊断中的一种重要辅助手段，包括临床生化检查和遗传病的特异性检查。酶和蛋白质的定性定量分析是诊断单基因病或分子代谢病的主要方法，如用各种分析技术检测基因产物、酶活性、反应底物、中间代谢产物或终产物、受体的结合能力等。

1. 代谢产物分析　酶缺陷导致一系列生化代谢紊乱，从而使代谢中间产物、底物、终产物、旁路代谢产物发生变化。因此，检测某些代谢产物的质和量的改变，可间接反映酶的变化而作出诊断。

2. 酶和蛋白质分析　随着生化检测技术的不断进步，还可对酶和蛋白质的结构变异型作出鉴定。检测酶和蛋白质的材料主要来源于血液和特定的组织、细胞，如肝细胞、皮肤成纤维细胞、肾、肠黏膜细胞等。

3. 氨基酸分析　是诊断遗传代谢病的重要手段，目前大都用氨基酸自动分析仪、高效液相色谱仪或串联质谱仪进行分析。进行血、尿氨基酸分析的指征包括：①家族中已有确诊的某种遗传代谢性疾病患者或有类似症状者；②高度怀疑为氨基酸、有机酸和能量代谢缺陷者；③不明原因的代谢异常(代谢性酸中毒、阴离子间隙增加、高氨血症、低血糖、酮尿症、尿液中有还原物质、血液中尿酸含量降低等)；④肾脏疾患(结石、肾小管功能异常、Fanconi综合征)；⑤晶状体脱位或白内障；⑥癫痫样脑病；⑦毛发色泽异常或有特殊体味；⑧监测饮食治疗。对氨基酸分析结果应根据患者年龄、饮食、营养、生理和病理情况综合判断。

4. 有机酸分析　通过对体液中各种有机酸的定量分析(气相色谱或气相色谱-质谱联用技术)，可以为体内各种代谢途径的情况提供极有价值的分析资料。其适应证有：①不能解释的代谢异常(代谢性酸中毒、血乳酸增高、阴离子间隙增加、低血糖、酮血症、新生儿期的酮尿、高氨血症及白细胞减少等)；②中毒样症状；③疑诊为有机酸或氨基酸病；④疑诊为脂肪酸氧化障碍及能量代谢障碍；⑤不明原因肝大；⑥不能解释的神经肌肉疾病；⑦癫痫样脑病；⑧多系统进行性损害。尿液、血浆、脑脊液等均可供有机酸分析用，以尿液最为常用。宜采集清晨首次尿标本5～10ml，不加任何防腐剂，立即置于-20℃的冰箱保存，为避免各种污染，所用器皿必须清洁、无菌。血浆和脑脊液标本可在离心后取上清液1～2ml，置于-80℃的冰箱保存。异常结果主要表现为出现异常有机酸成分或有机酸含量异常增高，但有机酸代谢障碍的诊断往往不能依赖单次有机酸分析的结果，常需结合病史、临床表现、常规生化检查等综合考虑，必要时需进行多次有机酸分析或负荷试验，或其他特殊检查。

(三) 基因诊断　遗传病的基因诊断是采用各种DNA分析技术，对先证者和家系进行分析的方法，确定与疾病相关的基因、基因的突变类型或与致病基因紧密连锁的多态性标记，达到确诊患者的疾病、检出家系中突变基因的携带者的目的，进而进行遗传病的诊断。

遗传病的基因分析是以临床诊断为基础的，因为除了少数基因变异已比较清楚或某些单基因病外，对大多数遗传病而言，情况则比较复杂，相关的致病基因有多个，遗传方式可能多种（常染色体显性、常染色体隐性或X-连锁），这些基因中任何一个发生突变皆可产生同样的临床表型，这种现象称之为遗传异质性。对于这类遗传病要进行基因诊断，首先必须确定相关的致病基因（通过家系连锁分析确定相关基因的多态性连锁标记是否与疾病表型共分离）。对于多因素或多基因遗传病，情况则更为复杂。此外，基因的突变呈多样性，一个基因的致病突变有多种至数十种突变类型，所以在进行基因诊断前一定要注意临床诊断的准确性，否则基因分析难以进行，或导致错误的结论。

1. 遗传病的基因诊断　通常采用以下方法：

（1）Southern杂交：这是最经典的基因分析方法，应用Southern印迹杂交可进行缺失或插入的检测和限制性片段长度多态性（RFLP）连锁分析。染色体DNA发生缺失或插入时，Southern印迹图表现为DNA片段的消失、增加和（或）片段长度改变。缺失时杂交带消失、变小，但也有偶尔增长的情况；发生插入突变时一般是杂交片段增长或杂交片段增加。利用同一限制性内切酶消化DNA时，在同种生物的不同个体中会出现不同长度的限制性片段类型，称为限制性内切酶酶切片段长度多态性（restriction fragment length polymorphism，RFLP）。等位基因上DNA序列碱基差别若发生在限制性内切酶的识别序列当中，导致识别位点的增加或消除，等位基因从而显示不同长度的杂交片段。切点增加时表现为杂交片段变小或出现两个较小的片段，切点减少时杂交片段增长，或两个小杂交片段消失的同时出现一个大片段。

（2）PCR及其相关的基因分析方法：是目前最为常用的基本的DNA检测分析技术，是一项快速、准确地从少量DNA样品中扩增特异DNA片段的方法。PCR产物长度一般为2kb左右，使用改良的聚合酶及反应系统扩增的长度可达到数十个kb。

反转录（RT）-PCR：只需少量的mRNA就可以进行扩增，它除可直接检测基因的缺失和插入外，还可检测前体mRNA加工过程的异常。

基因诊断最可靠和准确的方法是对DNA分子的核苷酸排列顺序的测定，即测定组成DNA分子的A、T、G、C的排列顺序。早期的（第一代）测序技术包括Gilbert发明的化学降解法和Sanger发明的双脱氧链末端终止法，随后出现了以凝胶电泳为基础的DNA自动测序仪和以毛细管电泳为基础的DNA自动测序仪，尤其是后者已被广泛用于临床，并以此方法完成了人类基因组计划。然而，由于其存在成本高、速度慢等方面的不足，并不是最理想的测序方法。近年来，随着新的测序（第二代测序）技术的快速发展和不断完善，已开始进入临床应用。与第一代技术相比，二代测序大大提高了测序的速度，也降低了测序成本。现今，第三代测序-单分子测序的技术已在研发中，正确性和效率将进一步提高，而成本也更低。目前，在PCR基础上的DNA测序已成为基因诊断的常规方法应用于临床。

（3）基因芯片：基因芯片的诊断方法是从患者的基因组中分离出DNA并与DNA芯片进行杂交，得出患者的DNA图谱，再与通过同样方法得到正常人的DNA图谱进行比较分析，获取与疾病相关的DNA信息。由于基因芯片诊断技术具有快速、高效、敏感、经济、平行化和自动化等特点，已成为一项现代化的遗传病诊断新技术。基于基因芯片的微阵列-比较基因组杂交技术（array-based comparative genomic hybridization，aCGH）可以在全基因组范围内检测基因拷贝数改变，包括DNA拷贝数增加（重复）、丢失（缺失）以及多等位基因或复杂重排，近几年已开始应用于临床诊断。

（4）多重连接依赖性探针扩增（multiplex ligation-dependent probe amplification，MLPA）：是一种高通量、针对待测核酸中靶序列进行定性和相对定量分析的新技术，其原理是对可与样本DNA正确杂交并被连接酶连接的探针进行扩增和半定量分析。由于精确度高、重复性好、操作简便及通量大等特点，MLPA已广泛应用于基因诊断，如染色体异常（如染色体亚端粒区域的基因拷贝数变化和13、18、21三体及X、Y等染色体非整倍性异常）、遗传性疾病基因缺失或重复（如脊髓性肌肉萎缩症及杜兴氏肌营养不良症）、基因甲基化检测（Prader-Willi综合征和Angel-Man综合征）等。

2. 遗传性疾病基因诊断的策略　不同类型的突变有不同的诊断途径。对基因突变已知的遗传病一般采用直接检测法，突变未知或突变已知但突变类型较多时用多态性连锁分析。对于具体的一个家系，首先通过临床资料、家系分析，确定是什么遗传病、何种遗传方式，然后确定基因分析的途径。

基因分析的材料是DNA，可从人体组织的有核细胞中提取，一般从外周血中分离，也可从口腔黏膜、发根毛囊细胞分离。进行基因分析时一般需采集核心家系成员（先证者及其父母）的DNA。进行基因携带者分析时，采集与患者、携带者有血缘关系的一级亲属样品。

直接检测法是指直接检测基因的致病突变的方法。如基因或基因片段的缺失或插入、动态突变（三核苷酸重复序列的扩增所致），可应用Southern印迹杂交、PCR及其相关技术进行分析。

多态性连锁分析是应用核心家系成员的DNA进行的，以确立致病基因与所在染色体多态性位点的连锁相，从而确定受试者的基因型。常染色体遗传病患者去世之后不能进行连锁分析，X-连锁的遗传病一般只需母亲和患儿，若患儿已死亡可用正常的男性（同胞或舅舅）确定母源的正常基因的染色体标记。多态性位点与基因连锁越紧密所得的结果也就越可靠，杂合率越高应用价值也越大。

3. 遗传性疾病的产前基因诊断　进行产前诊断前首先要明确诊断，进行核心家系的预分析，明确基因突变的类型和区域，从而确定产前诊断的方案，以便使用有限的胎儿DNA样品进行有的放矢的分析。如果事先不能进行这种准备工作，也应在进行胎儿取材的同时采集先证者（或父母）的血样，确定了该家系的突变基因类型，再着手胎儿检材的分析。

X-连锁的隐性遗传病[如DMD/BMD（进行性肌营养不良症）、血友病]中有相当比例的病例（约占1/3）是由于新生突变引起，表现为无家族史的散发病例。在这些散发病例中，新生突变可发生在不同的世代层次上。有些突变发生在患儿本身，即母亲的生殖细胞在减数分裂过程中发生突变，其母并不是携带者。有些母亲的生殖细胞是嵌合体，是生殖细胞在有丝分裂过程中发生的突变，只是部分卵母细胞携带突变的X染色体，再次妊娠生育患病男孩的风险取决于突变细胞的比例，而生殖细胞中突变细胞的比例又取决于突变发生的早晚。同理，外祖父的生殖细胞也可能是嵌合型，在这种情况下除母亲为携带者外，母亲的姐妹也可能是携带者，有些突变发生的时间可能更早，在前几辈就发生了，只不过在这个家族中没有表现出来。因此从患儿本身而言，严格意义上的新生突变所占比例不大，在这些家庭中再发风险很高，应对散发病例进行产前基因诊断，确定胎儿是否获得风险X染色体。基因诊断取材的准确性（包括取材方法、时间、材质等）至关重要，产前诊断的误差常常由于材料的污染。

采集胎儿样品有多种途径，常规的有绒膜绒毛活检、羊膜腔穿刺、胎儿脐带血穿刺，从孕妇外周血中分离胎儿网织红细胞的方法尚在探索中。首选采集胎儿绒毛。采集绒毛组织一般以妊娠8～9周为宜，一般在B超的指示下进行，抽取的绒毛约10～30mg，经挑选剔除蜕膜后提取DNA。其优点是取材时间相对较早，取材量相对多且质量好，万一取材失败还可在晚些时间取羊水细胞补救。羊膜腔穿刺最合适的时间是妊娠15～17周进行，此时羊水比较多，一次成功率高（98%以上），羊水中活细胞的比例较多（20%），因此相对安全，提取的DNA质量也好。羊膜腔穿刺应在B超监视下进行，以确定胎盘的位置。血性羊水不宜直接用于DNA分析，通过羊水细胞培养可除去母亲血细胞的污染。在孕妇外周血中存在少量的胎儿细胞，一般分离收集胎儿网织红细胞，先用密度梯度离心分离网织红细胞，然后用抗胚胎血红蛋白抗体识别胎儿网织红细胞，收集这些细胞提取DNA进行基因分析。

通过检测母体外周血中的胎儿细胞对遗传病进行产前诊断至少有3个环节：①胎儿细胞的识别；②胎儿细胞的富集；③检测基因缺陷的快速和有效的方法。据估计，胎儿细胞与母体细胞比例为1：5000～1：20 000。近几年，一些发达国家的科学家已陆续开始应用红细胞、白细胞或细胞表面抗原的单克隆抗体来识别胎儿细胞，并采用血液细胞自动分流仪分离和富集胎儿细胞，然后通过PCR和荧光原位分子杂交技术等进行染色体分析，是具有很大潜力的无创性产前诊断的新方法。

【系谱分析】

准确而有效地记录家族史对遗传病的诊断非常重要，最好的方法是绘制系谱，确定遗传病的遗传方式依赖于系谱分析（pedigree analysis）。根据系谱特征可以判断疾病的遗传方式，是否符合孟德尔遗传规律，通常将严格遵循孟德尔遗传规律的疾病称作孟德尔遗传病，否则，称为非孟德尔遗传病。

（一）孟德尔遗传病（mendelian inheritance disorders）　单一基因突变所致遗传病的传递遵从孟德尔遗传规律，因此又称为孟德尔遗传病。根据相关的基因位于何种染色体上（常染色体还是性染色体）和等位基因之间的显隐性关系，这些疾病被分成常染色体显性遗传病（autosomal dominant genetic diseases，AD）、常染色体隐性遗传病（autosomal recessive genetic diseases AR）、X-连锁显性遗传性疾病（X-linked dominant genetic diseases，XD）、X-连锁隐性遗传性疾病（X-linked recessive genetic diseases，XR）、Y染色体连锁遗传病（Y-linked genetic diseases，YR）、线粒体病等。

1. 常染色体显性遗传病的系谱特征　①连续数代有受累患者；②男女都会患病，无性别差异；③两种性别都能传递突变基因；④家系中至少有1例父→子传递。

2. 常染色体隐性遗传病　位于常染色体上的基因突变，只有在纯合子时才有异常表现，近亲婚配发病风险增加。患者的子女一般为没有临床表现的杂合子，除非其配偶是该基因突变等位基因的杂合子，在这种情况下子女患病的风险为1/2。系谱特征：①男性和女性皆患病；②一般只在一个世代发生，并通常发生在一个同胞群中；③双亲可能是近亲，表型正常；④同胞中患病个体占1/4。

3. X-连锁隐性遗传病　隐性突变基因位于X染色体上的称X-连锁隐性遗传病。系谱特征：①几乎全是男性患病；②通过未受累的携带者女性将疾病传递给她们的儿子；③没有父→子传递现象；④受累男性将致病基因传递给女儿，并通过其肯定携带者的女儿将疾病传递给1/2的外孙，外孙女有一半为肯定携带者。

4. X-连锁显性遗传病　X-连锁显性遗传病是位于X染色体的显性突变基因引起的。如同常染色体显性遗传病，杂合子即患病。系谱特征：①男性患者的女儿总是患者，儿子正常；②女性患者将疾病传递给男女后代的机会都是1/2；③在家系中受累女性的数目要多于男性。

（二）非孟德尔遗传病　有不少遗传病，其传递规律并不符合经典的孟德尔遗传规律。现代分子生物学进展为此提供了答案。

1. 线粒体遗传病（mitochondrial genetic disease）　细胞核染色体不是唯一遗传物质，还有线粒体基因组。每个

线粒体中有5～10条线粒体DNA(mtDNA)，由线粒体基因突变所致遗传病遵循母性遗传的特征。系谱特征：①女性传递；②女性患者的子女都患病，男性患者的后代正常；③发病年龄晚。

2. 多基因病(polygenic disease)　一般说来，只有罕见病是以简单的孟德尔方式遗传。在常见病中通常没有简单的遗传方式，例如，高血压、糖尿病、肥胖、消化性溃疡、精神分裂症等许多出生缺陷和慢性晚发型疾病，具有遗传易感性，表现为家族倾向，但不是严格的孟德尔遗传，而是由多个基因及多种环境因素共同作用的结果，这类遗传病称为多基因病。在多基因遗传病中，遗传基础所起作用的大小称为遗传率(heritability)，一般用百分率(%)表示。一种遗传病如果完全由遗传基础决定，遗传率就是100%，这种情况非常少见。在遗传度高的疾病中，遗传率可高达70%～80%，这表明遗传基础在决定易患性变异和发病上有重要作用，环境因素的作用较小；在遗传率低的疾病中，遗传率可仅为30%～40%，这表明在决定易患性变异和发病上环境因素有重要作用，而遗传因素的作用不显著。遗传率是测试群体中某种病的一个参数。在以往被认为是多基因病的一些疾病中，发现有相当一部分是遗传异质性所致，例如糖尿病、癫痫、婴儿巨结肠症和先天性心脏病，其中一部分是单基因缺陷。

第三章　遗传性疾病的基因治疗

杨　毅

遗传病治疗的最终目的是修复其遗传缺陷，即将重组DNA(基因、基因的一部分、寡核苷酸或RNA)引入细胞核内，通过改变基因的表达以变更患者的表型，从而达到减轻或治愈疾患的目的。基因治疗(gene therapy)可通过两个基本策略达到目的：①可通过在基因组中转入致病基因的正常等位基因并使之受基因组的正常调节和表达；②通过修饰致病基因中的缺陷，使之恢复功能。具体有基因置换、基因修正、基因修饰和基因失活等方法。

基因治疗须具备一定的条件，目前一般只在用现行的各种治疗方法无效和疗效不佳，而且已经在基因水平上明确其发病机制时才考虑开展基因治疗。要进行基因治疗首先必须要已获得有关的基因，而且该基因可以在体外操作，只需要低水平表达即可达到治疗目的，并且表达水平能够根据需要加以调控。

一、基因治疗的基本步骤

(一) 获得目的基因　进行基因治疗必须首先获得目的基因片段。这种目的基因片段可以是染色体基因组DNA，也可以是与mRNA互补的cDNA。获取目的基因片段的方法有多种，目前多通过人工合成、基因克隆或聚合酶链反应(PCR)等方法得到。

(二) 选择靶细胞　基因治疗可选择的靶细胞主要有两大类：生殖细胞和体细胞。目前人类基因治疗的研究主要限于体细胞。将目的基因导入靶细胞的途径有两种：一种是体内(in vivo)，即将目的基因直接转移到体内的靶细胞，要求所用载体必须对靶细胞具有特异的选择性和高效的导入率；另一种是离体(ex vivo)，将患者的某种组织或细胞(如成纤维细胞、骨髓、肝、外周血干细胞、甚至肿瘤细胞)取出体外，在短期培养的条件下转入目的基因，并进行筛选和富集含有外源基因的细胞，然后回输到患者体内。选择适合的靶细胞是基因治疗成功的重要保证。在选择靶细胞时需要考虑疾病本身的特点，可以根据病变的器官及其功能需求选择合适的靶细胞。此外，还需考虑目的基因的种类、转移的途径和方法等。一般应具备以下条件：①靶细胞易于在体外操作；②外源基因能高效导入靶细胞；③靶细胞寿命较长。目前常用的靶细胞主要有：人体的血细胞、淋巴细胞、造血干细胞、皮肤成纤维细胞、肌细胞、血管内皮细胞和肿瘤细胞等。

(三) 基因转移(gene transfer)　将目的基因安全有效地转入靶细胞中是实现基因治疗的关键性步骤。目前采用的基因转移方法可大致分为非病毒转移法和病毒转移法。

1. 非病毒转移法　主要包括物理方法、化学方法、膜融合法和通过受体载体转移等。

(1) 物理方法：主要有：①直接注射法：在体外用显微注射方法将外源基因注入靶细胞，并在靶细胞中得以表达。

在体内将目的DNA溶液(或DNA的沉淀物)直接注入肌肉等组织,可引起邻近细胞摄入外源DNA和外源基因编码的产物,达到基因治疗的目的。在肌肉中这些基因表达可持续数月。②电穿孔法:借助电流击穿靶细胞膜使其对DNA通透性增加,使外源基因或含外源基因的重组载体易于进入靶细胞。③微粒子轰击法:利用亚微粒的钨和金能吸附DNA,将它包裹起来变成微粒,通过物理途径(一般应用可调电压产生的轰击波)使它获得很高的速度即基因枪技术,微粒瞬间即可进入靶细胞,可使目的基因在皮肤、肌肉、肝、胰、胃和乳腺等多种细胞中表达。

(2) 化学法:应用磷酸钙沉淀法改变细胞膜透性,以加强细胞从培养液中摄取外源DNA的能力。但此法转移效率比较低。

(3) 膜融合法:利用人工脂质体或红细胞影泡、微细胞、原生质球等(如人工脂质体),通过与靶细胞融合或直接注射到病灶区,令其内含的外源基因表达,可达到基因治疗的目的。

(4) 受体载导的转移:将含有目的基因的重组质粒和某些细胞表面受体能识别的特异性多肽(配体)形成复合物,可通过细胞内吞途径达到转移基因的目的,这种方法可使外源基因在活体内导向特异类型的细胞。

2. **病毒转移法**　以病毒作目的基因的载体,是当今最有效的转移目的基因的方法。能够用作载体的病毒有SV40、牛乳头状瘤病毒、鼠猴疱疹病毒、痘苗病毒、单纯疱疹病毒Ⅰ型、巨细胞病毒、腺相关病毒、腺病毒等DNA病毒和反转录病毒(RNA病毒)等。

(1) 反转录病毒(retrovirus,RV):目前应用最多最成功的是反转录病毒。因为它具有以下三个优点:①能高效感染宿主细胞,其转移率可达100%;②病毒基因和所载的外源基因都能表达,而化学法只有10^{-7}～10^{-3}细胞能稳定表达外源基因;③宿主范围广泛,可同时感染大量细胞并长期停留。但也有不足之处,主要有:①基因容量有限,一般插入片段只能在7kb左右,目的基因的调节序列常被排除在外;②病毒随机插入靶细胞的基因组中,因病毒具有强大的启动子和增强子,能使插入位点附近的基因过度表达或失活,插入的外源基因也可能有不适当表达;③反转录病毒有致癌作用,可能使受体细胞恶变,这也是人们最关心的问题,但这种潜在危险由于反转录病毒的人工改建和体外包装,可能性已变得很小。

(2) 腺病毒(adenovious,AV):除反转录病毒载体外,近年来备受关注的就是DNA病毒中的腺病毒,因为它具有插入DNA较长、不需要正在分裂的靶细胞可以原位感染和病毒效价高等优点,此外,由于腺病毒载体一般不会整合到宿主的基因组中,从而大大减少了插入突变的潜在危险。腺病毒载体已被应用于肺、肝、中枢神经系统、内皮细胞、肌细胞和唾液腺上皮细胞的基因治疗实验,对呼吸系统的遗传性疾病和肿瘤可采用多次滴注法,方便有效。目前,这一方法也在临床上用于囊性纤维化患者的基因治疗。腺病毒载体虽然有反转录病毒载体不具备的优点。但是它不会整合到宿主细胞基因组中,因此腺病毒不能在细胞内长期存在,在基因治疗中往往需要反复"给药"。这可能会引起患者对输注的腺病毒产生免疫反应,从而降低感染效率。

(3) 腺病毒相关病毒介导的基因转移:腺病毒相关病毒(adeno-associated virus,AAV)是一类无囊膜单链DNA缺陷病毒,是目前世界上动物病毒中最简单最小的病毒。它不能独立存在,只有在辅助病毒如AV,HSV存在的条件下才能在感染的宿主细胞中复制,包装产生新的病毒颗粒。AAV中的B19病毒能70%特异性地整合到宿主19号染色体上,较稳定存在。AAV对人类无致病危害,无毒性,病毒粒子比较稳定,而且较容易感染造血细胞。AAV载体系统集中了RV和AV的某些优点,且能定点整合,很有应用前景。

(4) 单纯型疱疹病毒介导的基因转移:单纯疱疹病毒(herpes simplex virus,HSV)属于双链DNA有包膜的疱疹病毒。HSV载体的优点在于宿主范围广泛,可感染非分裂细胞,病毒容易制备,在目前所有的病毒载体系统中,HSV载体外源基因容量最大,可达30kb。可以携带较大的外源基因或多个外源基因。HSV的缺陷在于HSV基因转移到细胞中,外源DNA不整合,病毒对细胞有毒性,危险性高,而且HSV系统制备有一定难度。

(5) 痘苗病毒介导的基因转移:痘苗病毒(vv)是一类双链DNA有包膜病毒,在细胞质中复制。VV已广泛应用于免疫接种,因而在临床上使用很安全,而且VV载体较容易构建,重组病毒易于制备。VV病毒载体系统采用置换目的基因形式,然后转染VV感染的细胞,转移后的目的基因表达约为1～4周,且表达水平较高,但易引起宿主的免疫排斥反应。

(6) 慢病毒介导的基因转移:近年来,国外学者用慢病毒(lentivirus)作为基因转移的载体,这类病毒也属于反转录病毒类,其最大的优点是能感染不分裂细胞,能进行ex/in vivo转移,亦可整合到宿主基因组中,而且转移的目的基因在体内的表达时间比来自小鼠白血病的反转录病毒长,可超过6个月,是一个很有应用前景的反转录病毒载体。

二、基因治疗的临床应用

从遗传病发病的基因机制可将其分为单基因病和多基因病。单基因病因其致病基因单一明确,使其成为基因治疗的首选对象,其主要策略是基因替代。临床上最早获得基因治疗成功的遗传病是由于腺苷脱氨酶(ADA)缺陷导致的重症联合免疫缺陷综合征。然而,对单基因遗传病的基因治疗并非易事,要纠正这些疾病需要在细胞内有足够量的基因产物,并能连续适量地释放入血。但是,目前对基因在人体细胞内表达的调节机制还了解甚少,另外基因治

疗的方法也还有待进一步改进。

β-地中海贫血是由于β-珠蛋白基因的点突变和(或)基因缺失而造成的。可引起β链 mRNA 功能丧失或表达异常的血红蛋白,从而引起地中海贫血的临床表现。因此,对该病的基因治疗就要导入正常β-珠蛋白的基因。骨髓干细胞是β-地中海贫血基因治疗较为理想的靶细胞。采用反转录病毒载体或其他方法将正常β-珠蛋白基因转入骨髓干细胞(或红细胞)中表达正常的β-珠蛋白链,替代患者的异常基因,从而达到治疗的目的。动物实验已显示出具有较好的效果。存在的问题是骨髓干细胞数量较少以及表达量较低,尚需要作进一步的研究。

血友病是一种性连锁的隐性遗传病。病因是凝血因子基因缺陷造成某种凝血因子的缺乏或不足。按照缺失的凝血因子种类,血友病可分为甲、乙、丙三型,其缺乏的凝血因子种类分别是Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ。1989 年,国外曾用反转录病毒载体将凝血因子Ⅸ的 DNA 转移到小鼠皮肤或纤维细胞中,获得高水平的表达,表达量可达 160ng/10^6 细胞/天。将这些细胞包埋于胶原后植入小鼠皮下,很快就能在小鼠血中测到。国内复旦大学遗传学研究所薛京伦等自 1987 年起开展血友病乙基因治疗实验研究,构建了数个带有人凝血因子Ⅸ cDNA 的载体,转入皮肤成纤维细胞,取得了迄今国际上动物体内表达人凝血因子Ⅸ水平最高,持续时间最长的结果。

苯丙酮酸尿症是一种常染色体隐性遗传酶缺乏症,主要是由于苯丙氨酸羟化酶缺乏而使得苯丙氨酸不能转变为酪氨酸,而经旁路代谢生成苯丙酮酸,进一步可造成该病临床上的一系列症状和体征。目前尚未证实患者体内苯丙氨酸羟化酶基因有大的缺失,推测主要与点突变有关。由于正常情况下该酶主要在肝内产生,因此该病的基因治疗主要以肝细胞作为靶细胞。目前将该酶基因导入人肝细胞的研究已经取得了成功。

囊性纤维化病(CF)是白种人中最常见的致死性常染色体隐性遗传病之一,黄种人中较为少见。由于基因突变导致囊性纤维跨膜通道调节因子(DFTR)蛋白缺陷,影响外分泌腺导管上皮对氯离子的通透性,使得大量黏液阻塞全身外分泌腺而导致慢性阻塞性肺疾病和胰腺功能不全。目前,有人设计了利用腺相关病毒重组 CFTR 基因导入呼吸道上皮细胞,但是表达量比较低,以后发现在黏膜下腺中 CFTR 的表达量很高。但由于黏膜下腺体细胞难以用呼吸道感染途径进行基因转移,所以呼吸道黏膜仍作为重要靶细胞而被选用。研究结果表明,外源性基因转导靶细胞的比例和 CFTR 的表达产量与疗效关系密切。因此,如何提高基因转移的效率和产量是研究的重点之一。

三、基因治疗的现状与面临的问题

自从 1990 年美国学者采用转基因方法,成功治疗了一位因 ADA(腺苷酸脱氨酶)基因缺陷所导致的严重免疫缺陷病患儿以来,基因治疗的发展经历了“乐观与热情→失望与怀疑→理性与挑战”的过程。虽然还有许多问题尚未解决,但在各国科学家的不懈努力下,仍在不断发展中。

第一,人类目前所知的与疾病有关的基因还很不充分,对许多疾病的遗传背景了解不够,故基因治疗的应用受到极大的限制。第二,目前所采用的载体系统在导入效率、靶向性、载体容量及宿主反应等方面各有优缺点,缺乏各方面都较优良的载体。第三,在导入基因表达水平的调控方面还缺乏有效手段。理想的基因治疗应能根据病变的性质和严重程度不同,调控治疗基因在适当的组织器官内和以适当的水平或方式表达。但目前还达不到这一目标,其主要原因是:现有的基因导入载体容量有限,不能包容全基因或完整的调控顺序,同时人们对导入的基因在体内的转录调控机制的认识有限。第四,将治疗基因和载体导入体内必须考虑其潜在的危险性,如:细胞原癌基因的激活、抗癌基因的失活、细胞 DNA 错配修复系统被干扰、野生型病毒再感染细胞而互补激活缺陷的重组病毒载体;刺激机体对基因修饰的靶细胞进行免疫反应;治疗基因产物所产生的非期望的细胞毒性反应等安全问题还有待于进一步研究。

目前全世界范围内的科学家都在不同层面上对这些问题进行深入研究。基因治疗发展方向拟以改善和优化基因导入系统的靶向性和效率、构建新的基因定点整合载体、提高原位纠错效率,以及分离克隆新的表达调控元件和构建可控性表达载体为切入点,研究和解决这些关键问题。

第四章　遗传类型与相关疾病

3

医学遗传学传统上将人类遗传性疾病按遗传类型分为单基因病和多因子遗传性疾病。由于单个突变基因代间传递所导致的遗传性疾病称单基因病，例如亨廷顿舞蹈病、甲型血友病等。单基因病的代间传递符合孟德尔遗传规律，故又称孟德尔遗传性疾病。由于多个基因缺陷，以及生活方式、环境因素等多因子的共同作用导致的人类疾病，称多因子遗传性疾病，例如心脏病、糖尿病等常见病。多因子遗传性疾病的发病率很高，对人类危害极大。多因子遗传性疾病呈家庭聚集现象，它的遗传方式复杂。导致多因子遗传性疾病发病的每一种基因缺陷是发病的必要条件，但非充分条件，疾病的表型及严重程度取决于多种因素的相互作用。

一、单基因病（single-gene diseases）

根据突变基因所处的染色体不同，单基因病分为常染色体和性染色体遗传性疾病；又根据突变基因是否导致的性状（表型）的改变，分为显性和隐性。因而，单基因病大致可分为常见的常染色体显性、常染色体隐性、性X染色体隐性、少见的性X染色体显性和Y染色体连锁遗传性疾病。

（一）常染色体显性遗传病（autosomal dominant genetic diseases，AD）　显性指突变基因与同源等位基因间的关系，而非指突变基因的内在特征。例如，AA、AB、BB基因型均有相关的表型。若AA、AB相关表型间无差异，而与BB相关表型有明显差异，则基因A相对基因B为显性，基因B相对基因A为隐性；若AB相关表型介于AA和BB相关表型之间，则基因A相对基因B为不完全显性或半显性；若AB相关表型同时显现从和BB相关表型所有的特征，则基因A和基因B为共显性基因。共显性基因的典型代表是人类的ABO血型。

常染色体显性遗传性疾病符合以下特征：①家系中每代或多代人均有患者；②男性和女性发病几率相同；③男性和女性向子代传递的几率相同；④至少有1例病患显示出有男性与男性间的传递。

鉴于常染色体显性突变仅累及一个等位基因，经减数分裂传递给50%的配子，除不全外显（如马方综合征）、表型变异（如囊性纤维化病）、年龄依赖（如亨廷顿舞蹈病）或致死性疾病（如肺泡毛细血管发育不良）外，有一半的后代出现疾病。其表型呈垂直传递。但并不是有突变基因者均完全显现表型。常可见到一个家系内的患者临床表现差异很大，甚至有表型完全不显现者，这可能与环境因素影响有关：体内环境因素如性激素对绝经前后妇女痛风发病率的影响；外环境因素如饮食中胆固醇含量对家族性高胆固醇血症或苯巴比妥等药物对急性中间型卟啉病发病的影响。常染色体显性遗传性疾病患者常为杂合子，两个杂合子婚配可能出生纯合子，大多数情况下，纯合子的临床表型加重，如家族性高胆固醇血症纯合子者很早就出现冠状动脉疾病。但是亨廷顿舞蹈病是极少的例外，其纯合子临床表现与杂合子类似，可能与其基因突变为三核苷酸动态突变有关。

（二）常染色体隐性遗传病（autosomal recessive genetic diseases AR）　在常染色体隐性遗传中2个等位基因均突变时才出现表型，这种突变可相同（如近亲家庭），亦可不同。理论上，先证者的后代有25%的患病可能，其未患病的兄弟姐妹中2/3携带一个等位基因突变、剩余的1/4（未患病的1/3）携带2个都正常的等位基因。在家系分析中，常染色体隐性遗传呈现表型的水平传递。

常染色体隐性遗传性疾病符合下列特征：①男、女均发病；②发病者常集中在家系某一代的某一支系；③常有亲代为近亲婚配。

常染色体隐性遗传性疾病患者与正常人婚配，其子代均为携带者。两个携带者婚配，其子代的发病率为25%，携带者为50%。对于近亲婚配家庭，由于近亲者间携带相同基因的几率大，近亲婚配使子代患常染色体隐性遗传性疾病的几率提高。但是，若某一常染色体隐性遗传性疾病致病基因在人群中的携带率较高，这种现象可能不明显。如囊性纤维化病在西欧白种人中发病率为1/1200，近亲婚配者子代的发病率未见明显提高，这是很少见的特例。

偶尔杂合携带者有轻微的表型或者增加复杂多因素

疾病的易感性。患者与携带者婚配，其子代发病率为50%，这称为“假显性”现象。这在连续几代人都有近亲婚配的家系中可能出现。当常染色体隐性遗传性疾病患者是由于同源位点上两种不同类型基因突变引起的，称为“复合杂合子”，如患者从父源获得一条携带β-珠蛋白基因突变的11号染色体，母源性的11号携带镰刀型贫血基因突变。父源性β-珠蛋白基因突变导致无β-珠蛋白肽链合成，该患者临床主要表现为镰刀型贫血体征。“双杂合子”是指个体携带位于非同源染色体上的两种不同的基因突变，如某个体从父源获得一条携带α-地中海贫血基因突变的16号染色体，从母源获得一条携带镰刀型贫血基因突变的11号染色体，该个体仅为这两种基因突变的携带者，本身不发病。

（三）X-连锁隐性遗传性疾病（X-linked recessive genetic diseases，XR）　X-连锁隐性遗传性疾病遗传特征为：①绝大部分为男性患者；②由女性携带者传递给下一代男性；③未见男性间传递；④男性患者可能通过第二代的女性携带，并使第三代男性发病（隔代传递现象）。

男性患者的女儿均为携带者，儿子均为正常者。若出现女儿为患者，则有几种情况：①患者母亲为携带者，父亲为患者，该种情况很少见；②患者母亲为携带者，由父亲传递的X染色体出现新生突变；③患者为45，X女性。由于女性的一对X染色体中有一条被随机失活，分析X-连锁隐性遗传性疾病家系时需注意：①女性为X染色体的嵌合体，意味着女性体内近50%的细胞将表达突变基因，这实际上使得某些X-连锁隐性遗传性疾病在女性获得临床表现，如X-连锁的色素性视网膜炎，以检眼镜仔细观察女性携带者的视盘，可以看见色素斑沉着；②某些情况下X染色体获得非随机失活。曾报道母亲为携带者的一对单卵双生女性均为杜兴肌营养不良的杂合子，但其中一个患病，一个为携带者。分析她们的外周血淋巴细胞和皮肤成纤维细胞发现，患病的那位患者体内有活性的X染色体大部分为有基因缺失的那条。推测可能的原因为双生子形成过程中，发育为其中一个胚胎（将来发育为携带者）的一团细胞分自胚细胞中有母源X染色体失活的细胞，发育为另一个胚胎的一团细胞分自父源X染色体失活细胞（将来发育为患者）。在另一些情况下，如存在X染色体与常染色体易位时，失活者均见于无易位的X染色体。如果突变基因位于那条易位染色体上，该女性就成为X-连锁隐性遗传性疾病患者。

（四）X-连锁显性遗传性疾病（X-linked dominant genetic diseases，XD）　该类遗传性疾病少见。其特征为：①男性患者的女儿均为患者；②男性患者的儿子全部正常；③女性患者的子女均为患者；④家系中女性患者明显多于男性。

维生素D拮抗佝偻病是较常见的X-连锁显性遗传性疾病。该病的女性患者由于X染色体随机失活，其临床表现较男性患者轻。某些X-连锁显性遗传性疾病，如色素失禁症，对男性胚胎是致死的，因而男性患者没有或极少。实际上X-连锁显性遗传性疾病的女性患者往往是新生突变者，少见源自母亲的传递。

（五）Y染色体连锁遗传病（Y-linked genetic diseases，YR）　该类疾病的特征是：①只在男性中发病；②男性患者的所有儿子全部发病。尚未在人类中真正确定过该类疾病。外耳道多毛症等特征认为是Y染色体携带的。与精子发育有关的基因大部分定位在Y染色体上，但是若这些基因发生突变，该男子显然无或低生殖能力，不可能看到突变基因的传递。

（六）部分性连锁（partial sex-linkage）　在X和Y染色体长臂和短臂的末端各存在一个小区域，该区的遗传特征酷似常染色体。首先，减数分裂时，X和Y染色体短臂末端存在较频繁的重组交换；其次，该区不随X染色体失活而失活。该区域称性染色体假性常染色体区。由性染色体控制的身高基因就位于该区域，因而，性染色体数目异常者，可见身高的明显改变。虽然目前尚无确实证据表明哪些遗传性疾病归入该类疾病，但是，临床可以见到某些遗传性疾病在某些家系中表现与X染色体连锁，而在另一些家系中表现与Y染色体连锁。这些遗传性疾病很可能可以用“部分性连锁”解释。

在X-连锁遗传性疾病中未发现存在男性到男性的遗传，男性患者的女儿全部携带致病突变。X-连锁显性遗传较隐性更为少见，且在男性女性中均可患病。通常患病女性为男性的两倍，但是，如果系男性致死性疾病，则只能观察到女性患者（如Rett综合征）。因为一条X失活，所以女性患者的症状较男性轻。在X-连锁隐性疾病中，只有男性患者，对于女性携带者这一包含突变的X染色体多数在X随即失活时丧失活性。但是，X失活不完全的女性、只有1条X染色体的女性（Turner综合征）、携带X染色体与常染色体间平衡易位的女性可以出现X-连锁隐性疾病的表型。

有些单基因遗传病在所有被影响的家系中由相同的基因造成；如囊性纤维化病通常由于CFTR的突变引起。虽然患有囊性纤维化病的许多个体携带同样的基础突变（δ-508），但是其他一些人携带了在CFTR中不同突变的各种各样的任何碱基对。在某一特定疾病基因出现许多不同突变的现象称为等位基因异质性（allelic heterogeneity）。孟德尔遗传病可以由在任何特定的家系中的单一遗传病变引起，但是在不同的家系中可以由各种各样的基因的突变造成。这种现象称为位点异质性（locus heterogeneity），如色素性视网膜炎中很多不同的基因的突变已经被发现（人类孟德尔遗传在线#268 000），然而，在每个家系中只要有一个这种基因突变就足以引发疾病。

在一些疾病中，致病突变在两个不同的基因的一个等位基因中被发现，而另外一个是正常的。这种发生在相互

作用基因的双杂合现象已有报道，如色素性视网膜炎的ROM1、RDS基因和耳聋GJB6、GJB2基因。也有报道，有些患者在两个不同基因发生3个异常突变，这种三等位基因的遗传可见于Bardet-Biedl综合征、家族性高胆固醇血症等。

大部分单基因遗传病是罕见的(人群中的出现频率＜1%)，且在生后不久就会被发现，生命早期症状很严重，在缺乏现代医学护理条件的情况下，在生育后代前就已死亡，这种现象可能是自然选择的影响。这些突变的有害影响导致了生育繁衍能力的下降，因而在人群中这些突变以及疾病不可能上升到较高的频率。但也存在例外，突变引起严重单基因疾病(如HbS，导致镰状细胞贫血的原因)的例子在众多人群中很常见，这些案例表现为不同选择类型的结果，称为平衡选择，即在某种情况下(某一基因型或者环境)某基因突变是有利的，而在另一情况下有害。HbS杂合子携带者对疟疾产生相对的保护性，而这种优势平衡了纯合子中镰状细胞贫血的有害影响。

二、非孟德尔遗传

散发疾病的发生也可以用经典的孟德尔遗传法则解释，如新发的常染色体显性、隐性或X-连锁的突变。但是，研究学者很早就注意到某些遗传性疾病代间传递现象不符合经典的孟德尔遗传规律。必须考虑到其他的可能性，包括非孟德尔遗传——基因组印记、单亲二倍体、嵌合型、线粒体DNA突变和两、三等位基因遗传等。

(一) 三核苷酸动态突变(trinucleotide dynamic mutation)　三核苷酸动态突变性疾病包括脆性X染色体综合征、亨廷顿舞蹈病、脊髓球状体肌萎缩、强直性肌萎缩、脊髓小脑共济失调1、2、3、6、7、17型等多种疾病。用孟德尔遗传规律不能解释的是这些疾病的代间临床表现差异极大，往往是子代的发病年龄提前和临床表现加重。分子遗传学研究表明这些疾病的发病基础是受累基因内三核苷酸重复片段(CGG、CAG和CTG等)高度扩增。正常个体的这类基因内有一定数目的三核苷酸重复，由于某些不明原因，这些基因在代间传递时出现三核苷酸重复数目扩增。重复数目在一定范围内，个体无任何临床表现，称“前突变”；当重复数目超过“前突变”数目，造成受累基因被甲基化而不能表达，或编码蛋白内插入一连串的γ-谷氨酰胺导致出现新功能，称“全突变”。

以脆性X染色体综合征为例。脆性X染色体综合征是最常见的以遗传性中等程度智力障碍为表现的遗传性疾病。在“三核苷酸动态突变”现象被揭示以前，脆性X综合征的家系传递方式令人困惑不解。最初认为是性联隐性遗传性疾病，但家系分析发现：①30%的女性携带者表现不同程度的智力障碍；②表型正常的男性可能将突变基因传递给表现正常的女儿，最终造成第三代的男性发病。这些显然不符合性联隐性遗传规律。目前认识到，脆性X综合征的致病基因为位于X染色体上的FMR-1基因。正常FMR-1基因的启动子区有少于50个CGG的重复片段，前突变者CGG重复可达到200个，全突变者为200个以上。检测FMR-1基因CGG重复数目及基因甲基化程度，可用于脆性X综合征产前诊断。

(二) 基因组印记(genomic imprinting)　孟德尔遗传规律认为，来自父母双方的同源等位基因表达水平相同。但是越来越多的证据表明存在例外。在精子和卵子形成过程中，某些基因分别被“标记”，造成其在子代中表达水平不一致，称“基因组印记”。基因组印记大多通过甲基化作用使被印记基因不表达。基因组印记异常导致的疾病有Prader-Willi/Angelman综合征(PWS/AS)和Beckwith-Wiedemann综合征(BWS)等。

PWS和AS都是由于15q11-13微缺失所致。但两者的临床表现大不一样(见本篇第五章临床染色体异常)。细胞遗传学研究发现70%的PWS患者有15q11-13微缺失，且异常染色体均为父源，AS的异常染色体均为母源。因而，PWS和AS虽然有同样的染色体异常，但由于两者来源不同，主要受基因组印记影响，出现两种综合征。

BWS常表现为出生时有大舌、低甘氨酸血症、内脏(肝、脾、肾、肾上腺等)半侧增生、巨人症、容易发生肿瘤(常为Wilms瘤，也有肾上腺皮质瘤、肝母细胞瘤等)。15%的BWS为家族性，并且有11p15微缺失。虽然异常染色体为常染色体，但是该病呈母系传递。进一步研究发现，异常染色体主要为母源。在11p15区附近有胰岛素样生长因子-2(IGF-2)基因和有抗肿瘤作用的H19基因。正常个体由于基因组印记作用，通常只表达父源性IGF-2和母源性的H19基因。由于染色体微缺失，基因组印记作用消失，表现为BWS综合征。另有少部分家族性BWS表现为父源性11p15区部分重复，或者母源性IGF-2失印迹。

(三) 单亲二倍体(uniparental disomy, UPD)　正常人任何一对染色体一条源自母亲，另一条源自父亲。一对染色体也可以不是分别来自双亲，这种双亲遗传的改变，称为单亲二倍体(uniparental disomy, UPD)。当这一对染色体(或部分染色体)完全相同(一条来自单亲，另一条为其复制体)，称等单亲双体(isodisomy)；不完全相同(两条均来自单亲)，称异单亲双体(heterodisomy)。常染色体和性染色体均可发生单亲双体的现象。等单亲双体发生在减数分裂Ⅰ期的同源染色体联合失败；异单亲双体发生在减数分裂Ⅱ期。最常见的UPD的致病机制为补偿效应，即在受精卵形成后的早期为三倍体，导致减数分裂Ⅰ期时染色体不分离，这一额外的染色体在接下来的过程中丢失恢复为二倍体，在1/3的病例中经历了这一补偿而生成的二倍体就是UPD。

UPD的发生与母亲怀孕年龄增加有关。这类生殖细

胞形成受精卵后，有2/3会丢失其中多余的一条染色体，1/3形成单亲双体。卵子形成过程中发生同源染色体联合失败的几率远高于精子，故临床Prader-Willi综合征多于Angelman综合征。

当单亲来源的染色体包含常染色体隐性遗传的突变或印记基因时，可以导致疾病。已报道发生单亲双体现象的染色体有6、7、14、15、16号染色体。单亲双体产生的后果主要取决于另一方的同源染色体或基因位点是否同时有丢失，受累染色体或位点是否有基因组印记，以及是否为嵌合体等因素。

（四）嵌合体（chimera）　嵌合体可分为体细胞嵌合体、生殖细胞嵌合体两大类。前者指携带突变基因的细胞与正常细胞共同存在于身体各组织或局限在部分组织；后者指部分生殖细胞携带突变基因（但仅限于生殖细胞内）。嵌合体患者本人表型轻微，生殖细胞嵌合体者无任何表型，但他们生育的后代可能出现严重的表型，家系分析时容易误以为子代为新生突变。例如在分析严重成骨发育不全（MIM166210）家系时，发现表型正常的父母生育的子代中，同胞发生该病的几率高达5%～6%。最初认为这些病例中的25%为常染色体隐性遗传性疾病，其他75%为新生的常染色体显性基因突变。由于患者不能存活至成年，这种显性突变不能向子代传递，故不能从家系分析证实这种显性突变的存在。现在认识到大部分的严重型病例为Ⅰ型胶原基因（COLIA1和COLIA2基因）突变所致，因而子代出现严重成骨发育不全病例，很可能是由于双亲的一方为该病的生殖细胞嵌合体。当健康的父母有2个以上异常的后代时，应考虑此可能性，尤其当突变的位点累及DNA复制错误或有丝分裂异常（如点突变和微同源-断点介导的复制）时。

（五）线粒体遗传性疾病（mitochondrial genetic diseases）　线粒体存在于细胞质内，主要参与细胞的能量代谢，被称为细胞的"动力工厂"。线粒体有自己的DNA，称为线粒体DNA（mtDNA）。mtDNA与细胞核DNA不同。首先，mtDNA为环形，长16 569个碱基对，基因内没有内含子。mtDNA编码2种rRNA，22种tRNA和13个多肽。这些多肽主要参与线粒体的氧化磷酸化过程。其次mtDNA复制起始是随机的，与所在细胞的细胞周期无关。某些mtDNA可以多次复制，而有些根本不复制。再者细胞分裂后，分配到两个子细胞的线粒体数目也是不同的。还有证据表明，两个线粒体的mtDNA可以融合。mtDNA在胞质中存在多个拷贝，并且只通过卵细胞传递给后代。

mtDNA突变并影响氧化磷酸化过程，便产生线粒体疾病。线粒体遗传性疾病的严重程度与线粒体DNA突变范围、受累组织器官含突变mtDNA的线粒体数目以及组织器官对能量缺乏的耐受能力有关，线粒体遗传性疾病分类与mtDNA突变类型及部位有关（具体病症详见有关章节）。早期的临床表现和体征都来自最为依赖能量的组织（如眼、脑、骨骼肌和心脏），表型在家族成员中的变异（即异质性）取决于胞质中携带突变的mtDNA的比例。由于仅从母亲遗传到后代的疾病比较罕见，故在某些情况下可以考虑线粒体的疾病。

1. Ⅰ型突变　参与线粒体氧化磷酸化过程的部分蛋白（酶）是由细胞核DNA编码的。这部分的蛋白（酶）功能异常，常导致线粒体遗传性疾病，称Ⅰ型突变。Ⅰ型突变遵循经典的孟德尔遗传规律。

2. Ⅱ型突变　因mtDNA点突变导致的疾病，称Ⅱ型突变。其表型差异很大。主要受环境因素影响，如药物性神经性耳聋等。

3. Ⅲ型突变　为mtDNA缺失和重复导致的疾病。这类突变常为原发，而非遗传。缺失的部分可占mtDNA的9%～50%。已报道了100多种mtDNA缺失类型，缺失发生的热点区为一长4.9kb区，该区两侧可见13个碱基对的重复片段。随年龄增加，脑、肌肉、心脏等细胞的mtDNA缺失发生率升高。

4. Ⅳ型突变　为尚未定义的mtDNA突变。如Alper病，表现为不同程度的发育迟缓和退行性病变。其传递方式尚未知，但生化发现有多种的线粒体氧化磷酸化异常。

三、多因子遗传性疾病（multifactorial genetic diseases）

多因子遗传性疾病是指由于一种以上的基因缺陷和环境因子相互作用，达到一定阈值后出现的疾病。多基因是指该疾病的发生、发展有多种缺陷基因参与，其中每一种基因缺陷对疾病的作用非充分、决定性，但仍是必需的。多种基因缺陷的累加作用使得个体易于发生畸形或疾病；多因子是指由多种环境因子（包括胚胎期母亲子宫内环境）在出生前后参与疾病的发生、发展。将这种由多基因、多因子共同作用导致的遗传性疾病，称为多因子遗传性疾病。其遗传方式呈家族聚集，但不能用孟德尔遗传规律明确描述，通常不能用目前的遗传预测方法预测子代患病风险的疾病。大约75%出生时就呈现的遗传缺陷和绝大多数出生后发生的疾病均属多因子遗传性疾病。如出生时或婴儿期发生的唇裂、腭裂、先天性髋关节脱位、神经管畸形等，以及儿童、成人期的原发性哮喘、自闭综合征，老年性痴呆病、1型和2型糖尿病。

很早以前遗传学家就注意到人类的某些性状，如身高、体重、头围、肤色、血压、智力等，呈现连续常态分布。这类性状称为连续表型，对连续表型的研究称为定量遗传学。相应的决定连续表型的基因位点称为定量性状位点（quantitative trait loci，QTL）。定量遗传学试图剖析人类常见疾病如何在家系内传递以及疾病的发病机制。但是，呈现连

续常态分布的性状(或疾病易感性)如何在一部分人群中产生疾病,而在另一部分呈现无病状态?

(一)确定多因子遗传性疾病是否有遗传因素参与的方法

1. 家族聚集和种族差异　出现以下迹象表明该病有遗传因素参与:①家族聚集(或该病患者的一级亲属发病率高于一般人群);②种族间发病率明显不同,如乳腺癌、糖尿病、冠状动脉硬化、风湿性关节炎、肠癌患者的亲属患相同疾病的几率明显高于普通人群。但是应注意,家庭成员或某种族的成员更可能处于相近的环境。这时候进一步分析相近环境中有阳性家族史的病例和无阳性家族史的普通人群该病患者的比例将有助于鉴别。例如,若有阳性家族史的糖尿病患者比例明显高于无家族史的"散发"病例,这时可认为糖尿病有遗传因素。研究同种族某种病发病率和同一种族移民与非移民间发病率的差异,有助于了解环境因素和遗传因素对该病的影响。

2. 动物模型　假如动物模型出现与某人类疾病相似的体征,通过研究不同品系(不同遗传背景)该动物的动物模型体征差异,以及仔细设立杂交实验,可以确定遗传因素对该疾病的作用。但是人和实验动物的遗传背景差异明显,来自动物实验的数据只能作为人类疾病研究的参考。

3. 双生子研究　疾病的家族聚集现象是由于遗传因素还是环境作用引起,双生子研究结果最能说明问题。双生子有单卵双生(monozygotic,MZ)和双卵双生(dizygotic,DZ)。MZ间的遗传背景完全一致,DZ间与一般同胞相同。如果某一疾病MZ都发病的比例明显高于DZ,说明该病遗传因素作用大;如果没有差别,说明环境因素影响大。需要注意的是,MZ间由于性格、爱好相似,他们无意中更倾向于选择相同的生活环境。MZ同时患某疾病的几率很少为100%,提示大部分疾病有环境因素参与,即使为100%,也不表明该病为纯遗传因素所致。例如,西方社会MZ同时患非胰岛素依赖型糖尿病的几率为100%。移民研究结果显示,生活于不同环境的同一代人,其发病率相差数倍,提示环境因素的重要作用。

4. 领养子研究　区分某疾病受环境或遗传因素影响的另一个方法是领养子研究。领养子和亲生子的遗传背景不一样,但生活环境相似。领养子研究经常用于对心理性疾病的研究。如果领养子的发病率与领养父母相似,说明环境因素影响大;如果领养父母与亲生子的发病率相似,但与领养子不同,则提示有遗传因素的作用。

(二)定位多因子遗传性疾病致病基因的常见策略

1. 连锁分析方法　连锁分析方法早被应用于孟德尔遗传性疾病致病基因的定位。目前应用的连锁分析方法是直接分析与疾病连锁的基因(DNA)异常(也称定位克隆)。如果两个基因染色体空间相距很近,在它们之间发生重组的几率就很低,也就是说这两个基因向子代连锁传递的几率很大。重组发生的几率通常以厘摩(centimorgan,cM)表示。1cM相当于1%的重组几率。人类染色体遗传间距总和大于3000cMs。由于人在23对染色体中大约有3亿对碱基,因而1cM相当于100万对碱基的物理间距。在1、2代人之间,每条染色体发生重组的几率不大,因而若能找到致病基因与邻近的某一遗传标志相连锁,这种连锁关系在一个家族内是稳定的。这种方法称基于家系的定位克隆方法。另一种方法称为人群相关分析(病例-对照研究,也称系统定位,基因组扫描)。该方法利用一个在基因内出现300～400次的片段作为遗传标志。该遗传标志的平均间距为10cMs,因而与致病基因连锁传递的几率极大。

2. 关联研究　连锁分析回答了致病基因与某遗传标志在家系或人群中是否连锁,而关联研究是要回答某一遗传标志或致病基因的等位基因在患者中出现的频率是否高于无病人群。目前应用多种标记,如DNA微卫星标记和单核苷酸多态性(SNPs),并结合基因芯片技术,达到了快速分析大量样本的目的,提高了关联研究的有效性。关联分析的长处是,只有一例患者的家系也可以用于分析;短处是这些关联不一定是因果关系。它可能是由于关联位点在患者和普通人群中都非常普遍而形成的偶然关联。这时还需进一步研究在一个家系中该关联位点向患病成员传递几率是否高于无病成员。它也可能是统计方法有误。因而分析时应该应用多种统计方法同时证实该关联为真正的因果关联。还有可能是连锁不平衡导致。连锁不平衡(linkage disequilibrium)现象是指相距很近的两个基因位点在人群世世代代的传递中仍然保持连锁关系。连锁分析通常将致病基因定位在某遗传标志的10～20cMs内(相当于1000万～2000万对碱基,或100～200个基因),连锁不平衡的关联研究则将致病基因定位于1cMs范围内(通常为0.1～0.2cMs,或更小范围)。连锁不平衡分析结果受被选择人群构成影响(如年龄、人数、移民比例等),因而研究方案设计时,通常再选择覆盖定位范围内的另一些遗传标志,以验证这种连锁不平衡现象同时存在其他人群中。

3. 测序分析　通过关联研究等将致病基因定位在一个很小的范围内,因而使得测序分析完全可能。在这个范围内通常包括好几个基因,以及数量不少的DNA序列变异。这些变异可能存在于基因编码区,也可能分布于编码区的侧翼。致病基因可能只有单个核苷酸变异,也可能为单个基因或相邻近基因,甚至功能不相关基因内的多个核苷酸变异。测序分析要对这些变异进行鉴定,按可能的重要性将变异基因排序等,便于对候选变异基因进行功能测试。

4. 候选基因功能测试　通常采用基因敲入(knock-in)技术将带有变异核苷酸的疾病候选基因替代受试动物基因组的内源性基因,观察动物模型的表型变化。对于表型改变主要表现在细胞水平的候选基因,基因功能测试也可以在体外培养细胞模型上进行。如果基因敲入后,动物或细

胞模型出现相应的表型变化，强烈提示测试基因为致病基因。候选基因功能测试也有缺点：①不是所有的动物都有相应的转基因技术；②某些基因变异表现动物品系的特异性，即它只有在特异的遗传背景中才会出现表型改变。另外，多因子遗传性疾病的致病基因往往只有基因表达调节控制区的核苷酸变异，基因编码区的变化相对少。

（三）常见病的遗传基础　与孟德尔遗传病相似，大部分常见病受遗传的影响。然而，和孟德尔遗传病相比，常见病的遗传影响归因于每个家系多个基因的作用而非单个基因。在20世纪90年代，基于家系的连锁分析被运用于几乎所有的常见病，这些工作大部分在隔离的人群中（比如芬兰和冰岛）开展，目的是简化遗传结构和取得扩展谱系。然而，除了取得少数值得注意的成果，这些研究没有发现多少有利的信息来定位疾病相关的基因。鉴于此，许多研究者断定单基因的罕见变异不能解释大部分常见病的患病风险。

人群的疾病易感性类型变化广泛，家族聚集性的研究可以确定遗传能造成这些类型的程度。当然，家族聚集性不仅可以反映出共有的基因并且反映共有的环境。通过比较具有评估遗传相关性程度功能的家族内患病率，共有基因型的作用可以被进一步分解。最经典的研究设计是异卵双生和同卵双生双胞胎中患病一致性的比较，例如在1型和2型糖尿病、肥胖、高血压、冠状动脉疾病、自身免疫病、常见的癌症、精神分裂症和躁郁症等这些常见病中开展此类研究，双胞胎研究已证明，上述常见病在同卵双生比异卵双生明显具有更高的患病率一致性。家族聚集性的数据促进了遗传性，或者归属于附加的遗传影响的患病风险在个体间的变异比例的计算。个体中剩余的变异性归因于其他所有的因素：环境对疾病的影响、非附加的遗传影响（如基因与基因间的相互作用或者基因与环境之间的相互作用）、相关性或者疾病测量上的误差及随机几率。对于大部分临床的重要特征（疾病和风险因素），实验估算遗传性因素占20%～80%（详见 www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?db=OMIM）。遗传性不是某特定疾病的一个固定特征，而是一个特定人群的评估和测量的整合，以及在遗传和环境暴露中的变异性中它可解释患病风险的程度。这解释了这一矛盾现象：为什么有时候在一个特定人群患病率有高度遗传倾向，但是随时间、地域或者社会经济地位的不同划分，人群间的患病率却有巨大变异。

了解常见病的遗传因素的另一个捷径是鉴别和研究明确显示孟德尔遗传方式的罕见、早发的疾病。因为这些家系显示有一主要基因有重大影响的一致遗传方式，定位克隆这有力工具可以并且已经被成功的使用于鉴别致病基因。重要的例子包括BRCA1和BRCA2在早发乳腺癌中起的作用，以2型糖尿病形式出现的青年人成年糖尿病，血压和电解质调节的许多单基因遗传病，早发性阿尔茨海默病和其他许多疾病。这些成果为患有严重、早发的疾病的家庭提供诊断信息以及明确疾病的基本病理途径。目前超过20个基因已经被鉴别出来，当它们突变时，可以引发罕见的血压和电解质调节的孟德尔遗传病，在肾脏中这些基因的每一个都是活化的，并且大多数包含在肾素-血管紧张素-醛固酮通路上。这个结果有力地证明了肾脏在人类血压调控中的核心作用以及提供了有坚强保证的新的治疗靶标。

从2005年，GWAS已经被用来确切地鉴别了数百个新的与许多人类常见疾病有可重复相关性的遗传变异。该领域已经制定出一套规范和标准，这些规范和标准极大地解决了先前无可重复的相关性假设的难题，使得相关性研究变成寻找与人类疾病相关的基因组位点的可靠方法。美国国立卫生研究院（National Institute of Health，NIH）的国家人类基因组研究所保存有GWAS的结果目录（www.genome.gov/26525384），目前该目录包含了165个特征的904个此类相关性。由于GWAS是全基因组范围的（非局限于“候选”基因），它们为先前研究已经鉴定了一系列与各种疾病相关的基因的假设提供了一种检测方法。在自身免疫病的病例中，来自GWAS的100个或者更多的发现中有许多位于先前已知在免疫系统中发挥作用的基因附近；与此类似，被发现影响脂质水平的遗传变异中有大部分位于先前已知在脂质生物学中发挥作用的基因附近，这些发现证明了已知的基本病例生理机制可以通过可遗传的危险因素的角度来“验证”，并且鼓励了由GWAS来提供新发现的研究。相比之下，有些疾病，大部分发现的是新的遗传变异，并非位于先前已研究过的基因附近，2型糖尿病就是这样的例子，已经找到35个独立的基因组位点会影响发病的风险，然而仅仅少数在先前的其他研究中被涉及。这也许显示和启示了我们先前对于2型糖尿病的病理生理学的认识存在空白。

这些GWAS结果尽管振奋人心，但比起已经解决的问题反而引发了更多的问题。这些发现涉及特异的基因组区域，但是目前为止仅有一些案例的致病基因得到证明。面临这种挑战，很大程度上是由于如此多的这些常见变异是非编码的，目前还难以把非编码的变异和被调控的基因联系起来。确切的新基因到了被鉴定出来的程度，很多后续工作需要用来研究它们的生物和生理功能。最后，GWAS结果仅仅解释了许多疾病的预测遗传性的一部分，留下的问题是哪些基因和哪种类型的变异以及遗传影响可以解释剩下的疑问。

四、临床医师对遗传病的新认识

没有任何一种疾病完全由遗传或完全由非遗传因素决定的，即使是单基因遗传病，也会受到环境的影响，例如苯丙酮尿症患者的苯丙氨酸即从饮食中摄取。在某些情况下，单个基因或环境因素是疾病发生的重要原因，如神经纤

维瘤、马方综合征等单基因遗传病，或者后天获得性疾患，如细菌感染或外伤等；但是也存在一些其他情况，可能存在诸多因素相互作用中，难以剖析出特定的基因或环境暴露因素。如今随着常见疾病以及罕见病相关遗传因子的不断被发现，导致了更多新方法可以应用于疾病的诊断和防治，可以预见，在不久的将来，在临床医疗实践和防治策略的方面，遗传学和基因组学很快会占据中心位置。疾病的发生应该是个体遗传与环境交互作用的结果。

随着对遗传性疾病认识的不断深入，目前逐渐趋向于将遗传相关性疾病分为三类：高显性单基因病或染色体病、单基因型的常见疾病和复杂的多基因遗传病。

（一）高显性单基因病或染色体病 其中高显性单基因病（monogenic disease，singer gene disorder）或染色体病就是通常临床上认为的"遗传性疾病"，包含已熟知的单基因疾病，如神经纤维瘤病、马方综合征和囊性纤维化病等罕见疾病，上万种可知的人类遗传性疾病的信息可在人类孟德尔遗传病网站（www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/）上查询到。这些遗传病包括孟德尔显性或隐性疾病，伴性遗传性疾病，以及线粒体基因组突变所致疾病。此外，数据库中还包括主要的染色体非整倍体综合征，如 21-三体综合征；以及基因组小区域重复或缺失相关的综合征，如威廉斯综合征（第 7 号染色体长臂 11.23 区域连续位点缺失）等。上述疾病虽然罕见，大多会出现明显的症状或体征，会给予临床医师明显提示，表 3-4-1 列出的例子，是临床医师应该熟悉的大多数成人单基因遗传病。但是有些遗传病可以更加隐蔽，如果被漏诊，就会产生很严重的后果，如马方综合征，医师需要警惕那些具有马方综合征特殊体格特征的患者，对其存在的主动脉夹层动脉瘤给予适宜的监测和治疗。普通的内科医师也需要熟悉这些疾病及其潜在并发症。例如一个神经纤维瘤病患者，如果发生了慢性背痛，可能表明出现了恶性外周神经鞘瘤，应该建议其选择适宜的专科进行更进一步的治疗。

随着分子诊断技术的发展，该类疾病很多能进行实验室诊断，具体的数据库可在互联网上找到（www.genetests.org）。此外，针对特定种族群体的疾病携带者的筛查已经逐渐作为常规，如犹太人群中 Tay-Sachs 病、Canavan 病、戈谢病和囊性纤维化病或非洲、地中海人群中血红蛋白病等（表 3-4-2）。随着串联质谱的应用发展，遗传代谢性疾病的新生儿筛查可以扩展到 40 多种。此外，部分单基因遗传病的治疗也正在变成可能，如饮食治疗和酶替代治疗已经应用于先天遗传代谢性疾病。

（二）常见的单基因型遗传病 部分常见病发生在一些家庭，表现为单基因性状（表 3-4-3）。癌症遗传学一个例子是乳腺癌，约 10% 常见类型的癌症病例可以归结为 BRCA1 或 BRCA2 基因中一个基因的突变，遗传该基因突变的妇女最终发展为乳腺癌或卵巢癌的风险极高，超过 80% 的对象 70 岁后得乳腺癌。虽然有基因突变的妇女与

表 3-4-1 常见高显性单基因病

疾病	遗传方式	主要后果
心血管疾病		
马方综合征	AD	主动脉夹层动脉瘤，晶状体脱位
长 QT 综合征	AD，AR	心律失常，猝死
肾脏		
成人多囊肾疾病	AD	肾功能衰竭
肺		
α_1-抗胰蛋白酶缺乏症	AR	肺气肿，肝硬化
神经		
NF1	AD	良性和恶性神经鞘肿瘤，神经胶质瘤
NF2	AD	神经鞘瘤（尤其是前庭），脑膜瘤
希佩尔-林道	AD	小脑、脑干、眼血管网状细胞瘤，嗜铬细胞瘤，肾细胞癌
亨廷顿病	AD	运动障碍，精神紊乱，老年痴呆症
血液疾病		
球蛋白性疾病	AR	脑卒中，铁超负荷
内分泌		
多发性内分泌腺瘤形成	AD	甲状腺和甲状旁腺肿瘤嗜铬细胞瘤

表 3-4-2 美国开展携带者筛查后主要的隐性遗传病

疾病	高危人群	携带者频率
囊性纤维化病	白种人	1∶25
	犹太人	1∶29
镰状细胞贫血	美国黑人	1∶10
β-地中海贫血	地中海居民	1∶30
α-地中海贫血	中国人，东南亚居民	1∶30
Tay-Sachs 病	德系犹太人	1∶30
	法国、加拿大	1∶30
Canavan 病	德系犹太人	1∶40
家族性自主神经功能异常	德系犹太人	1∶30

散发性乳腺癌的妇女临床表征似无不同，但可通过很多特征加以区分，包括乳腺癌或卵巢癌家族史、癌症发病年龄早和多发性（例如双侧乳房癌或乳腺癌和卵巢癌）。另一个例子是结肠癌，如家族性腺瘤性息肉病和遗传性非息肉结肠癌两大综合征呈常染色体显性遗传，存在结肠癌发生的高风险。其他非癌症的例子，如血色病，该病会导致肝硬化、心肌病、糖尿病、关节病等，以及因过多铁吸收而导致的其他问题，约10%的白种人携带一个易患该隐性遗传病的等位基因。凝血因子Ⅴ基因或凝血酶原基因突变的患者通常易患下肢深静脉血栓，其他罕见例子包括遗传性心肌病、高血压和家族性高胆固醇血症等。

表 3-4-3　某些常见病部分呈不完全外显性单基因病的遗传形式

疾病	遗传方式/基因	主要临床症状
血色病	AR/HFE	肝硬化，心肌病，糖尿病
血栓形成倾向	AD，AR/多个基因	多发性深静脉血栓形成
乳腺癌和卵巢癌	AD/BRCA1，BRCA2	乳腺癌和卵巢癌
家族性腺瘤息肉	AD/APC	多个结肠息肉，结肠癌
遗传性非息肉大肠癌	AD/DNA 错配修复基因	大肠癌，子宫内膜癌
心肌病	AD/参与心脏收缩的基因	心律失常，心脏衰竭

注：AD=常染色体显性遗传；AR=常染色体隐性遗传

从疾病的防治角度而言，如果这些疾病能早期发现得到分子诊断，可以极大程度避免发病或减轻并发症。如果血色病在早期被诊断，那么并发症是可以通过放血、持续监测铁存储量而被预防。结肠癌高风险的个人可以接受结肠镜检查或手术切除，以减少患癌症风险。有患乳腺癌和卵巢癌风险的个体同样也可通过监测、化疗或手术来降低风险。在某些情况下，了解携带者状态，可能有助于确保及时诊断或避免高风险疾病的发生。对于此类疾病最有价值的筛检工具是家族史，直接询问主要单基因遗传病的家族史，尤其是乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、高胆固醇血症、高血压、下肢深静脉血栓形成、肝硬化、糖尿病等，可以偶然识别出符合孟德尔遗传规律某些常见病，对于有家族史的患者，可以进一步考虑进行基因检测。

（三）复杂多因素疾病

了解常见病的遗传背景是现代医学的一个重大的挑战，在预防、诊断和治疗方面最有前景。但这些疾病的病因复杂，由多个基因相互作用或者多个基因与环境因素交互作用所致，这些基因影响度较小，且特定基因可能只在某个特定个体出现，存在个体的异质性，对于这些基因的鉴定非常困难。在群体研究中，仅仅依靠罕见的基因变异分析和基于家系的连锁分析等传统遗传学方法试图明确这些常见疾病的遗传贡献度显然是不够的，最近开展了许多大样本量群体研究，通过分析比较病例的单核苷酸多态性（singer nucleotide polymorphisms，SNPs），希望能在患者中和对照组比较特定基因遗传标记。自从完成人类基因组单体型图计划，与常见的疾病关联的 SNP 数量急剧增加。随着常见疾病的遗传危险因素逐渐被阐明，进行风险评估，疾病的进展分层，并且开发新的治疗方法是很有可能的。

遗传风险评估的目标就是在发病前识别高危人群。原则上，遗传因素在出生时或在生活中的任何时间通过测试的 DNA 样本可确定。高危的人群可能会在发病之前被提供治疗以避免并发症或可能会被建议改变自己的生活方式，以避免接触到可能会增加他们的疾病的风险环境因素。有几家公司已经开始提供"个性化的基因测试"。基因组学在医疗实践中的第二个应用就是疾病的分层。即使基因检测不常用来预测个人风险，它可能会用来为临床上确诊的患者选择最合适的治疗。很多常见的疾病，如高血压和糖尿病，症状是非常复杂的，很可能由很多原因引起的。不同的人可能有不同的原因引起，并且可能应用不同类型的治疗。降压药物的选择可能会取决于基因测试（确定具体的病因高血压患者），现在已经有通过对基因型的分析预测肺癌对药物的反应。

除了帮助选择最有效的药物，基因测试可能在避免副作用，选择适当的剂量中发挥作用。许多药物有一些罕见的副作用，有些药物的副作用，可能仅发生于某个多态位点等位基因易感的个体，如钠或钾离子通道基因多态性相关联患者暴露于某些特定的药物后，有发生心律失常的风险。药物的吸收和代谢主要也是由遗传控制的。几个已知的多态性是导致代谢快速或缓慢的原因，这也是某些个体产生剂量相关副作用或标准剂量缺乏疗效的原因（表 3-4-4）。通过对常见疾病的相关致病基因的鉴定，有助于从细胞水平揭示发病机制，从而提供开发新药物制剂的机会，使得新的药物更加符合生理机制，更好的疗效和较少的副作用。

表 3-4-4　常见的基因多态性影响药物代谢率

基因	药物
CYP2C9	苯妥英，华法林
CYP2D6	异喹胍 β 受体阻断药，抗抑郁药
VKORC1	华法林
硫代嘌呤甲基转移酶	硫嘌呤，硫唑嘌呤
UGT1A1	伊立替康
CYP2C19	氯吡格雷
乙酰基转移酶	异烟肼，肼屈嗪

第五章　临床染色体异常

周文浩

染色体异常(chromosome disorders)分为染色体数目异常和结构异常两类。染色体数目异常和结构异常可以同时存在于一个分裂象中。根据染色体异常出现的时期，又可分为生殖细胞染色体异常和体细胞染色体异常。通常所说的染色体异常性疾病是指亲代生殖细胞携带染色体异常，导致受累子代生长发育异常，这种染色体异常可能在家系内传递。随着肿瘤遗传学的建立和发展，提出了体细胞染色体异常的概念。由于环境中的放射线、致畸、致癌化学物质等的干扰，个体体细胞在胚胎期或出生后各时期都可能发生体细胞染色体数目异常以及异位、缺失等结构异常。体细胞染色体异常的后果是激活原癌基因和(或)使抑癌基因失活，导致白血病、实体瘤等恶性肿瘤。有关体细胞染色体异常及肿瘤疾病详见有关章节。

一、染色体异常及染色体异常性疾病

(一)数目异常　正常人成熟生殖细胞含23条染色体(n)，称单倍体(haploid)；体细胞含23对染色体(2n)，称二倍体(diploid)。不符合这些数目的，为染色体数目异常，称非整倍体(aneuploid)。增加了一条染色体，称三体(trisomy)；多体(polysomy)常指增加的染色体为性染色体。丢失了一条染色体，称单体(monosomy)。三体或单体的产生常是亲代生殖细胞减数分裂时同源染色体联合失败，同源染色体不分离所致；极少的情况下是源于亲代的三体(称继发性三体)。如果同源染色体不分离发生在受精后的体细胞有丝分裂期，该个体体内就同时存在有二倍体和非整倍体细胞，称嵌合体(mosaic)。在流产胎儿和极少数早期死亡的新生儿中还存在多倍体(polyploidy)，常见的是三倍体(3n)，多数是由于双精子受精所致。三倍体占孕早期流产的10.15%，孕早期流产染色体异常的占25%。

三体或单体的产生大部分源于卵细胞分裂错误，发病率与母亲的生育年龄有关(表3-5-1)。通常三体或单体胎儿不能发育成熟，发生孕早期流产或死胎，临床仅见13号、18号和21号三体及嵌合体状态的8三体活产胎儿。90%的21三体起源于初级卵母细胞减数分裂错误，5%源于精原细胞减数分裂错误。其中，3/4发生在1级减数分裂期，1/4发生在2级减数分裂期。另有5%源于罗伯逊(Robertsonian)易位。8三体(常见为嵌合体)却是有丝分裂时同源染色体联合失败所致。

表3-5-1　孕妇年龄与新生儿染色体异常风险率(活产儿)

孕妇年龄(岁)	21-三体综合征风险率	其他染色体异常风险率
20	1/1667	1/526
25	1/1250	1/476
30	1/952	1/385
35	1/385	1/204
40	1/106	1/65
45	1/30	1/20
49	1/11	1/7

卵母细胞分裂错误发生率与孕妇的年龄有关。有证据表明生育过非整倍体子代的母亲，绝经期提前，提示分裂错误与卵母细胞老化有直接的关系。精原细胞减数分裂错误发生率与父亲年龄关系不大，虽然有研究表明55岁以上男性含非整倍体的精子比例升高。

最常见的染色体非整倍体包括三体和单体为13号、18号、21号染色体及X、Y性染色体，是由于减数分裂后分离异常导致。性染色体的非整倍体更为常见，在新生儿中约为1/440。X单体(45,X)在女性患者表现为Turner综合征，发病率为1/4000。但是，仅有1%的45,X的胎儿可以出生，其余99%均自发性流产(这与其他胎儿非整倍体的情况相似，16三体100%导致流产)。在多数病例中，45,X细胞可单独见于体细胞，在其他细胞为正常核型或X染色体结构异常(如短臂缺失、成环或等臂染色体)。每1000个

男性中，就有1例为47，XXY，表现为Klinefelter综合征。相对于性染色体，常染色体的单倍体都是致死性的。只有三体可见于存活的病例中，Down综合征（21三体，1/670），Edward综合征（18三体，1/500），Patau综合征（13三体，1/10 000）。

多体的发生有不同：50%～60%的47，XXY源自母亲，40%源自父亲；47，XXX完全源自母亲，而47，XYY全部源自父亲。染色体异常在活产新生儿中发生比例见表3-5-2。常见的常染色体数目异常性疾病见表3-5-3；性染色体数目异常性疾病见表3-5-4。

表3-5-2 1000名活产儿中各种染色体异常比率

染色体异常	比率
所有异常	5.71～6.25
常染色体三体	1.23～1.42
21三体	1.03～1.30
18三体	0.09～0.12
13三体	0.05～0.07
常染色体平衡异位	1.85～1.93
常染色体不平衡异位	0.48～0.59
表型为男性的性染色体异常	2.55～2.59
XXY	0.92～1.04
XYY	0.90～0.92
表型为女性的性染色体异常	1.33～1.51
45，X	0.09～0.13
XXX	0.86～1.04

表3-5-3 常见常染色体数目异常性疾病

疾病	发生率（活产儿）	异常表型
21三体	1∶800	典型颅面畸形：眼距宽、睑裂上斜、鼻梁低、耳位低、重叠耳轮、伸舌。低出生体重，肌张力低。草鞋足。猿纹30%（正常人5%）。多伴心血管畸形。智商（IQ）25～70
13三体	1∶20 000	明显宫内及生后生长发育迟缓。50%死于新生儿期。眼畸形、唇裂、腭裂、小颅。发作性呼吸暂停，心脏畸形，耳位低
18三体	1∶8000	多见女婴（3∶1），平均存活期为数个月，骨骼畸形明显，小颅，枕骨突出。指重叠，胸骨短，骨盆小，先天性髋关节脱位等，心、肾畸形很常见

表3-5-4 常见性染色体数目异常性疾病

疾病	发生率（活产儿）	异常表型
47，XXY	1∶800男婴	外生殖器常分化良好，80%～90%阴茎大小正常，睾丸青春期前大致正常，成年期明显小，性腺功能低下，细精管萎缩变性。乳腺小叶间胶原组织增生明显，乳腺导管增生不明显。成人期身高大于正常人
47，XYY	1∶1000男婴	性发育异常偶见，半数有精子生成阻断。有破坏行为，但攻击人少见（1%可能有犯罪行为），高个子或极高个子
45，X	1∶10 000女婴	卵巢条索状，无生殖细胞。外生殖器分化良好，呈幼稚状。乳房发育差。成人期身材矮（141～146cm），颈蹼（74%），发际低（71%），色素痣（63%），有认知缺陷。肾畸形（36%）
47，XXX	1∶1000女婴	大部分表型正常，略有智商降低（IQ45～70）。部分有卵巢功能早衰

（二）结构异常 只有伴表型异常的染色体结构改变称染色体结构异常。正常人群中有1%～5%的人染色体形状有改变，称染色体微小结构变异或多态性，而非结构异常。这种多态性更常见于远端着丝粒染色体的巨大随体、Y染色体长臂及着丝粒区异染色质（如9号染色体）。这些多态性呈显性遗传。

平衡易位是由于2个染色体间DNA的互换，发生率为1/600。平衡或不平衡易位都可以传递到子代细胞。非平衡易位常导致自发性流产或异常表型的活产。最近，高分辨率的基因组分析发现，有异常表型的患者中40%表面为平衡易位的变异，其实与易位断点附近的不平衡易位有关。累及近端着丝粒染色体短臂（或着丝粒）的称为Robertsonian易位。Robertsonian平衡易位（45-染色体组）在新生儿发生率为1/900，是人类最常见的染色体异常重组。最常发生Robertsonian易位为t（13；14），发生率为1/1300。Robertsonian平衡易位携带者的后代发生非平衡核型异常（如21三体或13三体）、包含印迹基因的14号和15号染色体单亲二倍体的危险性明显增加。除了5种易位外，即t(11;22)(q11.2;q23.3)、t(8;22)(q24.13;q11.21)、t(4;8)(p16;p23)、t(8;12)(p23.1;p13.31)和t(4;11)(p16;p15.2)，非Robertsonian易位比较少见。当一个染色体的

片段异位插入到另一条染色体上，这种异常称为插入或插入易位。最近的高分辨率基因组分析发现，插入比以往认为的发生率高几百倍。平衡插入的携带者有50%以上的危险性出现非平衡异常的后代。倒位是指一个染色体片段颠倒连接。倒位片段含有着丝粒称为臂间倒位，断点位于染色体同一臂的称为臂内倒位。通常只有臂间倒位(一条染色体同时发生非平衡的末端缺失及另外一臂的末端重复)的后代可以检测到异常。臂内倒位的无着丝粒及双着丝粒产物是不稳定的，且也不能遗传。另外，较少见的染色体结构异常包括环状染色体、等臂染色体、复杂染色体重组和异染色质变异。环状染色体发生于同一条染色体2个断点的融合。通常表型由断裂导致的遗传信息的丢失引起。环状染色体在有丝分裂时不稳定，可以形成双环结构。等臂染色体发生于染色体的一部分重复，且同其他部分分离，其可以是单着丝粒(在着丝粒断裂)，也可以是双着丝粒。除非其中一个着丝粒失活，否则双着丝粒极不稳定。累及2个以上染色体、2个以上断点的染色体异常，为复杂染色体重组，常导致减数分裂时的异常产物。

染色体的缺失和重复分为显微水平或亚显微水平，末端的或中间的，重复的或不重复的。一些微重复/微缺失综合征是由于剂量敏感基因或单倍体基因拷贝数变化引起的。典型的基因组疾病是常见的常染色体显性遗传的外周神经疾病，如CMT1A和遗传性压迫易感性神经病99%以上的病例分别是由于CNV的重复、缺失引起，累及17p12包含剂量敏感髓磷脂基因(PMP22)1.4Mb区段。这一区段两端为24kb且98.7%为LCRs的片段，称为前CMT1A-REP和后CMT1A-REP，为NAHR的作用位点。另一个常见的显性单基因微缺失和微重复综合征包括：Potocki-Lupski综合征，病因为dup(17)(p11.2p11.2)，del(17)(p11.2p11.2)见于Smith-Magenis综合征。当2个以上不具关联性的剂量敏感基因受累时，称为连续基因缺失或重复综合征，例如del(11)(p11.2p11.2)引起的Potocki-Shaffer综合征。LCRs介导的反复微缺失微重复综合征在不同人群发病率相近，但是，对于几个基因组疾病，在世界不同人群发病率有显著差异，可能是由于基因组结构的变异引起疾病易感性的差异(如17q21.31微缺失综合征、5q35微缺失Sotos综合征)。典型的较常见的微缺失综合征包括：Williams Beuren综合征(7q11.23)、Prader-Willi综合征和Angelman综合征(15q11.2q12)、DiGeorge综合征(22q11.2)、17q21.31微缺失综合征和Sotos综合征。对于全部这些微缺失，通过NAHR模型预测的相应片段的重复导致较轻微的典型表型。最近有研究发现，自闭症、精神分裂症患者中一部分存在包含特殊位点的CNV的缺失或重复(如1q21.1、15q13.3和16p11.2)。其中16p11.2缺失在孤独症比在精神分裂症中更为常见。常见的染色体缺失性遗传性疾病及染色体微小缺失综合征见表3-5-5和表3-5-6。

表3-5-5　常见染色体缺失及其临床表现

染色体缺失	临床表现
4p-	"希腊盔甲"脸型：小颅、长头、前额突出，眼眶发育不良、斜视、双侧内赘皮。唇裂和腭裂，宽大鼻梁，心脏畸形，智力低下
5p-	又名猫叫综合征，主要表现肌张力低，小颌，身矮，特殊哭声。月形脸，眼距宽，高颚弓，鼻梁宽扁，智力低下
9p-	主要为颅面发育异常，表现为三角颅，睑裂斜，眼球突出，弓形眉弓，鼻宽扁，短颈并翼颈。外生殖器异常，心脏畸形和智力低下
13p-	宫内及出生后体重增长不足。重度智力低下。小颅，鼻宽扁，眼距宽，眼睑下垂，小颌等
18p-	约15%重度患者有颅、眼畸形，唇裂和腭裂，不同程度智力低下；80%轻微畸形并轻度智力低下
18q-	肌张力低，腿屈曲外旋外展。脸中部发育不良，上颌突出，眼深陷，鲤鱼嘴，耳畸形，不同程度智力低下
21q-	主要表现肌张力高，小颅，睑裂斜向下。颚弓高，高鼻梁，低位耳，大耳，小颌。不同程度智力低下

表3-5-6　染色体微缺失综合征及其临床表现

微缺失	综合征	临床表现
7q23	Williams	圆脸，唇厚，虹膜呈放射状，斜视，心血管畸形，不同程度智力低下，个性和蔼可亲
8q24.1	Langer-Giedion	毛发少，长骨末端椎体样变，软骨生长过度，鼻尖呈球状，朝天鼻，大耳、招风耳，轻微智力低下
11p13	WAGR	Wilms瘤，无虹膜，不同程度男性生殖器发育不良，生殖母细胞瘤，长脸，睑裂外斜，眼睑下垂，鼻梁宽扁，低位畸形耳，智力低下

续表

微缺失	综合征	临床表现
13q11-13	Prader-Willi	出生时严重肌张力低下,肥胖,身矮(对生长激素有反应),手脚小,生殖腺发育不良,智力低下
13q11-13	Angelman	肌张力低下,少发,脸中部发育不良,下颌突出,抽搐,共济失调样动作,不可控制的阵笑,智力低下
16p13	Rubinstein-Taybi	小颅,眼睑下垂,鼻梁宽扁,拇指宽,脚趾大,智力低下
17p11.2	Smith-Magenis	宽短身材,脸中部发育不良,下颌突出,腭裂,行为障碍,智力低下
17p13.3	Miller-Dieker	小颅,额窄,男性外生殖器发育不良,生长迟缓,抽搐,严重智力低下
20p12	Magille	胆管胆石阻塞,心脏畸形,常见肺动脉狭窄,眼畸形,骨骼畸形,长鼻,鼻中部宽大
22q11	DiGeorge	胸腺、甲状旁腺发育不良,外耳、外耳道发育不良,房室共通道,腭裂,身矮,行为障碍

在一个个体,有两种以上具有不同核型的细胞存在,如果来源于相同的受精卵称为嵌合性,而来源于不同的受精卵称为嵌合体。染色体的嵌合现象比较常见,在8细胞期的胚胎中为50%,在囊胚期为75%。体细胞嵌合性可见于Ito and Pallister-Killian综合征(12p四体)有白化病的患者中。

二、异常染色体代间传递

常染色体三体异常可引起死胎、流产或导致个体丧失生殖能力,因而代间传递的几率不大,如13或18三体者无生殖细胞发育;21三体的男性无生育能力。但21三体的女性不同,她们能怀孕,并可能将异常染色体向子代传递(几率为1/3活产儿)。47,XXX女性有生殖能力,但很少向子代传递。可能是携带异常染色体的胚胎不能存活、早期流产等;47,XYY男性发病率高达1/800,但向子代传递很少,可能是含异常染色体的精子不能存活或丧失受精能力。有人以FISH技术研究47,XYY患者生殖细胞的性染色体。30 078枚精子中不到1%有性染色体异常(24,YY为0.07%;24,XY为0.44%,24,+21为0.21%),提示含异常染色体的精子不能存活。通过单精子注射技术,47,XXY男性已经可能生育。由于含异常染色体的精子比例只有3%~4%,受孕胚胎异常性染色体风险率不到1%,故应该允许47,XXY男性生育。截至1990年,文献报道有13例非嵌合体、50例嵌合体的45,X女性有怀孕,其子代有性染色体异常的非常少。尽管如此,这些女性怀孕后必须进行产前诊断。染色体结构异常者的代间传递与异常类型有关。值得注意的是Robertsonian易位,特别是14号与21号染色体。该易位占唐氏综合征染色体异常的2%~3%。女性14;21易位携带者的子代中10%的活产儿患唐氏综合征,男性携带者的子代中有2%。女性21;22易位携带者的子代中10%~15%的活产儿患唐氏综合征。同源染色体Robert-sonian易位者的子代中100%患病,如t(13q13q),t(21q21q)携带者的子女全部为13或21三体患者。

三、细胞分子遗传学诊断指征

(一)染色体检查 大于5Mb的染色体异常可以通过特殊染色根据特征性的染色体带型(如G带核型分析),经光学显微镜检测。儿科或遗传门诊遇到下列情况需常规做染色体检查:①出生后生长发育迟滞;②颜面畸形,多发畸形,矮小等;③外生殖器两性畸形;④智力障碍。产科医师面临某些特殊问题:流产组织,特别是早期流产组织超过60%有染色体异常。其中最多见的是与Turner综合征有关的45,X,以及三倍体(69条染色体)异常。死胎的染色体异常发生率为10%,远远高于活产儿(0.7%);新生儿期死亡的儿童其染色体异常为10%。因而,生育过死胎或婴儿在新生儿期死亡的孕妇必须作染色体检查。染色体检查是遗传咨询工作的重要基础,它能帮助确定再次怀孕时产前诊断的内容。其他产科情况需做染色体检查的有:①有不孕或习惯性流产病史的夫妇。3%~6%的不孕或多次流产是由于夫妇一方有染色体异常;②家族一级亲属中有已知或疑似有染色体异常者的夫妇;③孕妇年龄在30岁(某些地方为35岁)以上。胎儿羊水细胞染色体检查或绒毛膜细胞染色体检查为常规产前检查的内容。

事实上,几乎所有的肿瘤均有一种或多种染色体异常。目前已经在多种肿瘤中确定了几百种非随机性染色体异常。肿瘤染色体检查工作的普及和资料积累将有助于确定染色体异常类型与肿瘤分型、有效治疗方法的选择以及预后判断等关系,最终对肿瘤的防治起到重要的

指导作用。这方面典型的例子是伴 t(15;17)易位的急性早幼粒细胞白血病对全反式维 A 酸治疗有效，而伴 t(11;17)易位者无效。

(二) 细胞分子遗传学技术 在过去的 20 年中，常用的针对亚微观重组(微缺失或微重复在 30kB-5Mb)的分子遗传学检测技术包括荧光原位杂交等。这些临床上常规的技术，通常对外周血 T 淋巴细胞进行分析。但是，这些技术的局限性在于仅能针对目的片段进行检测。最近发展起来的微阵列为基础的比较基因组杂交(array CGH)可以进行全基因组的非平衡检测，分辨率取决于以阵列排列的探针的数量、大小和间距。最初的 array CGH 采用较大的基因组克隆作为探针，如 BACs 和 PACs(细菌或 P1 的人工合成染色体)。最近，已经被寡核苷酸所取代。寡核苷酸可以数以百万的整合在一张芯片之上，并且也可以用于 SNP 芯片。SNP 芯片与 array CGH 相比，还可以提供到单亲二倍体的数据。针对基因组不平衡的检测，还有在定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction，PCR)基础上的连接依赖多重探针扩增技术(multiple ligation-dependent probe amplification，MLPA)。MLPA 是一种经济、简便、快速和敏感的针对目的区域检测拷贝数水平的工具。

参考文献

1. Lee Goldman, Andrew I, Schafer. Goldman ' s cecil medicine. 24th ed. Saunders Company, 2011, 84-213.

2. Mefford HC, Batshaw ML, Hoffman EP. Genomics, Intellectual Disability, and Autism. N Engl J Med, 2012, 366: 733-743.

3. Guttmacher AE, McGuire AL, Ponder B, et al. Personalized genomic information: preparing for the future of genetic medicine. Nat Rev Gen, 2010, 11: 161-165.

4. Dietz HC. New therapeutic approaches to Mendelian disorders. N Engl J Med, 2010, 363: 852-863.

5. Ginsburg GS, Willard HF. Genomic and Personalized Medicine. 2th ed. Philadelphia: Elsevier, 2011.

6. A comprehensive work on the discovery, translational, clinical, and policy research and evidence to guide molecular information and technologies from bench to bedside.

第六章 遗传咨询

罗飞宏 顾静安

为阻止优生学的泛滥，第二次世界大战后 Sheldon Reed 建立了遗传咨询(genetic counseling)，遗传咨询含义随着时代的不同和技术的进步而逐渐得到拓展。根据美国国家遗传咨询协会(the national society of genetic counselors，NSGC)的最新定义：遗传咨询是一个帮助患者了解和适应遗传因素在疾病发展中的作用并在医疗、心理和家庭关系上妥善处理的一个过程。这一过程包括：①了解家族史和疾病史，判断疾病发生和再发的风险，②给予遗传、病因检测、处理、预防、对策、研究方面的教育，③帮助患者就目前状况和风险选择对策进行处理。

【遗传咨询对象】

1. 遗传病患者及高危者。

2. 生育年龄，母亲>35 岁；父亲>50 岁。

3. 夫妇近亲结婚或上代家系中有近亲婚配史，要求生育指导。

4. 有遗传病家族史或遗传筛查阳性者或明确为携带者。

5. 有染色体病或其他遗传性疾病高危生育史，包括：①过去生育过染色体异常小儿；②父母一方为染色体平衡易位携带者；③同胞或二级亲属中有染色体异常患者；④过去生育过特定遗传代谢性疾病遗传病小儿。

6. 产前诊断发现有异常 ①母血清下列指标异常：甲胎蛋白，非结合型雌三醇，绒毛膜促性腺激素，妊娠相关蛋白 A；②孕早期超声检测胎儿颈部皮肤厚度增加。

7. 有原因不明的不孕不育、流产史、死胎史及新生儿死亡史的夫妇需要了解遗传性疾病可能性的。

8. 高危因素接触或暴露史 辐射、射线、重金属、化学试剂接触史，孕早期病毒感染、特殊用药史。

9. 原发和原因不明的继发性闭经。

10. 肿瘤或家族性肿瘤易感史。

11. 家族成员存在病因不明的疾病需要排除遗传可

能者。

【遗传咨询前的准备】

1. 尽可能获取与疾病相关的各类直接或间接资料　包括肢体、面容异常、生长发育情况、慢性疾病、精神心理疾病、性发育特征、肿瘤等临床资料，采集详细的家族史并绘制家系图，列出包括患者的3～4级亲属在内亲属（包括流产、死产和死亡者）的性别、年龄和健康状况。

2. 从医院病史中收集有关患者（某些情况下，包括家庭其他成员）的资料。

3. 编制产前、妊娠和分娩史。

4. 复习和查找有关该疾患的最新医学、实验室和遗传学资料。

5. 患者的体检资料　包括照片和体格检查、人体测量等，必要时收集家庭中非患者的体检资料。

6. 尽可能确立或证实诊断。

7. 建立获得最新信息的渠道　关于致病基因简述、基因检测、基因相关的临床表现等资料均可以在美国NIH网站（www. ncbi. nlm. nih. gov）上下载，其他的一些网站如基因的最新综述信息（gene review），检测中心的名单（gene tests），全国范围内遗传检测专业机构的联系方式（gene clinics）也可较方便地查询。患者教育的资料可以查询某些具有社会性质、由非医务人员组成的支持组织所建立的网站，如遗传病之家的网站（http://ghr. nlm. nij. gov）。如果当地遗传病相关的公益组织，则遗传咨询的内容中应包括向咨询对象提供有关这些组织的信息和联系方式。

【遗传咨询的内容】

1. 确切的诊断　如果先证者遗传病的诊断确切，应与家属讨论并提供书面内容。如果该疾病有众多类型，尚未能进行确切分型或患者的诊断系临床诊断而缺乏实验室检查的证实资料，应让家属知道目前这方面的局限，有待以后的研究得出更确切的结果。估算再发风险率取决于正确的诊断，众多多发性先天畸形常不能得出特异性的诊断；应与咨询对象一起讨论鉴别诊断的内容，并告知根据经验作出的判断。

2. 咨询目标疾患的自然病程经过、临床结果（包括最好和最坏的结果）和治疗，包括转科治疗（如Turner综合征需由内分泌科医师进行治疗）；家庭成员的心理调整需要具体的干预。

3. 咨询目标疾患的遗传学知识和再发风险。这对整个家庭都很重要，因为每一个家庭成员都面临生育选择。有关该疾患的遗传可用图解方式（例如染色体的图解）为家庭的各成员提供正确的发病风险和再发风险，包括未患该遗传病的堂、表兄弟姐妹，阿姨，姨妈，舅母，伯母和姑妈等。如果无法得出确切的诊断，就必须使用经验再发风险。应让各个家庭成员知道各种可供的选择，向他们提供有关各种选择的必要信息，让咨询对象对诸如妊娠、领养、人工授精、产前诊断、筛查、携带者检测和终止妊娠等作出知情选择。

4. 产前诊断。

5. 应鼓励家属与咨询者保持随访联系，以获得有关知识的最新信息：①解答进一步提出的问题；②进行必要的家系调查以检出其他遗传携带者和高危者，特别是常染色体显性遗传和X-连锁遗传病家系；③早期发现能够治疗的遗传病的症状前期家庭成员，有助于及早治疗和预防，例如肝豆状核变性和多发性结肠息肉病（多于成年后发生恶变）。

遗传咨询一般为非指令性，咨询人员（医师、遗传咨询师、护士、医学遗传医师）应使用病家能懂的医学术语把疾病的再发风险告知咨询对象，并列出可供选择的内容，由其根据具体情况决定婚育问题。如果由遗传咨询工作者为患者作出结婚或生育的决定，并直接告知咨询对象，即是指令性遗传咨询。我国由卫生部和民政部颁布的《婚姻保健常规》对一些遗传病的婚育问题作出明确规定。咨询工作者可据此对婚育问题作出决定。

【遗传咨询的方法与步骤】

1. 确定诊断　为遗传咨询的第一步，也是最基本的一个步骤。只有明确了诊断才能了解病因、治疗方法、遗传方式和预后，并估算出再发风险。在获取诊断的过程中应特别注意家族史、遗传异质性和对家庭成员的检查。随着串联质谱、气相色谱-质谱、比较基因组杂交、DNA二代测序等新型技术的不断出现，遗传性疾病的发现数量呈现指数式的快速增长，迄今为止，与人类疾病有关的基因在数据库中有详细描述的已经超过13 800种，其中表型明确、致病基因清楚的疾病已经超过3400种。许多过去表型复杂、交叉、临床难以准确分型的疾病，通过综合检测手段，已经可以得到确诊，如线粒体遗传病的诊断步骤可参考图3-6-1。

2. 分析遗传方式　多数遗传病的遗传方式是已知的，故确定了诊断便知其遗传方式。但不少常见的遗传病具有遗传异质性（即不同的基因型或遗传方式可导致极相似或相同的临床表现和表型模型），需要通过家系调查以分析遗传方式。

在分析遗传方式时应特别注意遗传异质性的问题。例如肌营养不良症可有AR遗传和X-连锁遗传等诸多类型；即使是XR遗传性肌营养不良症也有Becker型和Duchenne型两种预后差别很大的病型。

3. 推算子女的再发风险率　遗传方式不同的疾患，其子代的再发风险率具有各自独特的规律。因此确立了诊断，并了解了遗传方式后便可估算出再发风险率。

4. 婚姻与生育指导　根据子代再发风险率，是否致

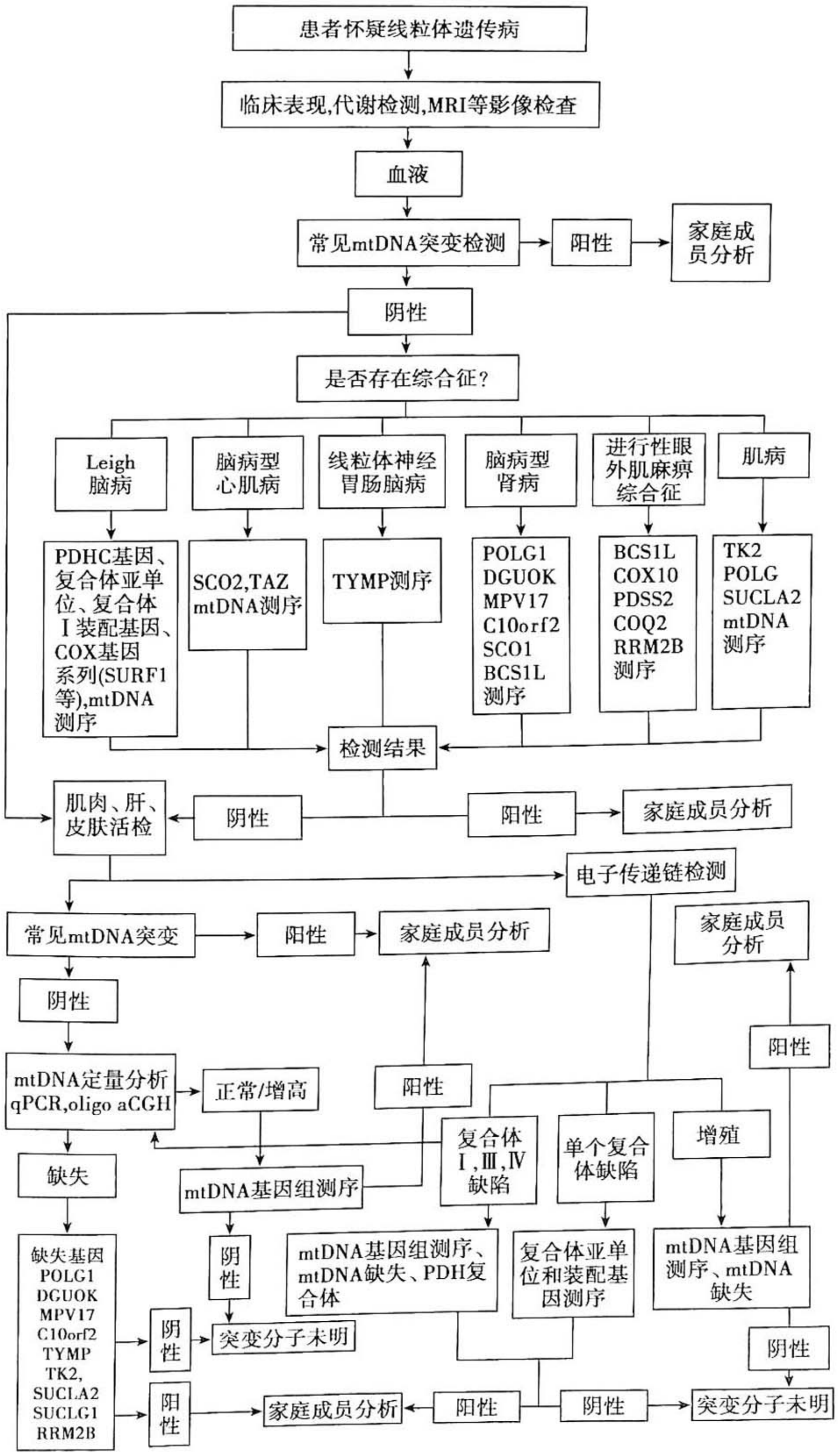


图 3-6-1　线粒体遗传病的诊断步骤

残、致死和能否治疗,从而作出以下决策:①可以结婚和生育;②避孕或绝育;③对结婚和生育需慎重考虑;④可以结婚并怀孕,但需产前诊断进行预防;⑤领养子女;⑥胚胎移植。

【估算再发风险率】

遗传咨询的核心是确定再发风险率,这也是接受咨询者最关心的问题之一。遗传学和基因组方面的进展使医师已能确认遗传高风险者,并能提出恰当的评估和有助于遗传病的检测、预防和治疗的意见。遗传高风险者存在具体的遗传因素,使这些高危者发生某些遗传病的风险增加。这些遗传因素包括遗传突变(导致单基因病),平衡染色体重排。医师的任务是及时诊断出有这些风险者,并让他们作出知情选择。由于缺乏设计合理的前瞻性对照研究,故

当今的决策系基于临床观察和专家意见。现已开展了预防性治疗这一概念。遗传风险的信息有助于进行生育决策，从而使生育健康子代的机会增加，使医师能确认导致疾病易患的遗传突变，平衡染色体重排和基因型。当今这种确认主要依据人种背景、疾病史、家族史和临床观察及专家判断。对高危因素的细分常需要进行遗传测试。

遗传测试是指对某具体基因、基因产物或其功能、其他DNA或染色体进行分析以检测或排除某种与某遗传病有关联的变化。这些测试是否有益，与测试的特征、测试对象和时间以及对测试结果的解释有关联。测试的效度取决于其灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值。遗传测试能：①证实根据临床症状和体征所提示的某遗传病诊断；②评估出现症状前得出的诊断是否提示风险增加；③鉴定会导致子代某遗传病发病风险增加的杂合体。

选择何种遗传测试取决于目标疾患的分子病理学和遗传异质性。对于某些单个基因突变所导致的疾患常采用基于DNA的检测，包括DNA单倍型连锁分析，多聚酶联反应(PCR)和DNA测序分析。对于个别疾患有数百种不同的突变或每一受累家庭的突变均不相同，就无法使用基于DNA的检测方法，可使用基于蛋白质的方法，诸如酶学测定和蛋白质截断法(protein truncation study)。基于芯片技术(microchip assay)的比较基因组杂交技术在临床上已经可用于染色体微缺失、表型复杂遗传病的检测，全基因组测序技术也愈加成熟，将会给遗传基因仍不明确疾病的检测带来革命性的变化，但目前价格仍很昂贵，主要用于科研发现罕见疾病的易感突变基因。遗传位点的异质性(即不同的基因突变导致相似的临床表现)是选择遗传测试时必须考虑的。

对于具体的突变及其频率已经知道的人群，遗传测试的正确性和预测值高。对全部突变均由几种突变构成的人群，用基于DNA的遗传测试法检测基因携带者的准确率可高达90%～95%。

遗传测试对临床结果的预测价值取决于该基因型与表型之间的相关程度。不同的遗传病这种相关程度并不相同。儿童期起病的众多单基因病的基因型和表型之间的相关性高。

决定使用遗传测试时必须对该测试有切合实际的预期，必要时需要对家族的其他成员进行该测试。某特定遗传突变的纯合体和杂合体与临床结果之间有强相关者，该测试对治疗的指导价值大。对有多名患者的家系，遗传测试有助于检出高危者。某些情况下需进行对整个人群的测试，即遗传病筛查。自1962年开始进行的新生儿苯丙酮尿症筛查以来，随着串联质谱技术的推出目前已能实现30余种遗传性疾病的新生儿筛查。新生儿筛查获得的成就为开展成年起病遗传病的筛查打下了基础。

估算再发风险率时详细询问家族史至关重要。例如近亲中有神经管缺陷者，使本无产前诊断指征者需行羊水检查或母血甲胎蛋白测定。再如接受咨询者如有同胞或父母患胰岛素不依赖性糖尿病、高血压、早年发病的冠状动脉病、精神分裂症等便提示该接受咨询者属于高危状态。

1. 常染色体显性遗传病　由于产前诊断可诊断出各种染色体病，因此产前诊断是预测胎儿是否发病的可靠方法。在一般情况下，常染色体显性遗传(AD)病者的子女和同胞的再发风险率均为50%，没有患病的子女其后代通常不发病。但如果该AD病的外显率不全，则再发风险率应为50乘以外显率。例如Marfan综合征(AD遗传)的外显率为70%(即100名有该基因突变者中有临床表现者为70名)，则其再发风险率为50%×70%＝35%。另一些迟发型AD病，例如遗传性舞蹈病，在检查时未发现其子女发病并不说明这些子女以后不会发病，也不表明他们不带有致病基因。此外，在一个世代正常的家系中突然新出现一名AD患者很可能属新的突变，其子代再发风险率为50%，但其同胞的再发风险率并不高于普通人群中该病的发病率。应查找文献中有关该病的新突变频率。因为新突变者家系中再发风险率并不增加，仅子代的再发风险高。

2. 常染色体隐性遗传病　2个杂合型常染色体隐性遗传病携带者婚配，子代25%发病。患者与正常纯合体结婚，子女均为杂合体，不会发生患者。患者与杂合体婚配，子代再发风险率为50%。但在实际生活中，由于杂合体多无临床症状，难与正常人区别，故估算AR病的再发风险时，如果该病在人群中杂合体频率高则应参考杂合体频率予以咨询。例如AR遗传的高度近视发病率为1%，人群杂合体频率为18%，故高度近视者与表型正常者结婚实际上有18%的机会是与杂合体婚配，这时其子代的再发风险率不是0%而是50%×18%＝9%。

3. X-连锁隐性遗传　女性杂合体是致病基因的主要来源，其遗传规律及子代再发情况见表3-6-1。临床上X-连锁隐性遗传病传代的规律通常为女性杂合体携带者与正常男性结婚，其儿子50%发病，女儿则不发病，但50%为杂合体携带者。因此：①如果父母的表型正常，育男性患者后再出生的儿子有50%发病风险，而女儿则不发病；②男性患者(一般较轻)与正常女性结婚后的子代不发病(但女儿均为杂合体携带者)，外孙的再发风险率为50%。

4. X-连锁显性遗传病　女性患者的儿子和女儿均有50%机会发病。男性患者仅女儿会发病，儿子均免。

单基因病的遗传咨询有时须应用Bayes理论进行计算，以更精确估算出再发风险率。例如遗传性舞蹈病有各种起病年龄。如果某男性的父亲为患者，则其有50%机会通过遗传得到该显性性状。然而此人不出现症状的时间越久，其未得到致病基因的可能越大。如果某女性有50%可能从其血友病携带者的母亲遗传得到致病基因，这种可能性随着其生育正常儿子数目的递增而减少。这些情况的再发风险率应使用Bayes公式估算。

5. 多因子病的再发风险率 遗传规律不符合门德尔传递规律者有可能为多因子病，尤其是发病率高的常见病（1‰左右）。表3-6-2示18种常见多因子遗传病的再发风险率，可供临床咨询时参考。

表3-6-1 X-连锁隐性遗传的传代规律

父	母	儿子	女儿
患者(a)	正常纯合体(AA)	正常人(A)	杂合体(Aa)
患者(a)	杂合体(Aa)	50%患者(a)	50%病理纯合体(aa)
患者(a)	病理纯合体(aa)	患者(a)	病理纯合体(aa)
正常人(A)	病理纯合体(aa)	患者(a)	杂合体(Aa)
正常人(A)	杂合体(Aa)	50%正常人(A)	50%正常纯合体(AA)

表3-6-2 主要多因子病遗传咨询表(表内数字为再发风险率)

多因子病	父母之一为患者生育第一胎的风险率(%)	父母正常，已有过一名患病子女的风险率(%)	父母之一为患者，并已有一名患病子女的风险率(%)
无脑儿(低发地区)	2	2	6
脊柱裂	6	5	15
唇裂±腭裂	3	3	10
单纯腭裂	2	2	7
先天性马蹄内翻足	1	1	5
房间隔缺损，室间隔缺损	2～4	2～5	10～15
先天性髋关节脱位	4	4	10
先天性幽门狭窄 男	4	2	13
女	17	10	38
精神分裂症	3～5	3～5	10(双亲均患病者子代再发风险率为20～30)
躁狂忧郁症	3	3	双亲均患病的子代再发风险率为38
原发性癫痫	5	5	10
共转性外斜	4	4	11
冠状动脉心脏病	8	7	18
原发性闭角型青光眼	6	5	13
糖尿病(2型)	2	2	5
支气管哮喘	6	5	14
原发性高血压	16	12	27

多因子遗传病的再发风险率计算与遗传咨询，过去只能应用经验法，近年来，由于阈值理论模式、Falconer公式与Smith公式的建立，以及计算机的应用，可进行精确计算。近年来国内进行了大量调查，并设计了相应遗传咨询程序。根据调查结果，预定假设的各种可能，预先算出各种情况下的发病几率，制订了一些疾病的遗传咨询表(可参阅有关专著)，供临床和优生工作者参考。

6. 染色体病的遗传咨询 随着细胞遗传学技术的发展，各种细微的易位、缺失、倒位均得到鉴别，使得对染色体异常的遗传咨询较过去更为精确，特别是通过遗传获得的易位。但对散发性的缺失和易位，非2倍体性染色体异常的遗传咨询仍主要依据经验再发风险率。

产前诊断是获取染色体病遗传咨询资料的重要手段。染色体病应用产前诊断方法者适用于：①母育龄＞35岁；

②父或母为平衡易位染色体携带者；③孕母血甲胎蛋白、绒毛膜促性腺激素和非结合型雌三醇值异常；④过去有生育染色体三体史或流产儿为21-三体者。

除双亲为常染色体三体性的嵌合体和有额外的性染色体(包括嵌合体)者外，多数染色体异常，包括许多平衡或不平衡易位、缺失、部分重复和环状染色体都可为新突变。

染色体病的同胞再发风险率主要取决于其父母的染色体核型。如果父母的核型均正常，则其染色体数量异常子女的同胞再发风险率稍高于或并不高于一般人群中的发病率。如果父母之一为平衡易位携带者，则子女的再发风险率明显增加，以21-三体综合征14/21易位型为例，其理论子代再发风险率为1/6。严重染色体病患者不宜生育，其子代再发风险率难以预测。21-三体综合征的女性患者如能生育，其子代再发风险率约为1/3。但由于配子形成的实际分离常不是随机的，故再发风险率与理论值尚有出入。

7. 出生缺陷的遗传咨询　首先应鉴别该出生缺陷为畸形、变形还是中断。对于变形和中断应寻找可能的致畸因子和机械性因素，并判断下次妊娠时这些因素是否可能存在。畸形的再发风险取决于该畸形属综合征性还是非综合征性。可参照表3-6-3。

表3-6-3　出生缺陷的再发风险情况

畸形综合征	家族史阳性	致畸因子阳性	再发风险和预防
			(一) 非综合征性，无家族史的出生缺陷
(−)	(−)	(−)	1. 再发风险率可能低于1%～8%
(−)	(−)	(+)	2. 孕期有药物，化学品接触史。如致畸原已确定，则再发风险率不肯定。下次妊娠时应尽可能避免该致畸因子
			(二) 综合征性，无家族史的出生缺陷
(+)	(−)	(−)	1. 除已知综合征外，应进行染色体核型分析
(+)	(−)	(+)	2. 不论孕期有无致畸原接触史，均按上条咨询
			(三) 非综合征性，有家族史的出生缺陷
(−)	(+)	(−)	1. 如果家系中患者数不少于2名，再发风险为10%～30%，取决于家族成员患病人数，亲缘关系的近远和畸形的性质(Ⅰ级亲属中有2名患者，再发风险为5%～15%，2例以上者再发风险为30%)
(−)	(+)	(−)	2. 致畸因子较少引起一家数例发病
			(四) 家族性出生缺陷
(+)	(+)	(−)	1. 由单基因突变或染色体异常所致出生缺陷的再发风险率取决于该单基因病或染色体病的再发风险率
			2. 一家多人均接触致畸原，可使致畸原引起的综合征具有家族性的假象，应予以注意

【产前诊断】

产前诊断又称宫内诊断或出生前诊断，是指在胎儿出生前用各种方法了解胎儿在宫内的情况，从而，对某些先天性、遗传性疾病作出诊断。产前诊断是近代医学科学的一项重大进展，尤其是近年来随着影像学、细胞遗传学、生物化学和分子生物学等技术的不断发展，使产前诊断的方法和范围不断扩大，诊断的准确性也在不断提高。

1. 产前诊断的对象

(1) 夫妇之一有染色体畸变或夫妇核型正常，但曾生育过染色体病患儿的孕妇。

(2) 夫妇之一有开放性神经管畸形或生育过这种畸形儿的孕妇。

(3) 夫妇之一有先天性代谢缺陷或生育过这种患儿的孕妇。

(4) 疑为遗传病基因携带者的孕妇。

(5) 有习惯流产史的孕妇。

(6) 羊水过多的孕妇。

(7) 夫妇之一有致畸因素接触史的孕妇。

(8) 35岁以上高龄孕妇。

(9) 具有遗传病家族史又系近亲婚配的孕妇等。

2. 主要从四个方面来检测胎儿是否患有先天性遗传病

(1) 表现型观察：可用超声波、X线、磁共振、胎儿镜等检查观察胎儿在子宫内是否发育畸形，如产前超声检测心脏发育畸形等。

(2) 染色体检查：染色体是基因的载体，用羊水、绒毛细胞或胎儿血细胞培养，进行染色体核型分析，能检出各种染色体异常疾病及脆性X染色体综合征等。

(3) 基因产物分析：用羊水、羊水细胞、绒毛细胞或血液等进行蛋白质、酶和代谢产物的分析，可检测出某些先天性代谢病、血红蛋白分子病及神经管缺陷等。

(4) 基因检测：用DNA分子杂交、限制性内切酶和DNA测序等DNA重组技术检测DNA。目前主要应用于

珠蛋白生成障碍性贫血、镰状细胞贫血及其他单基因遗传病的诊断。

3. 产前诊断的取材应用 产前诊断各种方法的取材应用一般以对母体能否出现损伤为依据，可分为有创伤性和无创伤性两大类。

(1) 绒毛穿刺术：于妊娠8～12周，经宫颈取绒毛细胞5～20mg，可进行直接分析或培养后分析。主要应用于染色体核型分析或酶活性测定。也可利用DNA重组技术测定各种单基因病。

(2) 羊水穿刺术：最佳时间在孕16～20周进行。因为此时羊水量多，进针容易，不伤胎儿，羊水中活力细胞较多，易于培养。一般抽取羊水约15～20ml，培养9～12天可进行中期染色体分析，诊断染色体病。利用培养后的羊水细胞进行酶分析，可检测各种先天性代谢病。

(3) 胎儿镜：于妊娠17～21周进行，既可用于观察胎盘、脐带和胎儿的正常结构，也可观察胎儿的体表畸形（如唇腭裂、无脑儿等）。

(4) 胎儿组织采样：可在妊娠各期进行，主要有胎儿镜、胎盘穿刺术、胎心穿刺术、脐带穿刺术和肝内静脉穿刺术等。可用于快速核型分析、单基因病诊断、IUGR检测等。

(5) 超声诊断：利用超声技术妊娠早期可观察胎儿肢芽、腹部、颅脑及心脏的结构；中期可发现各种发育畸形。

(6) 羊X线检查：妊娠16周后，胎儿四肢的长骨、短骨和肋骨等已经骨化，可通过X线诊断畸形。

(7) 磁共振检查：主要应用于妊娠后期的胎儿检查，如胎儿的心、肝、肾、肺等脏器组织，均可得到高分辨的显像结果。

(8) 孕妇血清生化指标分析：孕妇血清中甲胎蛋白(MSAFP)浓度明显升高，有可能胎儿出现神经管畸形或其他畸形。孕妇血清中促绒毛性腺激素(MSHCG)浓度明显升高，胎儿有可能出现部分染色体异常、多发性畸形及先天性心脏病等。孕妇血清中游离雌三醇($MSuE_3$)浓度明显下降时，胎儿有可能出现染色体异常疾病。

(9) 母血分离胚胎细胞：1997年Lo等通过煮沸法从母体血浆和血清中提取DNA，使用常规PCR扩增单拷贝序列DYS14，30例怀有男性胎儿的孕妇血浆标本中有80%能够检测出DYS14序列，30例怀有男性胎儿的孕妇血清标本中有70%能够检测出DYS14序列，随后也有多篇报道证实这项技术的可行性。但母血中所含胎儿细胞数量很低，相关的DNA富集技术还在研究完善中，距离临床产前疾病诊断还有一段距离。

【胚胎种植前遗传学诊断】

1. 胚胎种植前遗传学筛查(preimplantation genetic screening，PGS) PGS是胚胎移植到子宫前进行的遗传筛查检测，用以提高辅助生殖技术的成功率。受精卵经3天体外培养后，通过显微切割的方法从胚胎移除一个或两个卵裂球进行了遗传分析。遗传分析必须在短时间内完成，以确保培养第5天的胚胎可以移植或进行冻存以用于未来移植用。用于PGS的方法包括荧光原位杂交(FISH)，24对染色体的单核苷酸多态性(SNP)芯片分析，比较基因组杂交芯片分析。FISH可以分析较为有限数目的染色体，比较基因组杂交芯片和SNP芯片可以检测染色体拷贝数、拷贝数变异。SNP芯片还可以分析单亲二倍体、血缘关系，平衡易位。基因突变可以采用PCR的方法分析。对于孟德尔遗传病，上述方法对80%以上的胚胎可以作出遗传诊断。PGS在国外主要用于高龄母亲、反复种植失败、特发性复发性流产以及用于单个胚胎种植的成功率。因为胚胎卵裂存在较高比例的染色体嵌合体，因此FSIH的分析结果有可能出现混杂现象。极体检测分析可以发现卵细胞包括减数分裂错误在内的遗传缺陷，有可能改善妊娠结局。覆盖24对染色体的SNP芯片未来有可能取代FISH，因为芯片提供的遗传信息更为丰富，并增加PGS的临床应用价值。

2. 胚胎种植前遗传学诊断 1989年，英国的Handyside等首先应用PCR的方法完成了世界第一例胚胎种植前遗传学诊断(preimplantation genetic diagnosis，PGD)，随后PGD在辅助生育技术和临床优生学中得到了较广泛的应用和推广。PGD的遗传学分析方法与PGS相似，一般采用FISH的方法分析性染色体和特定常染色体的异常，或采用PCR的方法扩增某一特定DNA片段用于分析。第1和第2极体的检测分析可用于排除母系遗传病（如X-连锁和常染色显性遗传病），包括杜氏肌营养不良、色素失禁症、第2型神经纤维瘤病。目前国外PGD可以检测的疾病包括：

(1) 常染色显性疾病：遗传性慢性舞蹈病、肌强直性营养不良、B_1型进行性神经性腓骨肌萎缩。

(2) 常染色体隐性疾病：囊性纤维变性症、β-地中海贫血、镰状细胞贫血、1型脊髓性肌萎缩。

(3) 性染色体连锁疾病：血友病、脆性X染色体综合征、杜氏肌营养不良。也报道可检测的疾病种类达数十种。国外PGD总体上的误诊率低于1%，错误产生的原因主要为实验室的失误，如胚胎误种、污染、等位基因脱扣(allele dropout)、探针或引物错误、染色体嵌合等原因。

【遗传病咨询过程中应遵循的伦理原则】

伦理是遗传咨询过程中必须考虑的重要部分，与之相关的个人权利、家庭伦理、社会利益构成了遗传伦理的核心问题。遗传咨询过程中需考虑下述伦理基本原则：

1. 有利原则 所作的调查和为咨询者所作的检查，包括产前诊断、染色体检查和基因检测等，都应有利于咨询者个人、家庭或相关家族成员，遵循对患者有益无害的原则。

2. 公正原则 对于所有前来咨询的人，医师应做到一视同仁，公平对待，除了遵循一般医患之间的伦理原则外，还应特别关注咨询者的心理和心态，态度要亲切、语言要婉

转。不能有歧视性语言。

3. 尊重原则

（1）尊重咨询者的自主权：医师提供的意见是非指令性的、至于是否婚育、采取的措施和方法，如产前诊断、终止妊娠、绝育等，除了我国婚姻法和母婴保健法规定的以外，应由当事人自己决定。

（2）尊重咨询者的知情同意权：医师在要求患者及其家属进行遗传学检查时，应贯彻自愿及知情同意的原则，让其充分了解检查的目的和程序，可能的好处和风险，争取他们的主动配合，部分损伤性操作如产前诊断需签署同意书。

（3）尊重咨询者的隐私权和保密权：医师应与咨询者在专门的房间内单独谈话，咨询时，除必要的医护工作人员外，避免无关人员进入。任何检查诊断的结果，只向受检人报告并为受检人保密。

（4）谨慎原则：由于遗传病的特殊性，对再发风险的判定，除能作产前诊断的病种外，其余均为理论推算的概率。工作时必须严格谨慎，精益求精，力争鉴定结果准确无误。

【随访】

完成了遗传咨询的上述各步骤后应进行必要的随访：

1. 解答进一步提出的问题。

2. 进行必要的家系调查以检出其他遗传携带者和高危者，特别是 AD 和 X-连锁遗传病家系。

3. 早期发现能够治疗的遗传病的症状前期家庭成员，有助于及早治疗和预防，例如肝豆状核变性和多发性结肠息肉病（多于成年后发生恶变）。

参考文献

1. 孙树汉. 医学遗传学. 北京：科学技术出版社，2009.

2. 徐艳岩. 关于遗传咨询的伦理探讨. 中国医学伦理学，2003，16(5)：40-41.

3. Lee Goldman，Dennis Ausiello. Cecil Textbook of Medicine. 2th ed. Philadelphia：W B Saunders，2007.

4. John Fernandes，Jean-Marie Saudubray，Georges van den Berghe，et al. Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment. 4th ed. Germany：Spring Medizin Verlag，2006.

5. Janice G Edwards. Contemporary genetic counseling. Obstet Gynecol Clin N Am，2010，37：1-9.

6. Steven A Lietman. Preimplantation genetic diagnosis for hereditary endocrine disease. Endocr Pract，2011，17（Suppl 3）：28-32.

7. Bodurtha J. Genomics and perinatal care. N Engl J Med，2012，366(1)：64-73.

8. Anne M Traas. Genetic counseling in the era of molecular diagnostics. Theriogenology，2006，66：599-605.

9. Lee-Jun C Wong，Fernando Scaglia，Brett H Graham，et al. Current molecular diagnostic algorithm for mitochondrial disorders. Molecular Genetics and Metabolism，2010，100：111-117.

第四篇　疾病的免疫学基础

4

第一章　固有免疫与适应性免疫系统

熊思东　徐薇

公元前430年古希腊历史学家Thucydides传染上了流行于雅典的瘟疫，但侥幸痊愈。他发现曾在瘟疫流行中患过某种传染病而康复的人，不会再次感染这种疾病，称之为"免疫"。免疫(immunity)源于拉丁文immunis，原意是免除税赋和差役，引入医学领域则指免除瘟疫(传染病)。近代免疫学发源于200余年前英国医师Jenner发明的牛痘疫苗，该疫苗在人类历史上第一次成功预防并消灭了天花这一烈性传染病。而免疫学科的树立则只有百余年历史。免疫因其与疾病的直接关系，已成为当今生命科学和医学领域最为前沿和最有潜力的学科之一。"免疫"是机体通过区别"自己"和"非己"，对危险的非己物质(抗原)进行识别、应答和清除的生物学效应的总和。免疫在生理情况下维持了内环境稳定；而在病理情况下也可能导致对机体的损伤，产生自身免疫病等疾病。免疫应答(immune response)是多种免疫细胞、分子参与的清除异己或有害抗原的生物学反应，其中由细胞介导的称为细胞免疫应答(cellular immune response)，而由体液中可溶性分子介导的则称为体液免疫应答(humoral immune response)。免疫应答按照发生时相先后分为固有免疫(innate immunity)和适应性免疫(adaptive immunity)，固有免疫是适应性免疫的重要前提和基础。

第一节　免疫系统的组成及其功能

一、免疫系统的组成

免疫系统包括免疫器官、免疫细胞和免疫分子。免疫器官由中枢免疫器官和外周免疫器官组成。免疫器官含各类免疫细胞，如淋巴细胞(T、B淋巴细胞，自然杀伤细胞)、抗原呈递细胞(包括树突状细胞、单核吞噬细胞等)、粒细胞(包括中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞)及其他细胞(如肥大细胞等)。而免疫细胞的活化、效应及其调节则有赖于其膜表或分泌的免疫分子的参与，如免疫球蛋白、细胞因子和各类细胞膜分子(特异性抗原受体、CD分子、黏附分子、主要组织相容性分子)等。

免疫器官按其部位和功能不同，分为中枢免疫器官和外周免疫器官，两者通过血液循环及淋巴循环互为联通。

(一) 中枢免疫器官　中枢免疫器官(central immune organ)是免疫细胞发生、发育、分化、成熟的场所。哺乳类动物的中枢免疫器官包括骨髓和胸腺，鸟类腔上囊(法氏囊)的功能相当于骨髓。

1. 骨髓(bone marrow)　是所有免疫细胞的起源-多能造血干细胞的生长场所，骨髓微环境(微血管系统、末梢神经、网状细胞、基质细胞及其表面分子和所分泌的细胞因子)是介导造血干细胞黏附、分化发育、参与淋巴细胞迁移和成熟的必需条件。人类T、B细胞均在骨髓中发育，T细胞前体离开骨髓到胸腺中继续发育成熟，而B细胞留在骨髓继续成熟。B细胞前体经由原B(pro-B)细胞、前B(pre-B)细胞、未成熟B细胞发育为成熟B细胞。未成熟B细胞若遭遇自身抗原，则发生凋亡或无能，此为B细胞的阴性选择，从而使成熟B细胞对自身抗原耐受，获得识别自我与非己的能力。成熟B细胞表面表达mIgM和mIgD，由骨髓迁移至外周免疫器官，定居于淋巴结和脾脏的淋巴滤泡区。

2. 胸腺(thymus)　是T细胞发育成熟的场所。新生儿期胸腺重量约15～20g；青春期增大至30～40g，其后随年龄增长而逐渐萎缩；老年期胸腺大部分被脂肪组织取代。来自骨髓的前T(pre-T)细胞进入胸腺后称胸腺细胞(thymocyte)。在胸腺微环境下，T细胞的表面分子由双阴性

(CD4⁻、CD8⁻)、双阳性(CD4⁺、CD8⁺)发育至单阳性(CD4⁺/CD8⁺),并依次经过阳性选择(与自身MHC发生适当结合的T细胞继续生存,无自身MHC限制性的T细胞则凋亡)和阴性选择(与MHC-自身抗原肽复合物呈高亲和力结合的T细胞发生凋亡,非自身反应性T细胞继续生存),最终发育为对自身抗原耐受的成熟T细胞,进入外周,定居于脾脏和淋巴结的T细胞区。

(二) 外周免疫器官 外周免疫器官(peripheral immune organ)主要包括脾脏、淋巴结和黏膜免疫系统,是成熟T、B细胞定居的场所,也是产生免疫应答的场所(图4-1-1)。

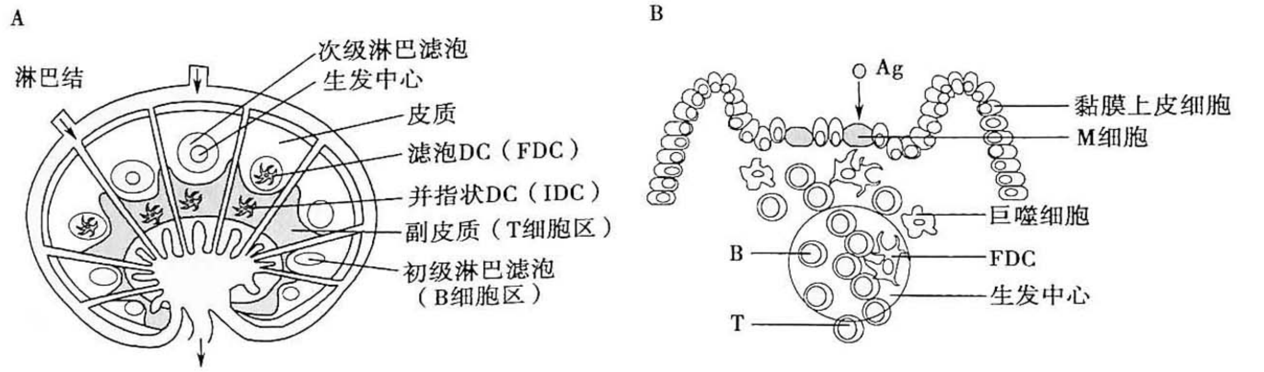


图4-1-1　外周免疫器官:淋巴结和黏膜相关淋巴组织(MALT)

A. 淋巴结由浅皮质区、深皮质区和髓质区组成,成熟B细胞定居于浅皮质区的淋巴滤泡内,T细胞定居于深皮质区　B. 派氏结的结构示意:由小肠上皮细胞中嵌合的M细胞、黏膜下T、B、巨噬细胞和DC组成,其中M细胞负责摄入和转运肠道来源抗原,转运给DC,再抗原提呈激活T细胞

1. 脾脏(spleen)　是人体最大的淋巴器官,是血液及淋巴细胞交换场所。分为白髓和红髓,白髓由淋巴组织构成,围绕动脉的首先是富含T细胞的动脉周围淋巴鞘,其外围是富含B细胞(滤泡B细胞)的淋巴滤泡,未受抗原刺激为初级滤泡,受抗原刺激后在滤泡内出现生发中心,称为次级滤泡。滤泡的外围则是边缘区。红髓分布于白髓周围,包括髓索和髓窦,含巨噬细胞和DC。

2. 淋巴结(lymph node)　淋巴结广泛分布于全身的淋巴通道上。淋巴结分为皮质和髓质两部分,靠近被膜下为浅皮质区,其中的初级淋巴滤泡(primary lymphoid follicle)是B细胞定居的场所,含静止的初始B细胞;接受抗原刺激后,滤泡内出现生发中心(germinal center,GC),称为次级淋巴滤泡(secondary lymphoid follicle),内含大量增殖分化的B淋巴母细胞,后者可转移至淋巴结中心髓质,分化为浆细胞并产生抗体。浅皮质区与髓质之间的深皮质区又称副皮质区(paracortex),是T细胞定居的场所,同时含DC。髓质区由髓索和髓窦组成。髓索内主要为B细胞和浆细胞,髓窦内富含巨噬细胞,有较强的滤过作用。

3. 黏膜相关淋巴组织(mucosal associated lymphoid tissue,MALT)　指分布于呼吸道、肠道及泌尿生殖道黏膜固有层和上皮细胞下散在的无被膜淋巴组织以及某些带有生发中心的集结淋巴组织,如扁桃体、小肠的派氏淋巴结(Peyer patche)、阑尾等,是诱导黏膜免疫如分泌型SIgA的场所。

二、免疫系统的功能

免疫系统具有三大功能(表4-1-1):

表4-1-1　免疫系统的三大功能

功　能	生理性	病理性
免疫防御	防御病原微生物感染	超敏反应,免疫缺陷
免疫监视	清除复制错误的细胞和突变细胞	细胞癌变,持续感染
免疫自稳	消除损伤或衰老细胞	自身免疫病

1. 免疫防御(immune defense)　即抗感染免疫,指机体可清除入侵的病原微生物(如细菌、病毒、真菌、支原体、衣原体和寄生虫等)及毒素,发挥免疫保护作用。免疫防御功能过低或缺如,可发生免疫缺陷病;但过强或持续时间过长,则可导致超敏反应等炎症损伤。

2. 免疫监视(immune surveillance)　指机体免疫系统可随时发现和清除由于各种因素而致的畸变、突变和癌变的自身组织细胞。免疫监视功能低下,可导致肿瘤的发生和持续性病毒感染。

3. 免疫自稳(immune homeostasis)　指免疫系统可清除体内衰老、凋亡的正常细胞,从而维持免疫细胞数量的恒定,免疫自稳机制若发生异常,可引起自身抗原的过量堆积,从而导致自身免疫病的发生。机体免疫系统存在复杂的调节网络,通过自身免疫耐受和免疫调节两种机制,实现免疫系统的相对稳定。当调节功能发生异常,则增高或降低的免疫效应反应可直接导致疾病发生。

第二节　固有免疫系统

免疫应答按照诱导时相的先后，分为固有免疫和适应性免疫。固有免疫(innate immunity)是生物体在长期种系进化过程中形成的在各物种中保守的一系列防御机制。固有免疫系统由组织屏障、固有免疫细胞和固有免疫分子组成。固有免疫在个体出生时即具备，具有遗传性，无抗原特异性，可在感染早期对入侵病原体迅速产生广泛应答，有效控制感染，成为抗感染的"第一道防线"；并通过抗原呈递诱导和调控适应性免疫应答。

一、固有免疫系统的主要组成

固有免疫由皮肤黏膜屏障、固有免疫细胞和固有免疫分子组成，在感染早期发挥非特异性病原体清除功能。

(一) 皮肤黏膜屏障　人体表面皮肤和呼吸道、肠道、生殖道内衬的黏膜共同构成皮肤黏膜屏障，成为抵御病原体入侵的第一道防线。分别发挥以下作用：

1. 皮肤黏膜物理屏障作用　由致密上皮细胞组成的皮肤和黏膜组织组成屏障，有效阻挡病原体入侵。呼吸道黏膜上皮细胞纤毛定向摆动及黏膜表面分泌液的冲洗作用，均有助于清除黏膜表面的病原体。

血脑屏障由软脑膜、脉络丛的脑毛细血管壁和星状胶质细胞形成的胶质膜所组成，结构致密，能阻挡血液中病原微生物及其他大分子进入脑组织，保护中枢神经系统。婴幼儿血脑屏障发育不完善，易发生中枢神经系统感染。血胎屏障由母体子宫内膜的基蜕膜和胎儿的绒毛膜滋养层细胞共同构成，可防止母体内病原微生物进入胎儿体内，保护胎儿免遭感染。妊娠早期(3个月内)血胎屏障发育尚未完善，孕妇若感染风疹病毒和巨细胞病毒等，可导致胎儿畸形或流产。

2. 皮肤和黏膜相关腺体分泌的抑菌肽和酶类的抑菌作用　如皮脂腺分泌的不饱和脂肪酸，汗腺分泌的乳酸，胃液中的胃酸，唾液、泪液、呼吸道、消化道和泌尿生殖道黏液中的溶菌酶、抗菌肽和乳铁蛋白，在皮肤黏膜局部形成抵御病原体的局部微环境。

3. 正常菌群抗感染作用　寄居在皮肤和黏膜表面的正常菌群，可通过与病原体竞争结合上皮细胞和营养物质，或通过分泌某些杀菌、抑菌物质，抵御病原体。例如：口腔唾液链球菌能产生 H_2O_2 杀伤白喉杆菌和脑膜炎球菌；肠道大肠埃希菌可产生细菌素抑制某些厌氧菌和 G^+ 菌。若不适当地大量和长期应用广谱抗生素，可破坏消化道正常菌群，导致耐药性金黄色葡萄球菌和白色念珠菌大量生长，引发葡萄球菌性肠炎和白色念珠菌性肠炎，以及炎症性肠病。

(二) 固有免疫分子　人体体液中天然预存有补体系统、防御素、细胞因子等抗感染效应的蛋白和分子。

1. 补体　是血清中一类不耐热的生物活性糖蛋白，经激活后发挥重要的抗病原体作用。感染早期，特异性抗体生成之前，细菌成分与补体成分C3或甘露糖结合凝集素(MBL)结合可激活旁路途径或MBL途径发挥溶菌效应。补体的若干活性片段如C3a、C5a具有趋化活性和促炎活性，C3b具调理吞噬活性。

2. 防御素　是重要的广谱性杀细菌、真菌、有包膜病毒的活性多肽。人类有α-防御素和β-防御素。中性粒细胞产生的β-防御素可抑制HIV病毒复制，还可刺激细菌产生自溶酶、产生致炎和趋化作用。

3. 细胞因子　是感染后免疫细胞和组织细胞分泌的致炎、抑制病原体、激活免疫细胞的功能广泛的小分子蛋白质。主要包括白细胞介素(IL)、干扰素(IFN)、肿瘤坏死因子(TNF)、趋化因子等。干扰素是重要的抗病毒固有免疫分子。IFN分α、β和γ三类。IFN-α和IFN-β又名Ⅰ型干扰素，由巨噬细胞等分泌，作用于邻近细胞，激活细胞合成RNaseL和蛋白激酶PKR，抑制病毒转录和复制，从而发挥强大的抗病毒功能；此外还可上调宿主细胞MHCⅠ类分子表达，促进抗原呈递。IFN-γ由活化T细胞产生，可激活巨噬细胞和NK细胞发挥抗肿瘤效应。感染局部的巨噬细胞及成纤维细胞等可分泌大量趋化因子，招募多种免疫细胞到达局部发挥抗感染免疫。IL-8趋化中性粒细胞移行至感染部位；MCP-1则趋化单核-巨噬细胞到达炎症部位。炎症细胞因子如TNF-α、IL-1和IL-6能直接刺激下丘脑体温调节中枢促使体温升高发热，抑制细菌繁殖。TNF-α激活血管内皮细胞，提高血管通透性，促进抗体、补体和免疫细胞经血管向感染部位聚集；但在病原体全身感染时，肝、脾内巨噬细胞产生大量TNF-α，导致全身性小血管扩张和血管通透性增加，可致休克、DIC、多器官衰竭而死亡。IL-12能激活NK细胞，IL-1可激活血管内皮细胞，增强白细胞黏附性。巨噬细胞释放的PG、LBT4、PAF和NO，肥大细胞释放的组胺、5-羟色胺等也参与炎症反应和非特异性杀菌。

(三) 固有免疫细胞　参与固有免疫的细胞有多种，包括吞噬细胞、γδT细胞、NK细胞、NK T细胞、B-1细胞、肥大细胞、DC等。

1. 吞噬细胞(phagocyte)　主要包括中性粒细胞(neutrophil)和巨噬细胞(macrophage)两类。中性粒细胞占血液白细胞总数的60%～70%，是白细胞中数量最多的一种。中性粒细胞又名多形核细胞，胞质中含溶酶体颗粒(含溶菌酶、胶原酶和胰蛋白酶等)和嗜苯胺蓝颗粒，具有很强的趋化和吞噬功能。中性粒细胞在几小时内迅速穿越血管内皮细胞进入局部病原体感染部位，发挥吞噬杀菌作用。其表面表达IgG Fc受体和补体C3b受体，可通过调理作用促进中性粒细胞的吞噬杀菌作用。

巨噬细胞来源于血液中的单核细胞（monocyte）。单核细胞黏附能力强，胞质富含溶酶体颗粒，具有强大吞噬、杀菌、清除凋亡细胞及其他异物的能力。单核细胞在血液中仅停留12～24小时，其进入不同组织成为形态和名称各异的巨噬细胞，如表皮朗格汉斯细胞；肝脏库普弗细胞、脑部小胶质细胞、骨的破骨细胞、肺泡巨噬细胞等。在感染1～2小时内，在细菌LPS和TNF等作用下，血管内皮细胞表达E-选择素，吞噬细胞表达相应配体借此与血管内皮细胞黏附并滚动。感染6～12小时后，吞噬细胞借表面LFA-1等与血管内皮细胞ICAM-1等作用发生牢固黏附，最终穿越血管到达组织间隙。而后借趋化因子受体，被病原体或组织细胞表达的趋化因子浓度梯度趋引向感染灶定向移动。巨噬细胞借表面众多固有免疫模式识别受体（pattern recognition receptors，PRR）识别病原体共有的病原相关分子模式（pathogen associated molecular patterns，PAMP），进行固有免疫识别从而活化。活化吞噬细胞经受体介导等方式内化病原体成吞噬小体，后与溶酶体融合形成吞噬溶酶体，同时合成反应性氧中间物（ROI）和NO杀菌，并分泌炎症细胞因子如IL-12。

2. 自然杀伤细胞（natural killer，NK）　主要分布于外周血和脾脏。NK通过识别缺失或下调表达MHCⅠ类分子的病毒感染细胞或肿瘤细胞，进行非特异性杀伤，在机体早期抗肿瘤、抗病毒或胞内寄生菌感染免疫中起重要作用。NK细胞表面表达IgG Fc受体（FcγRⅢ），可通过特异性抗体经ADCC作用杀伤靶细胞。NK细胞经IL-12活化可分泌IFN-γ，从而激活巨噬细胞分泌更多IL-12，协同增强抗病毒抗胞内菌效应。

3. γδT细胞　占外周血T细胞的5%～10%，并分布于皮肤、肠道黏膜。其抗原识别谱窄，仅识别分枝杆菌等的热休克蛋白（HSP）、脂类抗原等。γδT具有杀伤功能，对皮肤黏膜表面抵抗胞内菌和病毒感染发挥第一道防线作用。

4. NK T细胞　是表达CD56（小鼠NK1.1）和TCR-CD3复合体的T细胞，主要分布于骨髓、肝和胸腺，绝大多数为$CD4^-CD8^-$双阴性，少数为$CD4^+$单阳性。NK T表面TCR表达水平低，且缺乏多样性，仅识别CD1分子所呈递的磷脂（phospholipid）和糖脂（glycolipid）类抗原，不受MHC限制。NKT经由抗原激活后，可分泌大量IFNg或IL-4，发挥重要的免疫调节功能。

5. B-1细胞　主要分布于胸腔、腹腔和肠壁固有层中，其BCR缺乏多样性，识别的抗原主要包括：①细菌多糖抗原，如脂多糖、肺炎球菌荚膜多糖和葡聚糖等；②变性自身抗原，如变性Ig和变性单链DNA，产生低亲和力IgM抗体，无免疫记忆。B-1细胞负责腹腔、胸腔等黏膜部位的早期固有免疫防御。

6. 树突状细胞（dendritic cell，DC）　是重要的专职抗原呈递细胞（APC），广泛分布于全身组织和脏器。如表皮的朗格汉斯细胞（Langerhans cell，LC）、器官结缔组织的间质树突状细胞（interstitial DC）、胸腺的并指树突状细胞（interdigitating cell，IDC）；外周免疫器官的滤泡树突状细胞（follicular dendritic cell，FDC）。DC的主要功能是摄取、加工处理和呈递抗原，从而启动适应性免疫应答。未成熟DC低表达MHCⅠ、Ⅱ类分子，其摄取、加工处理抗原能力强，而呈递抗原能力弱。成熟DC高表达MHC分子和共刺激分子（如B7），摄取、加工抗原能力弱，而呈递抗原、激活T细胞能力强。DC通过呈递MHC-肽复合物、表达细胞因子和共刺激分子影响T细胞活化，启动适应性免疫。

7. 其他固有免疫细胞

（1）肥大细胞（mast cell）：主要分布于皮肤、呼吸道、胃肠道黏膜下，在LPS作用下通过脱颗粒而释放炎性介质（组胺、白三烯、前列腺素D2等）和促炎细胞因子引发炎症，发挥抗感染、抗肿瘤作用。

（2）嗜碱性粒细胞（basophil）：可被趋化因子募集至局部炎症组织而发挥炎症作用。

（3）嗜酸性粒细胞（eosinophil）：具有趋化和一定的吞噬、杀菌能力，尤其在抗寄生虫免疫中具有重要作用。

二、固有免疫的分子识别

固有免疫的重要性正不断得到提升，固有免疫细胞如巨噬细胞等通过模式识别受体PRR，对于病原微生物所共有的、高度保守的病原相关分子模式（PAMP）进行泛特异性识别，从而激活信号通路分泌炎症细胞因子；参与固有免疫识别的PRR不具有多样性，在进化中保守，是简单生物到哺乳动物所共有的防御机制。

（一）病原体来源PAMPs　病原相关分子模式（pathogen associated molecular pattern，PAMP）是一类或一群特定病原微生物共有的高度保守的细胞壁、膜成分，如革兰阴性菌的脂多糖（LPS）、革兰阳性菌的胞壁成分磷壁酸（LTA）、细菌和真菌胞壁成分肽聚糖、细菌胞壁的糖蛋白和葡聚糖、细菌的鞭毛蛋白、细菌DNA如非甲基化CpG DNA和病毒RNA等。

（二）固有免疫识别受体PRR　模式识别受体（pattern-recognition receptors，PRR）表达于固有免疫细胞表面或胞质，可识别病原微生物PAMP。PRR与特异性抗原受体BCR或TCR不同，缺乏多样性，非克隆性表达于多种固有免疫细胞（巨噬细胞、DC）表面或胞质。PRR与PAMP识别的泛特异性是宿主固有免疫的分子基础。

PRR主要包括游离PRR和细胞PRR两大类。游离PRR包括血清五聚体蛋白（pentraxins）家族，如血清淀粉样P蛋白（SAP）、C反应蛋白（CRP）、甘露糖结合凝集素（MBL）、脂多糖结合蛋白（LBP）等，通过与血清病原体或其DNA结合后，再经免疫细胞受体识别后予以清除。细胞

PRR包括内吞型PRR、膜型PRR和胞质型PRR。内吞型PRR包括甘露糖受体、清道夫受体等，甘露糖受体识别并结合微生物细胞壁糖蛋白末端甘露糖和岩藻糖残基，介导巨噬细胞吞噬。

膜型PRR主要指Toll样受体（Toll-like receptor，TLR），人仅表达TLR1～TLR10，小鼠则表达TLR1～TLR13。其中，TLR1、TLR2、TLR4、TLR5、TLR6、TLR10、TLR11表达于细胞膜，介导胞外PAMPs识别；而TLR3、TLR7、TLR8、TLR9则表达于胞质内体膜上，介导胞质病原体识别。不同TLR识别的PAMP不尽相同，如TLR2识别革兰阳性菌的肽聚糖和磷壁酸、细菌脂蛋白、分枝杆菌细胞壁组分、酵母菌细胞壁等；TLR3识别病毒在感染周期中产生的双链RNA（dsRNA）；TLR7/8识别单链RNA（ssRNA）；TLR4是LPS的受体，还可识别磷壁酸（LTA）、热休克蛋白（HSP60）等配体；TLR5识别细菌鞭毛蛋白；TLR9识别病原体来源的非甲基化CpG序列及自身DNA；TLR10与TLR2联合识别细菌三酰基脂蛋白；TLR11可能识别弓形虫来源的profilin样蛋白；TLR12、TLR 13的配体尚不明确。

胞质型PRR包括RIG-Ⅰ样受体（RLR）和NOD样受体（NLR）等，其中RLR主要负责对胞质内病毒来源的RNA进行识别，如RIG-Ⅰ识别短dsRNA和5′磷酸化RNA，MDA5识别长dsRNA，并激活下游通路产生Ⅰ型IFN；NLR主要负责识别胞质病原体来源的小分子及其他危险信号，如NOD2识别细菌来源的胞壁酰二肽（MDP），激活炎症反应（图4-1-2）。

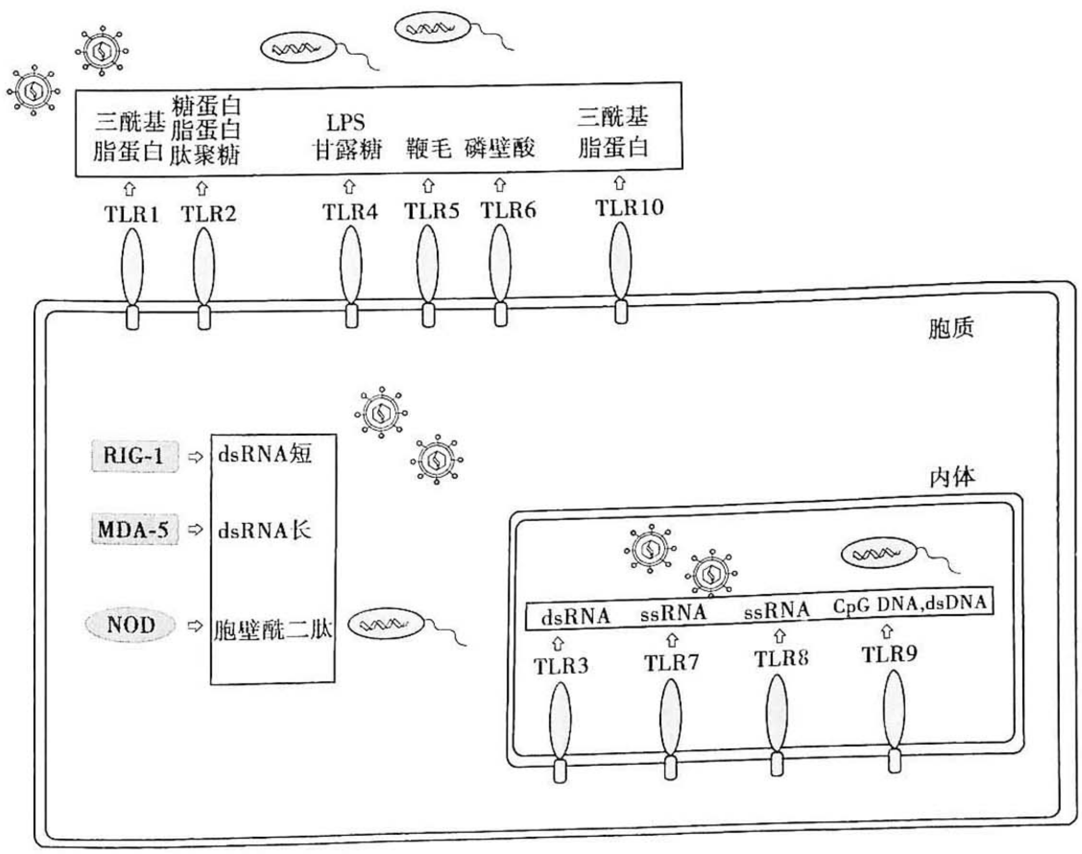


图4-1-2　固有免疫受体PRR对PAMP的识别

固有免疫PRR受体主要包括位于胞膜的TLR和位于胞质的游离PRR如RIG-1、MDA5、NOD等。其中，TLR1、2、4、5、6、10位于细胞膜表面，TLR3、7、8、9位于胞质内体膜表面。不同PRR分别识别不同病原体来源的PAMP

三、固有免疫应答

固有免疫应答发生于感染后的0～96小时，可分为以下三个阶段：

（一）即刻应答（0～4小时）　主要通过皮肤黏膜屏障、巨噬细胞及中性粒细胞的吞噬作用和机体天然存在的血清抗菌肽的杀菌、补体系统激活后的溶菌作用等发挥迅速的非特异性的清除病原体功能。

（二）早期固有免疫阶段（4～96小时）　感染局部的巨噬细胞通过PRRs识别病原体的共有成分PAMPs后，激活炎症细胞因子分泌，其中趋化因子MIP-1α等可有效募集血液巨噬细胞、中性粒细胞等至炎症部位，发挥局部清除病原体功能。B-1细胞受细菌脂多糖、荚膜多糖等刺激，产生以IgM为主的抗体。NK、γδT和NK T细胞则对某些病毒感染和胞内菌感染的细胞产生杀伤作用。

(三) 诱导适应性免疫阶段(96 小时前后)　活化的巨噬细胞和 DC 吞噬、处理病原体抗原成为抗原肽,并以 MHC-抗原肽复合物形式呈递于细胞表面,同时上调表达共刺激分子(如 B7 和 CD40 等),成为成熟巨噬细胞或 DC,同时向引流淋巴结移动,为启动适应性免疫应答创造充分条件。

四、固有免疫的特点和意义

固有免疫与适应性免疫最显著不同的特征是:固有免疫细胞不同于 T、B 细胞,不表达特异性抗原受体,通过进化保守的 PRRs 对病原体共有成分 PAMPs 进行泛特异性识别后,不经克隆扩增即可迅速产生免疫效应;不产生免疫记忆。固有免疫在感染早期担负着抵御病原体的第一道防线作用,同时通过抗原呈递辅助和启动随后诱导的适应性免疫,发挥重要的启动和调节意义。

1. 抗感染的第一道防线　固有免疫通过其屏障、固有免疫分子抗感染效应、固有免疫细胞吞噬杀病原体功能,并通过固有免疫激活合成炎症细胞因子效应,在感染早期和感染局部有效控制病原体的数量和规模,降低入血传播,是关键的抗感染免疫的第一道防线。当该功能发生缺失,机体由于早期病原体急剧感染而可能死亡。

2. 呈递病原体抗原,启动适应性免疫　巨噬细胞和 DC 通过 PRR 识别病原体 PAMP 后,可有效吞噬病原体并将其降解为抗原肽;同时上调其细胞表面 MHC 分子和共刺激分子表达,即显著增强其抗原呈递功能,同时活化成熟的 APC 移动至引流淋巴结,有效活化 T 细胞,是启动适应性免疫的必需前提。

3. 调节适应性免疫　固有免疫细胞通过呈递 MHC-肽复合物,上调 MHC 和共刺激分子表达,同时分泌促炎细胞因子如 IL-12、IFNγ 等,同时增强了 T 细胞激活所需的一信号(MHC-抗原肽信号)、二信号(共刺激信号)和三信号(细胞因子信号),因此增强了对特异性 T 细胞的活化强度和效率。同时,不同细胞因子直接影响 T 细胞免疫应答的 Th1/Th2/Th17 等偏向类型。如病毒感染激活 NK 细胞分泌 IFN-γ,IFN-γ 激活巨噬细胞分泌 IL-12,IL-12 和 IFN-γ 促进 Th0 分化为 Th1,促进细胞免疫应答,有效清除病毒感染。而病原体慢性感染可通过诱导巨噬细胞、DC 表面抑制性共刺激分子 PD-1,或通过 IL-4、IL-10,促进 Th2 或 Treg 应答,导致对病原体的免疫耐受;如巨噬细胞等分泌 IL-6、TGFβ、IL-23 等,则促进 Th17 应答,放大炎症效应,致组织损伤。因此,固有免疫分泌的炎症细胞因子格局直接影响了适应性免疫的启动及类型(图 4-1-3),从而影响了抗感染免疫应答的结局。

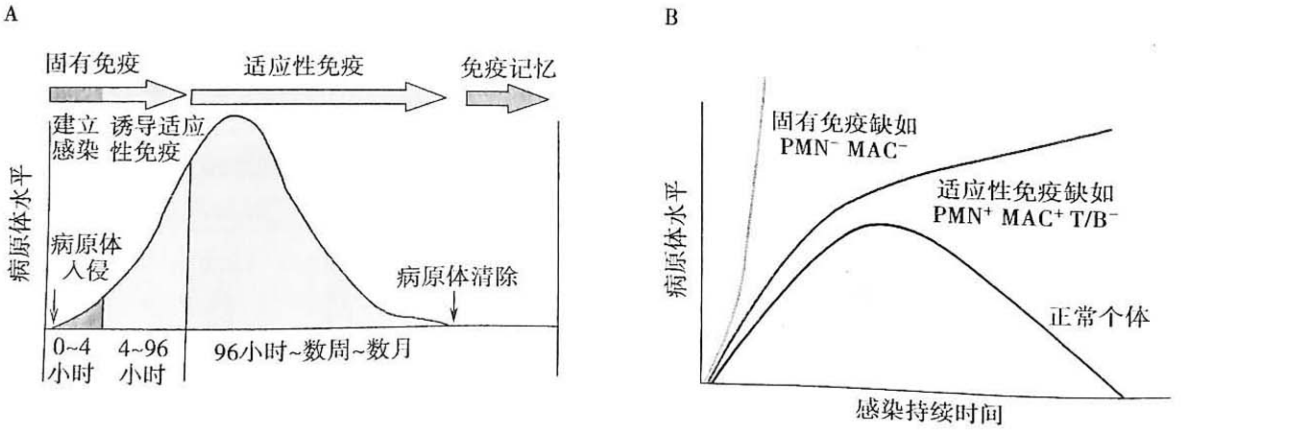


图 4-1-3　固有免疫与适应性免疫

A. 免疫应答按照发生时相先后分为固有免疫和适应性免疫:前者发生于感染的 0～96 小时内,含机体先天具备的抗感染屏障、固有免疫分子和固有免疫细胞初级抗感染作用,其中 DC 等抗原提呈作用直接启动了随后的适应性免疫。适应性免疫由 B 细胞和 T 细胞特异性识别抗原表位介导　B. 当适应性免疫如 T 细胞缺陷时可导致慢性感染;而当缺陷固有免疫分子或细胞如 NK 和补体系统等,机体可因早期病原体急剧感染而死亡

第三节　适应性免疫系统

适应性免疫(adaptive immunity)亦称特异性免疫,指机体接受抗原刺激后,体内抗原特异性淋巴细胞克隆识别抗原,发生活化、单克隆增殖、分化或失能、凋亡,进而发挥生物学效应的全过程。淋巴细胞对抗原的特异性识别能力由细胞表面特异性抗原受体 TCR、BCR 决定,TCR、BCR 由于基因重排机制而具备多样性,保证了对于万千抗原的反应能力。根据参与免疫应答和介导免疫效应的免疫细胞种类不同,适应性免疫应答分为 B 细胞介导的体液免疫(humoral immunity)和 T 细胞介导的细胞免疫(cellular immunity)。

一、适应性免疫系统的主要组成

适应性免疫主要由 T、B 细胞通过特异性识别抗原表位而介导。

（一）T 细胞（T lymphocyte） 在胸腺中发育成熟，介导细胞免疫应答，在 TD-Ag 诱导的体液免疫应答中亦发挥重要的辅助作用。T 细胞表面具有许多重要膜分子，参与 T 细胞识别抗原、活化、增殖、分化及效应功能的发挥。

1. TCR-CD3 复合物　T 细胞（抗原）受体（T cell receptor，TCR）以非共价键与 CD3 分子结合，形成 TCR-CD3 复合物（图 4-1-4）。CD3 分子具有五种肽链，形成 γε、δε 和 ζζ 二聚体，CD3 胞质区含有免疫受体酪氨酸活化基序（immunologic receptor tyrosine-based activation motif，ITAM），可转导 TCR 识别抗原所产生的活化信号。TCR 不能直接识别蛋白质抗原，只能识别 APC 呈递的 MHC-抗原肽复合物。T 细胞识别抗原具有自身 MHC 限制性。

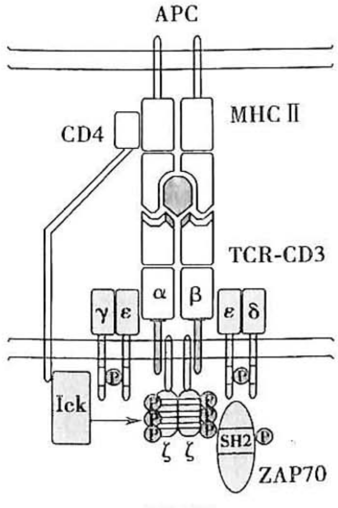


图 4-1-4　TCR-CD3 复合物

TCR 与 CD3 分子结合成 TCR-CD3 复合体。TCR 由两条糖蛋白以二硫键连接组成异二聚体。TCR 负责识别抗原多肽，而激活信号则由 CD3 分子传递至细胞内。CD4 为 TCR 激活的共受体

2. CD4 和 CD8　成熟 T 细胞只能表达 CD4 或 CD8 分子，即 $CD4^+$ T 细胞或 $CD8^+$ T 细胞。CD4 和 CD8 分子分别与 MHC Ⅱ 类和 Ⅰ 类分子作用，增强 T 细胞和 APC 或靶细胞间相互作用，并参与 T 细胞活化信号的转导。所以，CD4 和 CD8 又称为 T 细胞的辅助受体（coreceptor）。

3. 协同刺激分子（co-stimulatory molecule）　初始 T 细胞的完全活化需要二信号。第一信号由 TCR 识别 MHC-抗原肽复合物产生，经 CD3 分子转导至胞内。第二信号（协同刺激信号）由 APC 与 T 细胞表面的协同刺激分子对相互作用而传导。CD28 表达于 90% $CD4^+$ T 和 50% $CD8^+$ T 细胞，与 APC 表面 B7 相互作用，在 T 细胞激活早期发挥关键作用。活化 T 细胞表达 CD28 的同源蛋白 CTLA-4，与 B7 分子的亲和力显著高于 CD28，在 T 细胞活化后期与 CD28 竞争结合 B7，产生抑制性信号，终止 T 细胞活化。

4. T 细胞亚群分类　T 细胞具有高度的异质性。根据所处的活化阶段，T 细胞可分为初始 T 细胞（naive T cell）、效应 T 细胞（effector T cell）和记忆性 T 细胞（memory T cell）。根据表达 TCR 的类型，T 细胞可分为 TCR αβT 细胞和 TCR γδT 细胞（表 4-1-2），分别介导适应性免疫和固有免疫。根据是否表达 CD4 或 CD8 分子，T 细胞可分为 $CD4^+$ T(Th)细胞和 $CD8^+$ T（细胞毒性 T 细胞，CTL）细胞。根据分化类型、分泌细胞因子和免疫效应功能不同，T 细胞可至少分为 Th1、Th2、Th9、Th17 和 Treg 亚群（图 4-1-5）。Th1 细胞分泌 IFNγ，激活巨噬细胞和 $CD8^+$ T 细胞，增强细胞免疫，有助于抗病毒和胞内菌感染。Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5、IL-13，激活 B 细胞分泌抗体和嗜酸性粒细胞，有助于抗胞外菌和寄生虫感染。Th17 分泌 IL-17，介导自身免疫性炎症损伤。Treg 分为天然 Treg（nTreg）和诱导性 Treg(iTreg)，前者自胸腺天然分化，约占外周血 $CD4^+$ T 细胞的 3%～5%，介导对自身抗原特异性 T/B 细胞的天然抑制，维持外周耐受，如缺失或下调则自发自身免疫病；而 iTreg 由 $CD4^+$ T 细胞经病原体等特异性诱导分化，又分为 Tr1 和 Th3，分泌 IL-10 和 TGFβ，介导对免疫应答的负调控。

表 4-1-2　αβT 细胞与γδT 细胞的区别

特征	αβ T 细胞	γδ T 细胞
TCR 多样性	多	少
分布		
外周血	60%～70%	5%～15%
组织	外周淋巴组织	皮肤表皮和黏膜上皮
表型		
CD3	100%	100%
$CD4^+CD8^-$	60%～65%	<1%
$CD4^-CD8^+$	30%～35%	20%～50%
$CD4^-CD8^-$	<5%	≥50%
识别抗原	8～17 个氨基酸组成的肽	简单多肽、HSP、脂类、多糖
MHC 限制性	经典 MHC 分子	MHC 类似分子
功能	适应性免疫	固有免疫
抗原特异性	有	无

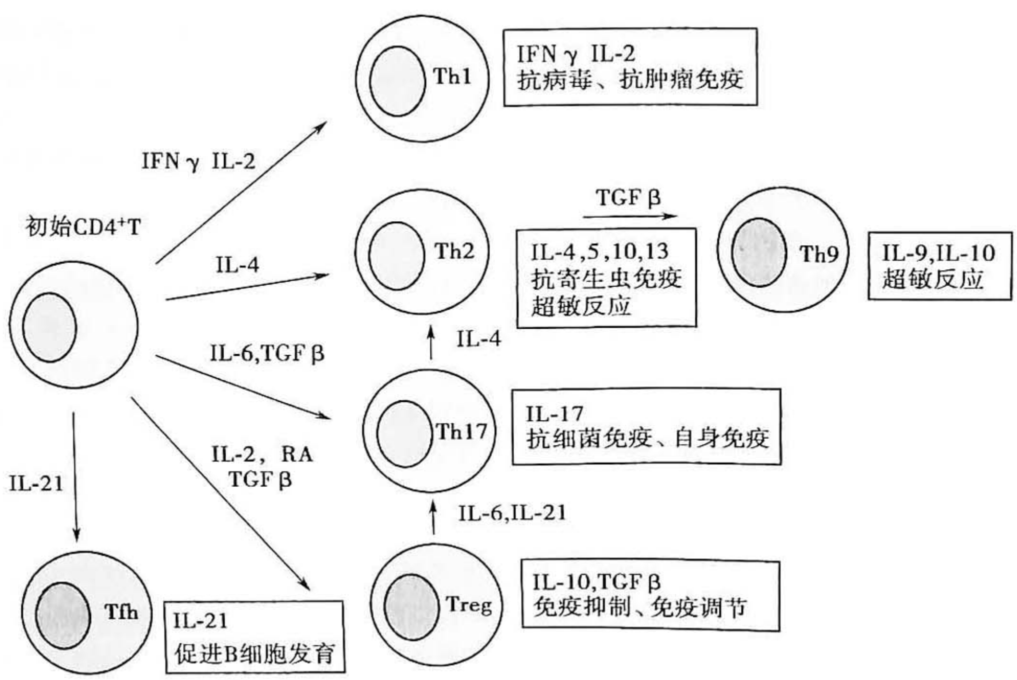


图 4-1-5 CD4⁺ T 细胞亚群及其功能

根据分化类型、分泌细胞因子和免疫效应功能不同，T 细胞可至少分为 Th1、Th2、Th17 和 Treg 细胞亚群，分别介导细胞免疫、抗体应答、自身免疫炎症反应和抑制性免疫调节功能

（二）B 细胞（B lymphocyte） 由骨髓发育，定居于外周淋巴器官的淋巴滤泡内。B 细胞约占外周淋巴细胞总数的 20%。B 细胞主要通过产生特异性抗体发挥特异性体液免疫功能，也是重要的抗原呈递细胞。B 细胞表面主要的功能性膜分子包括：

1. B 细胞抗原受体（B cell receptor，BCR） BCR 复合物由膜表面免疫球蛋白 mIgM 和 Igα/Igβ（CD79a/CD79b）异源二聚体组成（图 4-1-6）。mIg 特异性识别抗原，是 B 细胞的特征性表面标志，激活信号由 Igα 和 Igβ 通过 ITAM 基序传递到 B 细胞内。

2. B 细胞共受体（coreceptor） B 细胞表面 CD19、CD21 及 CD81 形成 B 细胞活化的共受体。在 B 细胞以 BCR 识别抗原表位的同时，补体片段 C3d 可沉积于细菌表面，通过 CD21（C3d 受体）被 B 细胞识别，而由 CD19 传递活化信号，提高 B 细胞对抗原刺激的敏感性。

3. 协同刺激分子 B 细胞表面的协同刺激分子 CD40 与 Th 表面的 CD40L 结合，提供 B 细胞活化关键的第二信号。

4. B 细胞亚群 B 细胞根据其是否表达 CD5 分子，可分为 CD5⁺ B-1 细胞和 CD5⁻ B-2 细胞两个亚群。

（1）B-1 细胞：约占 B 细胞总数的 5%～10%，定居于腹膜腔、胸膜腔和肠道固有层中，针对病原体成分产生低亲和力 IgM，参与固有免疫。

（2）B-2 细胞：即通常所指 B 细胞，又称滤泡 B 细胞，定居于外周淋巴器官，是参与适应性体液免疫的主要细胞，

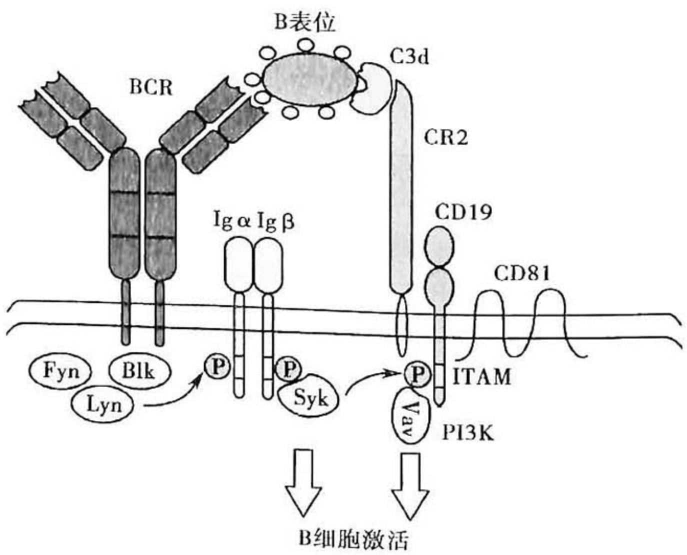


图 4-1-6 BCR 复合物结构模式图

B 细胞抗原受体（BCR）即膜表面免疫球蛋白 mIgM。BCR/mIg 通常与 Igα/Igβ 异二聚体非共价结合，形成 BCR-Igα/Igβ 复合物。BCR 结合抗原多肽，而 Igα/Igβ 承担抗原激活信号向胞内的转导。BCR 共受体由 CD21、CD19 和 CD81 组成，在某些抗原作用下，BCR-Igα/Igβ 和共受体共同作用实现对 B 细胞的特异性激活

通过分泌抗体发挥效应。B-2 细胞在抗原刺激和 Th 辅助下，分化成抗体形成细胞——浆细胞（plasma），产生高亲和力抗体，行使体液免疫功能。B-1 细胞和 B-2 细胞的性质和功能差异如表 4-1-3 所示。

表 4-1-3　B-1 细胞和 B-2 细胞亚群的比较

性质	B-1 细胞	B-2 细胞
CD5 分子表达	+	−
更新的方式	自我更新	由骨髓产生
自发性 Ig 的产生	高	低
针对的抗原	碳水化合物类	蛋白质类
分泌的 Ig 类别	IgM≫IgG	IgG>IgM
特异性	多反应性	单特异性
体细胞高频突变	低/无	高
免疫记忆	少/无	有

二、适应性免疫应答过程

适应性免疫应答发生于外周免疫器官(淋巴结和脾脏),可分为三个阶段:①识别启动阶段:T、B 细胞特异性识别抗原表位;②增殖分化阶段:在共刺激分子信号和细胞因子作用下,T/B 细胞发生活化、增殖和分化;③效应阶段:T 细胞分化为效应 $CD4^+$ T 细胞和 CTL 细胞,发挥炎症细胞因子分泌与特异性杀伤靶细胞功能;B 细胞分化为浆细胞,通过分泌特异性抗体介导体液免疫效应。

(一) 适应性体液免疫应答

1. B 细胞对 TD 抗原的识别　B 细胞通过 BCR 直接识别位于病原体或肿瘤抗原表面的构象表位。

2. B 细胞的活化　BCR 特异性识别抗原表位产生 B 细胞活化的第一信号;B 细胞通过 BCR 内化抗原,作为 APC 呈递 MHCⅡ-抗原肽复合物,激活特异性 Th 细胞,活化 Th 细胞上调表达 CD40L,与 B 细胞上 CD40 结合,提供 B 细胞活化的第二信号;Th 细胞分泌的 IL-4 提供 B 细胞活化的第三信号。

3. B 细胞的增殖、分化与效应　滤泡内活化 B 细胞克隆迅速增殖,形成生发中心。在生发中心内,B 细胞经过滤泡 DC 潴留抗原的再次刺激,发生体细胞高频突变,那些在 B 细胞表面 Ig 可变区 CDR 区域(抗原结合区域)发生突变从而使抗原亲和力增强的克隆得以成熟,而低亲和力的克隆发生凋亡,从而使 B 细胞发生亲和力成熟(affinity maturation);同时在滤泡 Th 细胞辅助下,B 细胞克隆的 Ig 可变区不变,恒定区基因通过转录后剪切,发生从 IgM 到 IgG 或 IgA 等的转变,称为类别转换(class switch);B 细胞最终形成浆细胞,持续分泌高亲和力的特异性抗体,一部分 B 细胞分化为永生的记忆 B 细胞。

4. 体液免疫应答抗体产生的一般规律　抗原初次刺激机体所引发的应答称为初次应答(primary response);初次应答通常需要 7~10 天诱导抗体产生,产生抗体类别主要是 IgM,后期有少量 IgG 产生,抗体亲和力低,抗体水平总体较低,维持时间短。而初次应答中所形成的记忆型 B 细胞再次接触相同抗原后,可更为迅速、高效、持久地产生抗体,即再次应答(secondary response)。再次应答抗体产生所需时间短(3~5 天)、所需抗原剂量小、抗体主要类别为 IgG,不仅亲和力显著增高,其总量相比初次应答呈现指数级增长。该规律是疫苗多次免疫发挥效应的理论基础。

(二) 适应性细胞免疫应答

1. APC 呈递抗原　外源性抗原被 APC 摄取、在内体中降解,以 MHCⅡ-抗原肽复合物形式呈递于表面,由 APC 携带至引流淋巴结,将抗原呈递给 $CD4^+$ Th 细胞识别。内源性抗原(通常指病毒感染细胞后在胞内合成或降解的抗原)在 APC 胞质中,经多功能蛋白酶体降解后,在内质网内与 MHCⅠ类分子结合,以 MHCⅠ-抗原肽复合物形式呈递,供特异性 $CD8^+$ T 细胞识别。

2. APC 呈递抗原表位激活 T 细胞　在引流淋巴结内,初始 T 细胞通过表面黏附分子与 APC 表面黏附分子结合,10 分钟后在 T 细胞和 APC 之间形成一个特殊的结构-免疫突触(immune synapse),其从中间到外围依次是一簇 TCR 与 MHC-抗原肽复合物分子对、CD28-B7 分子对和黏附分子对,该结构保证了 T 细胞与 APC 发生紧密结合,通过多分子的平行作用,显著增强 APC 对 T 细胞的活化。抗原表位与 TCR 的结合提供 T 细胞活化的第一信号,共刺激分子 CD28-B7 提供第二信号,而 APC 分泌的 IL-12 等则提供 T 细胞活化的第三信号。

3. T 细胞克隆的增殖、分化与效应　活化 T 细胞在微环境多种细胞因子指导下,进一步分化为多种 T 细胞亚群,如 $CD4^+$ T 细胞分化为 Th1、Th2、Th17、Treg 等,调节 B 细胞应答和 $CD8^+$ T 细胞应答;而 $CD8^+$ T 细胞分化为具有杀伤功能的 CTL,特异性杀伤感染靶细胞和肿瘤细胞。

三、适应性免疫应答的效应

(一) 体液免疫效应　体液免疫效应主要通过 B 细胞产生的特异性抗体来执行。抗体分子Ⅴ区的 CDR 区域识别并特异性结合抗原,发挥中和、阻断、裂解病原微生物等多种功能。抗体具有六大功能:①中和功能:即通过特异性结合病原微生物表面的重要表位,封闭病原体感染关键分子,从而丧失感染细胞功能(毒力)。②激活补体溶菌:IgG1、IgG2 和 IgG3 及 IgM 与相应抗原结合后,其 CH2/CH3 内的补体结合点暴露,通过经典途径激活补体系统,发挥溶解病原体效应。其中 IgM、IgG1 和 IgG3 激活补体能力较强。IgA、IgE 和 IgG4 本身难以激活补体,但形成聚合物后可通过旁路途径激活补体系统。③免疫调理功能:IgG、IgA、IgM 和 IgE,可通过其 Fc 段与巨噬细胞、NK 细胞、肥大细胞表面的 Ig Fc 受体结合,使巨噬细胞接近抗体所结合的病原体,增强免疫吞噬杀伤功能,称为调理作用(opsonization)。④抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity,ADCC):即 NK

细胞通过 Ig Fc 受体结合抗体，从而接近抗体结合的肿瘤细胞，发挥杀伤功能，ADCC 功能是目前上市的治疗性单抗（抗 CD20 单抗，Rituxan）治疗 B 细胞淋巴瘤的关键机制。⑤sIgA 介导的黏膜局部抗感染作用：人体呼吸道、胃肠道和生殖道局部黏膜 B 细胞分泌的分泌型 sIgA，可中和黏膜局部感染病原体如 HIV。⑥介导 Ⅰ 型超敏反应等免疫病理损伤：如 IgE 在过敏体质个体的异常分泌（如针对食物）或增高分泌（如针对花粉等），可天然结合于肥大细胞表面，使其致敏，当再次接触同一过敏原，则激发肥大细胞脱颗粒，分泌大量炎症介质，导致 Ⅰ 型超敏反应。

（二）细胞免疫效应

1. Th1 细胞的生物学活性　Th1 细胞在抗胞内病原体感染和肿瘤起关键作用。Th1 首先通过分泌 IFNγ，活化巨噬细胞，从而使巨噬细胞有效清除胞内病原体，如对于结核分枝杆菌的清除必须依赖 Th1 细胞的有效诱导和 IFNγ 的分泌。Th1 细胞产生 IL-2，促进 Th1 细胞、CTL 等增殖。Th1 细胞也具有激活 B 细胞分泌抗体功能。Th1 细胞产生 TNFα，活化中性粒细胞，促进杀伤病原体。Th1 本身亦具有杀伤作用。过度的及特异性有限的 Th1 免疫可导致组织炎症损伤，如慢性乙肝的肝损伤。

2. Th2 细胞的生物学活性　Th2 细胞通过产生 IL-4、IL-5、IL-13 等细胞因子，促进 B 细胞增殖和分化为浆细胞，产生抗体；Th2 细胞分泌 IL-5，激活嗜酸性粒细胞，发挥抗寄生虫感染功能。过度的 Th2 激活与自身抗体的生成和增高相关，也与哮喘等 Ⅰ 型超敏反应性疾病发病密切相关。

3. Th17 细胞的生物学效应　正常情况下 Th17 具有抗胞外菌功能；但在 SLE 和类风湿关节炎等自身免疫性炎症疾病中，发现 Th17 显著增高，Th17 及其分泌的 Il-17 导致组织炎症损伤。

4. Treg 细胞的生物学效应　调节性 T 细胞分为 nTreg 和 iTreg，系体内重要的负调控免疫细胞。nTreg 天然抑制外周自身反应性 T/B 细胞，维持外周耐受。因此自身免疫病患者体内 nTreg 显著降低；而在肿瘤中可观察到 Treg 数量和功能的增高。

5. CTL 细胞的杀伤效应　CTL 通过识别靶细胞表面 MHC Ⅰ 类分子呈递的抗原，特异性杀伤感染靶细胞、肿瘤细胞。CTL 可高效、特异性、循环杀伤靶细胞，而不损害正常组织。

（三）黏膜免疫应答及其效应　黏膜免疫系统包括散布在黏膜上皮的上皮内淋巴细胞（IEL）和黏膜下固有层的淋巴细胞集结，称黏膜相关淋巴样组织（mucus-associated lymphoid tissue，MALT）。其中位于鼻腔、肺脏、肠腔的分别称鼻相关淋巴组织（nasal-associated lymphoid tissue，NALT）、支气管相关淋巴组织（BALT）和肠道相关淋巴组织（gastrointestine-associated lymphoid tissue，GALT）。人 NALT 由口咽部的扁桃体、Waldeyer 环等淋巴器官集结而成；人和小鼠的 GALT 主要由广泛分布于肠壁的派氏结以及肠壁固有层淋巴细胞组成。肠道派氏结中黏膜上皮细胞间存在 M 细胞，专门吞噬处理肠腔内病原体，而后转运至下方，由 DC 进行抗原呈递，激活 T、B 细胞。黏膜免疫的诱导和效应具特殊“共同黏膜免疫”性质，在黏膜免疫诱导部位激活的 T、B 细胞，可通过淋巴管运输至其他黏膜表面（即效应部位），分泌 sIgA 和产生黏膜活化 T 细胞，发挥体液和细胞免疫效应。SIgA 是自然状态下日分泌量最高的抗体，达 30～100mg/kg，负责中和阻断黏膜感染病原体，使不能跨过黏膜屏障。SIgA 以及黏膜 CTL 的诱导，对于黏膜感染病原体如 HIV 的清除非常关键，其意义不亚于全身性的体液免疫和细胞免疫。

参考文献

1. 金伯泉，熊思东. 医学免疫学. 第 5 版. 北京：人民卫生出版社，2008.

2. 龚非力，熊思东. 医学免疫学. 第 2 版. 北京：科学出版社，2007.

3. Murphy KM，Travers P，Walport M. Janeway's Immunobiology. 7th ed. New York：Garland Science，2008.

4. Delves P，Martin P，Burton B，et al. Roitt's Essential Immunology. 11th ed. USA：Wiley-Blackwell publishing Ltd，Malden，2006.

5. Kumar H，Kawai T，Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. International Reviews of Immunology，2011，30：16-34.

6. Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. Clinical Microbiology Reviews，2009，22：240-273.

7. Iwasaki A，Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. Science，2010，327：291-295.

8. Cerutti A，Chen K，Chorny A. Immunoglobulin responses at the mucosal interface. Annu Rev Immunol，2011，29：273-293.

第二章 免疫损伤与疾病

徐薇 熊思东

4

一、免疫应答与免疫损伤

机体依次诱导固有免疫和适应性免疫，发挥抗感染和抗肿瘤功能。感染初期，固有免疫细胞通过模式识别受体（PRR）识别病原体相关分子模式（PAMP）或损伤细胞释放的损伤相关分子模式（DAMP），发挥非特异性广谱抵御作用，是抗感染和抗肿瘤免疫的第一道防线。同时固有免疫抗原呈递细胞（APC）通过吞噬和呈递抗原，分泌多种细胞因子，启动和调节适应性免疫；T、B细胞通过TCR、BCR特异性识别抗原，诱导T细胞免疫分泌细胞因子和实施杀伤及特异性抗体，共同清除病原体和肿瘤。

免疫应答在清除病原体和肿瘤的同时，激活免疫细胞分泌的炎症细胞因子及其他效应分子、特异性CTL的杀伤、抗体激活补体或ADCC等效应，均可导致非特异性或特异性组织炎症病理损伤，免疫保护和免疫损伤始终伴随，呈动态平衡。特别是当免疫应答的特异性下降、而应答强度过度，可导致免疫炎症性疾病（inflammatory disease）。免疫损伤（immune injury）和疾病发生与否取决于抗原特性和机体免疫功能，特别是受固有免疫炎症效应及适应性免疫的Th偏向型所影响。固有免疫效应充分而适当，则可控制早期感染，缩小免疫损伤规模；而感染后期若诱导高度抗原特异性和适中的适应性免疫，则可在急性期有效清除感染，免疫损伤降至最低；而若早期固有免疫炎症效应过度，后期适应性免疫应答的特异性有限，或应答向炎症Th2/Th17方向极化，则易发生慢性感染，致炎症性疾病。本章节通过介绍固有免疫炎症机制和适应性Th细胞分化格局偏移导致的炎症机制，解释免疫炎症性疾病发生的一些细胞与分子免疫学机制。

二、免疫炎症的细胞与分子免疫学机制

炎症（inflammation）是由病原体感染、肿瘤等导致的组织损伤，及由此激活的固有免疫和适应性免疫细胞及炎症细胞因子（IL-1β、IL-6、IL-18、TNFα等）和炎症介质共同聚集到局部、清除病原体及肿瘤所产生的局部组织损伤、红肿、发热、疼痛等事件的总和（图4-2-1）。本质而言，炎症是机体保护性免疫的伴随反应，然而，炎症的不适当激活及迁延，可致过度或持续性炎症损伤，致免疫炎症性疾病。如针对病毒（如HBV等）诱导的Th1型细胞免疫可导致慢性组织炎症疾病如慢性乙肝；如对自身抗原产生过度免疫炎症可导致自身免疫病（autoimmune disease）；而另一类无明显感染而呈现慢性免疫炎症、反复发热等临床症状，称为自身炎症性疾病（auto inflammatory disease），如炎症性肠病（inflammatory bowl disease，IBD）。免疫炎症性疾病的发生与固有免疫和适应性Th细胞分化格局偏移导致的炎症过度均密切相关。

（一）固有免疫介导的炎症机制 固有免疫在炎症的早期启动和维持中发挥关键作用，固有免疫受体PRRs通过识别PAMPs或DAMPs，激活信号通路，表达多种炎症细胞因子，产生炎症效应。

1. 炎症小体与炎症

（1）炎症小体（inflammasome）与人类炎症性疾病：炎症小体系在病原体感染下，由固有免疫胞质受体NOD样受体（NLR）与接头蛋白ASC和pro-caspase-1蛋白酶体组装而成的大蛋白复合物（700kDa），通过激活蛋白酶caspase-1剪切IL-1和IL-18前体，诱导炎症细胞因子IL-1β和IL-18的分泌。至少有三种自身炎症性疾病如穆-韦综合征/淀粉样变性-耳聋-荨麻疹-肢痛综合征（Muckle-Wells syndrome，MWS）、家族性冷自身炎症综合征（familial cold auto inflammatory syndrome，FCAS）和慢性婴儿神经皮肤关节综合征（chronic infantile neurological，cutaneous，and articular syndrome，CINCA）的发病与NLR受体之一的NLRP3的突变相关；至少有两种自身免疫病如系统性红斑狼疮（SLE）和类风湿关节炎（RA）的发病与炎症小体的过度激活、IL-1β的过度分泌相关。此外，2型糖尿病（type 2 diabetes，T2D）也与炎症小体过度激活相关。给予IL-1受体拮抗剂阿那白滞素（anakinra），均可缓解疾病。除此，其他自身免疫病如多发性硬化、乳糜病、痛

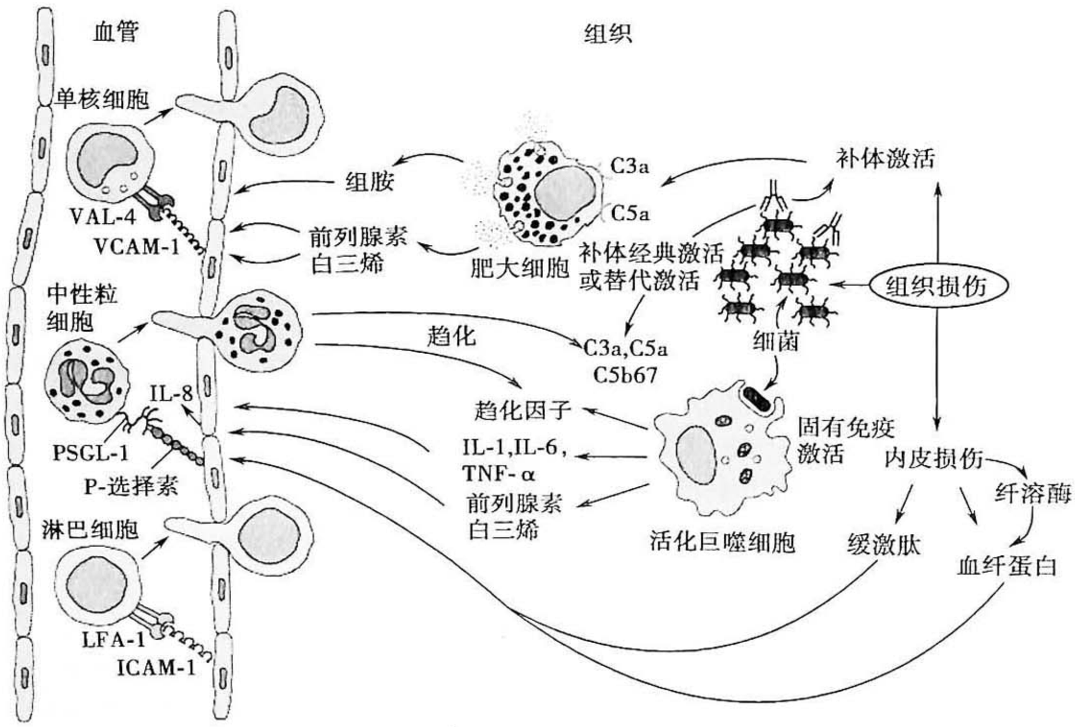


图 4-2-1　细菌感染导致的急性组织炎症

细菌局部感染后，首先由 PAMP 激活巨噬细胞固有免疫，释放炎症细胞因子和趋化因子，趋引血管内中性粒细胞和单核细胞等到达感染局部发挥吞噬杀菌作用；同时补体激活在杀菌同时，激活肥大细胞脱颗粒，促进血管扩张和白细胞跨血管迁移。加上局部免疫细胞和炎症介质介导的组织损伤和发热现象，共同构成炎症

风、白癜风，及炎症性疾病如 IBD、接触性皮炎、1 型糖尿病甚至动脉粥样硬化的发病，都发现与炎症小体激活相关。

(2) 炎症小体形成机制：炎症小体由胞质固有免疫受体 NLR 和 RIG-Ⅰ识别病原体 PAMPs 后诱生。NLR 包括 NLRP3、NLRP1 和 NLRC4 等多种。其蛋白由位于氨基端的介导蛋白-蛋白相互作用的 PYD 结构域、中部的介导病毒核酸结合的 NOD 结构域和位于羧基端的 LRR 结构域组成。NLRP3 在胞质中识别病毒来源单链 RNA(ssRNA)与 ATP 等的复合物，激活而发生构象改变，通过 PYD 结构域与炎症小体接头蛋白 ASC(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD)的 PYD 相互作用而结合；ASC 再通过 CARD(caspase recruitment domains)结构域与同样含有 CARD 的 pro-caspase-1 分子结合，后者通过自剪切成为活性 caspase-1，再对 pro-IL-1β 和 pro-IL-18 蛋白前体进行剪切，产生活性炎症细胞因子 IL-1β 和 IL-18；其中，NLRP3 与 ASC 和 pro-caspase-1 形成的蛋白复合物平台，用于催化 pro-caspase-1 的自剪切激活，称为炎症小体(inflammasome)。RIG-1 也可通过识别胞质病毒 ssRNA，参与上述炎症小体形成；同时可通过 MAVS-IRF3/IRF7 通路，激活Ⅰ型干扰素 IFN-α/β 的分泌；RIG-1 还可通过 MAVS 调控转录因子 NF-κB 活性，影响炎症因子 pro-IL-1、pro-IL-18、IL-6、TNFα 的转录表达。

炎症小体激活所分泌并自反馈放大的炎症细胞因子 IL-1β 和 IL-18，通过与其细胞表面受体结合，发挥正反馈放大效应(图 4-2-2)，在多种炎症性疾病的炎症效应中发挥中心作用。

(3) IL-1β 在自身炎症性疾病中的中心作用：在多种非感染性自身炎症性疾病中，发现应用 IL-1β 阻断性抗体具有治疗作用，提示其在炎症性疾病的关键炎症损伤作用。IL-1β 主要由内源性刺激物(DAMP)如氧化脂肪酸、脂蛋白、高糖、尿酸结晶、激活补体成分、坏死细胞成分和 IL-1 等激活单核/巨噬细胞所分泌，须由中性粒细胞分泌的丝氨酸蛋白酶在胞外或由炎症小体中的 caspase-1 在胞质剪切前体才能产生活性 IL-1β。虽然 IL-1β 在严重的全身性自身免疫病患者的血清水平不高，但阻断 IL-1R(anakinra)或使用 IL-1β 阻断性单抗，却可显著治疗疾病，提示其启动炎症免疫损伤的关键作用及临床应用前景。目前基于阻断或拮抗 IL-1β 已完成多种自身炎症性疾病如 T2D 的临床试验。

2. NF-κB 通路的过度激活与炎症　NF-κB 通路激活多种促炎细胞因子 IL-1β、IL-6、TNF-α 等的分泌，在炎症中扮演中心作用。多种心脏炎症损伤如心肌炎、心肌缺血再灌注损伤、心肌肥大凋亡等均发现 NF-κB 过度激活，而应用 NF-κB 抑制剂则可显著改善炎症，提示 NF-κB 激活在慢性炎症性疾病中的作用(图 4-2-3)。NF-κB 激活表达的炎症细胞因子如 TNFα 和 IFNα/β 同样在炎症中起核心作用。

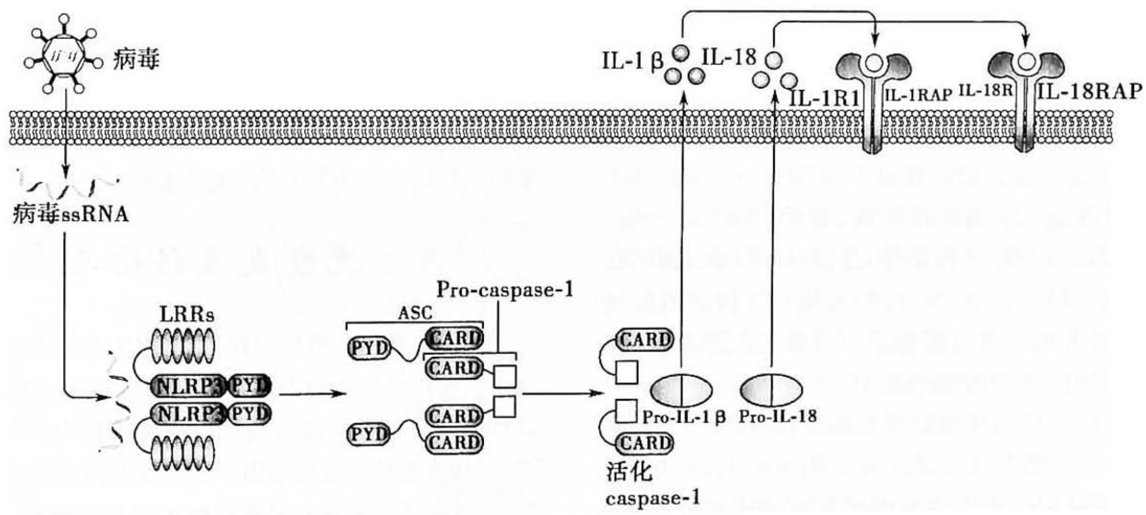


图 4-2-2 炎症小体(inflammasome)激活通路

胞质固有免疫感受器 NLRP3 识别结合病毒 RNA,与接头蛋白 ASC 作用,后者再与 pro-caspase-1 分子作用,激活的 caspase-1 分子对 pro-IL-1β 和 pro-IL-18 蛋白前体进行剪切,从而产生炎症细胞因子 IL-1β 和 IL-18

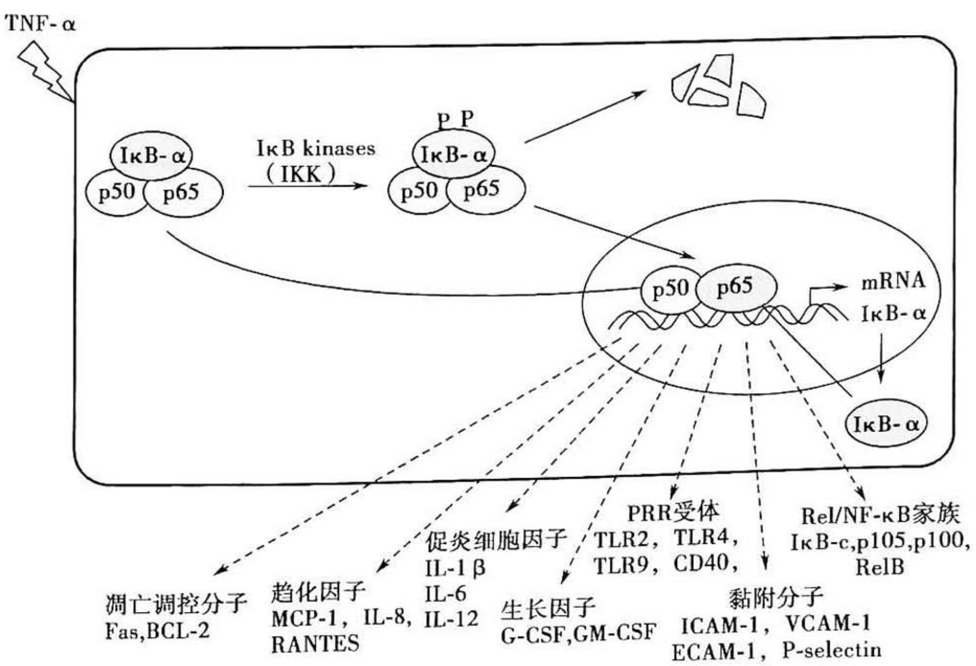


图 4-2-3 NF-κB 通路与炎症

NF-κB 通路的激活,促进多种分子如促炎细胞因子、趋化因子、黏附分子等的上调表达,直接或间接参与炎症反应

TNF-α 是炎症效应的关键效应和调控分子,不仅导致组织坏死,还可上调 IL-6、IL-1β 表达,放大炎症效应。在 CVB3 病毒性心肌炎发病中,TNF-α 通过上调 CD1d 表达决定了雄性小鼠的心肌炎易感性,而非易感雌性小鼠给予 TNF-α 可诱导心肌炎,提示 TNF-α 在病毒性心肌炎炎症中的决定性作用。

Ⅰ型干扰素 IFN-α/β 主要由病毒感染经由 TLR 和胞质 MDA5、RIG-Ⅰ等通路激活 pDC、巨噬细胞在感染早期分泌。IFN-α/β 具有重要的抗病毒作用,并被用于临床治疗慢性乙肝和多种血液肿瘤;然而,慢性乙肝和肿瘤患者长期应用Ⅰ型 IFN 常发现慢性自身免疫性病理损伤,其机制与 DC 呈递凋亡细胞来源自身抗原并过度激活和自身抗体增多相关。自身免疫病 SLE 患者常发现免疫复合物激活 pDC 内 TLR7/TLR9 通路导致Ⅰ型 IFN 及 IFN 激活基因的上调表达,若干 SLE 易感基因也与 IFN 调控相关。Ⅰ型 IFN 可促进浆细胞成熟与自身抗体产生,可直接导致动脉硬化等组织损伤。

(二)适应性免疫的 Th 类型偏移导致炎症效应 适应性免疫应答中,$CD4^+$ Th 细胞因同时辅助 B、T 细胞应答,发挥中心调控作用。在不同微环境下,$CD4^+$ Th 至少可

分化为6个Th亚群:Th1、Th2、Th9、Th17、Treg和T_{FH},其效应与免疫调控功能各异。免疫应答的Th类型可显著影响抗感染或抗肿瘤免疫的结局。

1. Th1　巨噬细胞分泌IL-12可激活初始T细胞(naïve T)分化为Th1。Th1分泌IL-2、IFN-γ活化巨噬细胞、促进B细胞IgG2a类抗体生成,激活$CD8^+$ T分化为CTL,激活CTL与NK杀伤活性;分泌TNFa促进炎症反应。Th1辅助$CD8^+$ T细胞和巨噬细胞介导抗胞内菌、病毒感染、抗肿瘤免疫。其过度激活可导致迟发型超敏反应和Th1介导的组织损伤如慢性乙肝。

2. Th2　IL-4可诱导初始T细胞分化为Th2。Th2主要分泌IL-4、IL-5及IL-13,促进B细胞分泌IgG1、IgE;可诱导Ⅰ型超敏反应。IL-5激活嗜酸性粒细胞调理杀寄生虫。Th2主要辅助B细胞应答,介导抗胞外菌、寄生虫感染。Th2的过度激活在哮喘等超敏性疾病及SLE等自身免疫病发病中扮演关键作用。

3. Th9　Th2在微环境TGF-β较高时可分化为Th9,主要分泌IL-9,促进B细胞分泌IgG1/IgE,激活肥大细胞功能,与遗传性超敏反应炎症如哮喘密切相关。

4. Th17　Th17由TGF-β和IL-6诱导,以分泌IL-17为特征,介导多种炎症性自身免疫病如类风湿关节炎(RA)、实验性变应性脑脊髓炎(EAE)的病理。

5. Treg　调节性T细胞(Treg)是重要免疫负调控细胞,分为天然Treg(nTreg)和诱导Treg(iTreg)。Treg通过细胞-细胞接触和细胞因子发挥抑制功能:前者如表达膜型CTLA4使DC分泌吲哚加氧酶(IDO),促进色氨酸分解和Th凋亡;或表达抑制性共刺激分子诱导Th凋亡。而通过分泌IL-10和TGF-β,可抑制多种细胞功能;Treg还可分泌穿孔素、颗粒酶等直接杀伤T细胞和APC。微环境IL-2、TGFβ和维A酸(RA)诱导iTreg产生,又分为Tr1和Th3,分别通过IL-10和TGF-β抑制免疫炎症、介导口服耐受。自身免疫性炎症疾病中常见Treg比例和功能的降低。

6. T_{FH}　滤泡T辅助细胞位于淋巴滤泡生发中心内,分泌IL-22,主要在B细胞增殖及抗体类别转换、记忆B细胞生成等方面发挥重要作用。

感染局部APC呈递MHC-抗原肽复合物后在引流淋巴结激活$CD4^+$ Th细胞分化为不同比例的Th1/Th2/Th9/Th17/Treg亚群格局,其分泌的细胞因子不同,决定$CD8^+$ T细胞应答和B细胞应答的态势和效应不同。宿主的MHC多态性、免疫调控基因的多样性,使不同个体诱生的Th1/Th2/Th9/Th17/Treg亚群格局与功能存在较大差异,以诱导Th1为主的现象称Th1极化,介导Th1型细胞免疫;以诱导Th2为主则称为Th2极化,介导Th2型体液免疫。Th类型不同决定了免疫效应机制不同,从而产生不同疾病进展与结局。多数感染性疾病的慢性化与Th2/Treg免疫上调密切相关,如Th2极化导致利什曼原虫慢性感染和哮喘的发生。而自身免疫性慢性炎症疾病如多发性硬化(MS)和炎症性肠病(IBD)则与机体Th1/Th17亚群过度激活相关;Treg的增高和降低则分别在肿瘤和自身免疫病中扮演重要作用。因此适应性免疫的Th类型偏移对于免疫炎症损伤发生具有决定性的作用。

三、免疫炎症损伤与疾病

病原体等可能直接损伤组织细胞,但多数疾病炎症损伤来自于机体抗感染免疫应答的效应细胞、分子在局部汇集产生的炎症性病理效应。免疫炎症损伤机制主要分两类:①固有免疫炎症细胞因子的直接和间接促炎效应;②特异性$CD4^+$ Th应答类型格局的不平衡与偏移。其中Th1极化型免疫优势诱导CTL杀伤效应导致组织细胞损伤;Th2极化优势诱导抗体(IgG、IgE)应答导致自身免疫炎症;Th17则与多发性硬化组织炎症损伤直接相关。以下以慢性乙型肝炎、哮喘气道损伤、类风湿关节炎、炎症性肠病等炎症性疾病为例,说明固有免疫和适应性免疫介导的免疫炎症损伤。

1. T细胞免疫与乙型肝炎肝损伤　乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)感染是世界性公共卫生问题。全球约3.5亿人慢性感染HBV,每年约100万人死于慢性乙肝。中国有约1.2亿无症状携带者,在免疫力低下时易转化为慢性乙肝。HBV慢性感染可持续数十年致肝组织反复损伤,并进行性发展为肝硬化和肝癌。HBV属嗜肝DNA病毒科不完全双链DNA病毒,编码表面抗原(HBsAg)、核心抗原(HBcAg)和HBeAg。HBV感染本身并不主要导致肝细胞损伤;人体针对HBV抗原诱导的特异性细胞免疫,特别是CTL应答,是乙肝损伤的主要因素。若干非特异炎症细胞如NKT和血小板等共同参与了肝炎。

(1) $CD8^+$ T细胞应答是介导慢性乙肝损伤的主要机制:虽然HBsAg特异高效价抗体可中和血清游离病毒。细胞免疫特别是$CD8^+$ CTL通过特异杀伤感染HBV的肝细胞是抗病毒感染的主要机制。在自限性急性乙肝患者体内,可检测到大量多病毒表位特异性$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞的激活及Th1型细胞因子的大量分泌;HBcAg特异性分泌IFN-γ的$CD4^+$和CTL也可彻底清除HBV;而在慢性乙肝患者,HBV特异性细胞免疫应答低下,甚至检测不到。

特异性CTL清除肝细胞内HBV机制除常规的穿孔素-颗粒酶和Fas-FasL凋亡机制外,更主要地采用了非溶细胞性细胞因子治疗机制(图4-2-4)。通过分泌IFN-γ和TNF-α,有效抑制肝细胞内HBV复制而不杀伤肝细胞。同时,CTL和特异性$CD4^+$ Th1分泌多种Th1型细胞因子如IFN-γ、TNF-α和趋化因子,趋化其他炎症细胞募集至肝脏介导病毒清除。

然而,CTL如同一把双刃剑,在清除HBV时可损伤肝

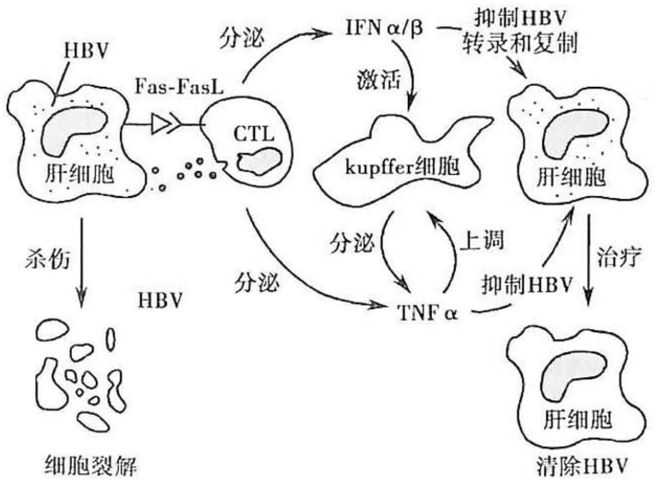


图 4-2-4 HBV 特异性 CTL 通过杀伤和细胞因子分泌途径清除 HBV 感染

在急性自限性 HBV 感染患者体内，在两种 CTL 清除 HBV 的机制：其一是经典的通过 FasL-Fas 和穿孔素-颗粒酶途径诱导肝细胞凋亡；其二是通过分泌 IFNα/β 和 TNFα，抑制感染肝细胞内的 HBV 转录和复制，实现对肝细胞的治疗

细胞，主要介导急、慢性乙肝肝损伤，表现为：①乙肝肝损伤开始于特异性 CTL 进入肝脏时间，如在病毒复制高峰期去除 CTL，可延缓肝炎和肝损伤程度。②被动转输 CTL 可显著抑制转基因小鼠肝内 HBV 复制和一过性的严重坏死炎症性肝炎。③多数急性自愈乙肝患者诱导了多 HBV 表位高特异性的 CTL，仅出现一过性严重肝损伤；而慢性乙肝患者的 CTL 虽多而特异性 CTL 比例较低，且针对单一或非关键表位。因此 HBV 特异性 CTL 决定了肝内病毒清除和炎症损伤的格局：急性乙肝患者诱导特异性 CTL 通过分泌高水平 IFN-γ 有效抑制病毒复制，仅诱导一过性肝损伤；而在慢性乙肝患者，HBsAg 持续存在诱导大量不分泌或低分泌 IFN-γ 的 CTL，不能有效清除病毒，则反复诱导更高水平的非特异性 CTLs，导致肝细胞损伤持续加重和慢性肝炎。

(2) 非特异性炎症细胞与乙肝肝损伤：乙肝患者肝内除浸润大量 T 细胞外，凋亡肝细胞释放多种趋化因子募集大量非特异性免疫细胞，包括外周血来源的单个核细胞(NK、T、B、单核细胞)和多形核细胞至肝脏，通过分泌炎性细胞因子加剧肝损伤，形成坏死炎症灶。阻断趋化因子 CXCL9 和 CXCL10 可显著下调单核细胞的肝浸润，并减少肝炎。

炎症细胞的肝内浸润有一定次序。首先，肝细胞释放损伤相关危险信号 HMGB1(high-mobility group protein B1)蛋白，趋化 Gr1⁺ 多形核细胞(PMN)至肝内；PMN 释放金属蛋白酶(MMP)8 和 9 降解基质细胞，促进其他免疫细胞如 NK、NKT、T、B、巨噬细胞和 DC 等跨越基质进入肝。CTL 和非特异性免疫细胞共同通过杀伤和炎症作用导致肝损伤(图 4-2-5)。HMGB1 还通过与单核、巨噬细胞表面 RAGE 或 TLR2/TLR4 受体作用，激活固有免疫促进炎症细胞因子 TNF-α 等释放，加剧炎症损伤。这一机制在慢性乙肝和 SLE 等自身免疫病均存在。

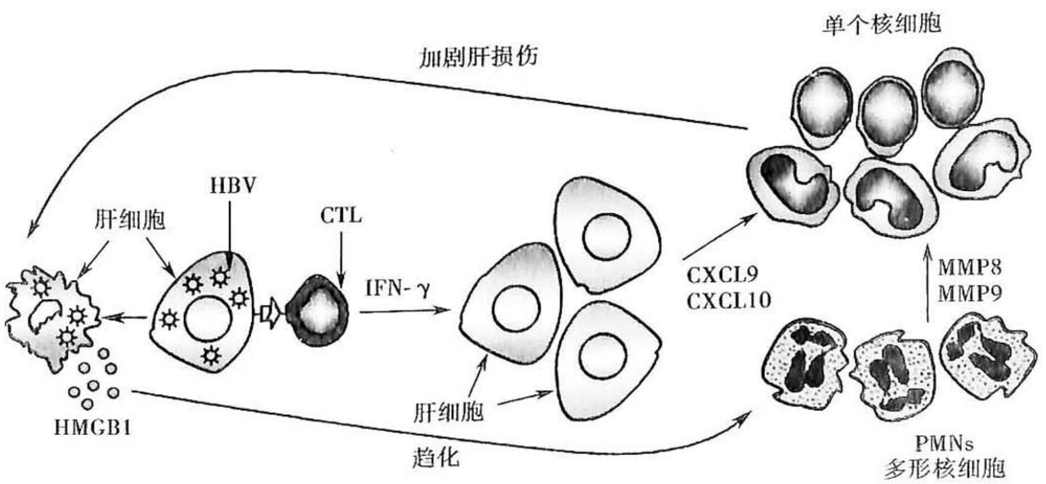


图 4-2-5 HBV 特异性 CTL 和非特异性免疫细胞在清除 HBV 病毒同时导致肝损伤

HBV 特异性 CTL 诱导部分肝细胞凋亡，肝细胞释放危险信号感受器-HMGB1，趋化 Gr1⁺ 多形核细胞募集至肝内；PMN 随后释放 MMP8 和 MMP9 等降解基质细胞，促进其他抗原非特异性免疫细胞如 NK、NK-T、T、B、巨噬细胞和 DC 等跨越基质进入肝。HBV 特异性 CTL 和非特异性免疫细胞通过杀伤和炎症作用，共同导致肝损伤。PMN：多形核细胞　MMP：金属蛋白酶

(3) NK 与慢性肝损伤：肝内淋巴细胞的 70% 为 NK 细胞，具有重要的天然抗病毒力，其活化异常与乙肝肝损伤密切相关。NK 通过表面的杀伤抑制受体(KIR)和杀伤活化受体(KAR)来调控杀伤。生理情况下，KIR 如 NKG2A 与自身组织细胞表面的 HLA Ⅰ 类分子结合，传递抑制信号不杀伤。在感染和肿瘤等情况下，细胞下调 HLA Ⅰ，同时

KAR 如 NKG2D 识别靶细胞表面 MHC Ⅰ相关的 A/B 分子(MHC class Ⅰ chain-related molecules A/B,MIC A/B)而活化,发挥杀伤。与无症状耐受患者相比,免疫激活类型慢性乙肝患者肝浸润 NK 上调表达 KAR,且杀伤活性上调,并与肝脏损伤呈正相关;肝内 IL-12、IL-15、IL-18 显著升高而 IL-10 降低,显著增强 NK 增殖与杀伤。

(4) Th17 与乙肝肝损伤:慢性乙肝患者外周血 Th17 及其分泌的 IL-17、IL-23 等水平显著升高,并与肝损伤呈正相关;肝脏 Th17 浸润与肝炎病理分级相关;体外证实 IL-17 激活单核细胞和 DC 分泌大量促炎细胞因子,促进和加剧慢性乙肝肝炎损伤。

(5) Treg 与慢性肝损伤:乙肝慢性化与 Treg 介导的 HBV 特异性 T 细胞免疫的低下或失调密切相关。慢性乙肝患者的肝损伤程度与外周血特异性 Treg 比例呈正相关,而与 HBV DNA 水平无关。去除外周血 Treg 则肝损伤越严重患者其肝内 $CD8^+$ T 细胞增殖越显著上调。

(6) iNKT 与乙肝肝损伤:iNKT 细胞(invariant natural killer T cell)在 HBV 急性肝炎发挥免疫损伤作用。iNKT 表达有限(人类仅 Vα24-Jα18-Vβ11)的 TCR,通过识别非经典 MHC 分子-CD1d 呈递的糖脂抗原发挥杀伤,并分泌 IFNγ 或 IL-4 调节免疫。iNK T 由肝内 DC 分泌的 IL-12 激活,分泌 IFN-γ 又可激活 NK,共同介导肝炎损伤。HBV 转基因小鼠初次感染 HBV 后,NK T 表面的杀伤受体 NKG2D 和肝细胞表面的维 A 酸早期诱导蛋白-1(retinoic acid early inducible-1,RAE-1)配体表达显著上调,增强 NKT 活化杀伤。应用 NKG2D 抗体可完全阻断急性肝损伤、下降 80% IFN-γ 水平。

(7) 血小板参与 CTL 入肝发挥炎症损伤:血小板在感染后立刻动员至肝脏并激活,其表面的 P-选择素和血管中 CTL 表面的 PSGL-1 作用,介导 CTL 穿过肝血管壁进入肝实质细胞。在乙肝患者坏死炎症病灶中发现血小板与 CTL 及坏死肝细胞共存。一些抗血小板药物如阿司匹林和抗凝药物氯吡格雷(clopidogrel)等与血小板抑制剂联合使用,可通过抑制血小板的激活凝聚、抑制 P-选择素表达及与 CTL 作用,抑制 CTL 的肝募集降低肝损伤。

(8) 慢性乙肝肝损伤与疾病结局:HBV 慢性感染中随 HBV DNA 和 HBsAg 水平变化、机体特异性抗体和 CTL 应答相应变化,肝损伤也呈起伏变化。HBV 慢性感染迁延数十年,随时间可划分:急性肝炎、免疫耐受、免疫激活(immune active)、HBeAg 转阴后非活动性携带(HBeAg-inactive asymptomatic carrier)、再次激活(reactivation)、隐匿感染(occult infection)6 个阶段或其中若干阶段。如图 4-2-6 所示,急性肝炎常持续 1～2 周,HBV 高水平复制,抗体尚未产生,2/3 患者肝损伤症状轻微;若免疫未能清除 HBV 则进入慢性肝炎阶段,首先是免疫耐受阶段,HBV 高水平复制,但逃逸免疫识别并诱导免疫耐受,免疫应答低下,肝损伤轻微,ALT 水平低。若机体免疫激活进入免疫激活阶段后,抗 HBsAg 抗体和 CTL 水平增高,病毒复制逐渐降低或呈起伏,出现中度至重度肝损伤,易发展为肝纤维化;一段时间后,部分患者出现 HBeAg 转阴,抗 HBeAb 出现时,即进入无症状非活动携带状态:HBV DNA 和 HBsAg 水平低,肝损伤极少,疾病转好的几率增加,随 HBsAg 转阴并出现抗 HBsAb,即免疫有效控制病毒,每年约有 1%的 HBeAg 转阴患者彻底清除 HBV。但某些患者 HBV 发生前 C 区基因突变而导致 HBeAg 不表达(转阴)系病毒逃逸免疫,会出现免疫再次激活和暴发急性肝炎,肝损伤严重而 HBV 未有效清除,肝硬化危险增大;而上述非活动阶段和再次激活的反复发作,致肝组织慢性损伤倾向肝癌发生。少数患者在 HBsAg 转阴后进入隐匿感染阶段,即病毒复制水平极低,临床症状改善,但免疫抑制可能再次导致急性爆发型肝炎。慢性乙肝肝炎是 HBV 逃逸免疫,免疫系统未完全清除 HBV 反而损伤肝组织的结果。

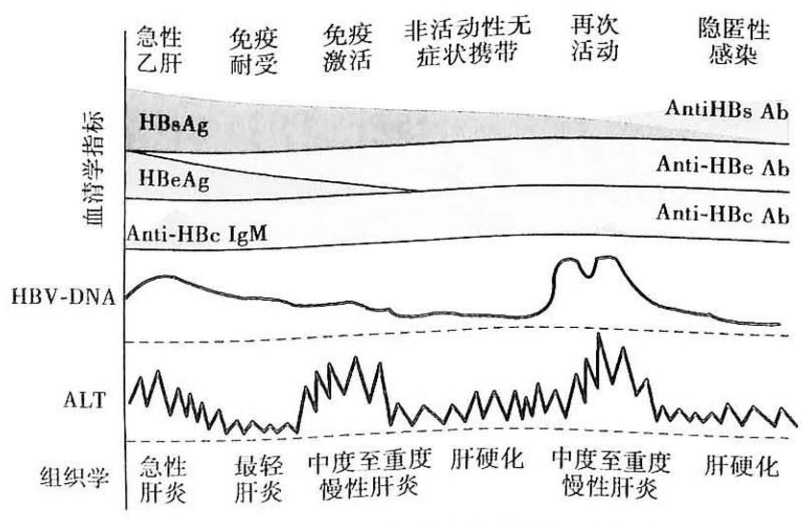


图 4-2-6　慢性乙肝发展的 6 个阶段与肝脏损伤

HBV 慢性感染随时间进展可划分:急性肝炎、免疫耐受、免疫激活、HBeAg 转阴后非活动性无症状携带、再次活动和隐匿感染 6 个阶段

2. Th2/Th9 极化与哮喘支气管免疫损伤　哮喘是一类以气道炎症、支气管高反应性、黏膜高分泌特性、平滑肌肥大为特征的Ⅰ型超敏性疾病。其发病率与年剧增，20 世纪 80 年代以来在欧美发病率上升 2 倍以上，全球哮喘患者超过 2 亿。而在中国，随着生活水平提高、环境改善、宠物和绿化等影响，儿童哮喘发病率成倍增长，近 15 年来上升 30%以上，哮喘患者超过 2000 万。

哮喘是由变应原(allergen)诱导的 Th2 型极化免疫导致的免疫炎症疾病。以分泌 IL-4、IL-9、IL-13 等细胞因子的 Th2 和 Th9 在哮喘发病中起中心作用，通过调控 B 细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞等效应细胞，协同导致支气管免疫损伤。Th17 分泌的 IL-17 在重症哮喘患者痰液中显著升高，促进呼吸道上皮细胞分泌趋化因子及中性粒细胞炎症反应。此外 Treg 在哮喘过敏患者体内缺失或减少，间接促进了 Th2/Th9 介导的炎症效应。

变应原(如花粉、粉尘等)首次吸入过敏性个体后，首先由髓系 DC 呈递，经上皮细胞和肥大细胞分泌的胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin，TSLP)所调控，分泌趋化因子 CCL17 和 CCL22，趋引并激活表达其受体 CCR4 的 Th2 细胞。正常人呼吸道气管内以 Th1 为主，而哮喘患者则 Th2 增高。Th2 通过分泌 IL-4、IL-13 诱导特异性 B 细胞类别转换，分泌大量 IgE 类抗体；IgE 与肥大细胞表面 IgE 受体结合使其致敏；IL-4 和 IL-13 还募集和激活肥大细胞、嗜碱性粒细胞；同时，Th2 分泌 IL-5 和 GM-CSF，激活嗜酸性粒细胞参与炎症；IL-13 还诱导黏膜上皮细胞的转化。

变应原的反复吸入，通过交联预致敏肥大细胞表面的 IgE，激活肥大细胞释放大量组胺、半胱氨酰白三烯和前列腺素 D2 等，直接发挥致平滑肌收缩作用。黏膜上皮细胞和间充质细胞通过分泌 TGFβ 和血管内皮生长因子启动组织修复，气道巨噬细胞和嗜酸性粒细胞也分泌 TGFβ；在高水平 IL-4 和 TGFβ 微环境中，一部分 Th2 分化为 Th9，通过分泌 IL-9 介导慢性支气管炎症，其机制包括：①IL-9 促进 T 细胞非特异性增殖；②促进 B 细胞分泌 IgE；③增强肥大细胞增殖和存活并促进其分泌炎症细胞因子；④促进嗜酸性粒细胞成熟与存活；⑤促进中性粒细胞和平滑肌细胞分泌 IL-8；⑥协同 IL-17 促进气道中性粒细胞的富集；⑦促进上皮内趋化因子表达从而趋引嗜酸性粒细胞和 T 细胞，并促进黏膜细胞分泌黏多糖(mucin)；⑧促进气道平滑肌细胞内 Th2-趋化因子表达，趋引更多炎症细胞进入。总之，在气道慢性炎症中，Th9 分泌的 IL-9 发挥了中心的慢性促炎作用和组织重构(图 4-2-7)。

3. Th2/Th17 优势免疫与变应性皮炎　特异变应性皮炎(atopic dermatitis，AD)别名特异变应性湿疹(eczema)，是一种复发型炎症皮肤疾病，常见于一岁以内婴儿和 20%儿童，全球发病持续增高。其发病与银屑病等皮肤超敏疾病有交叉机制。

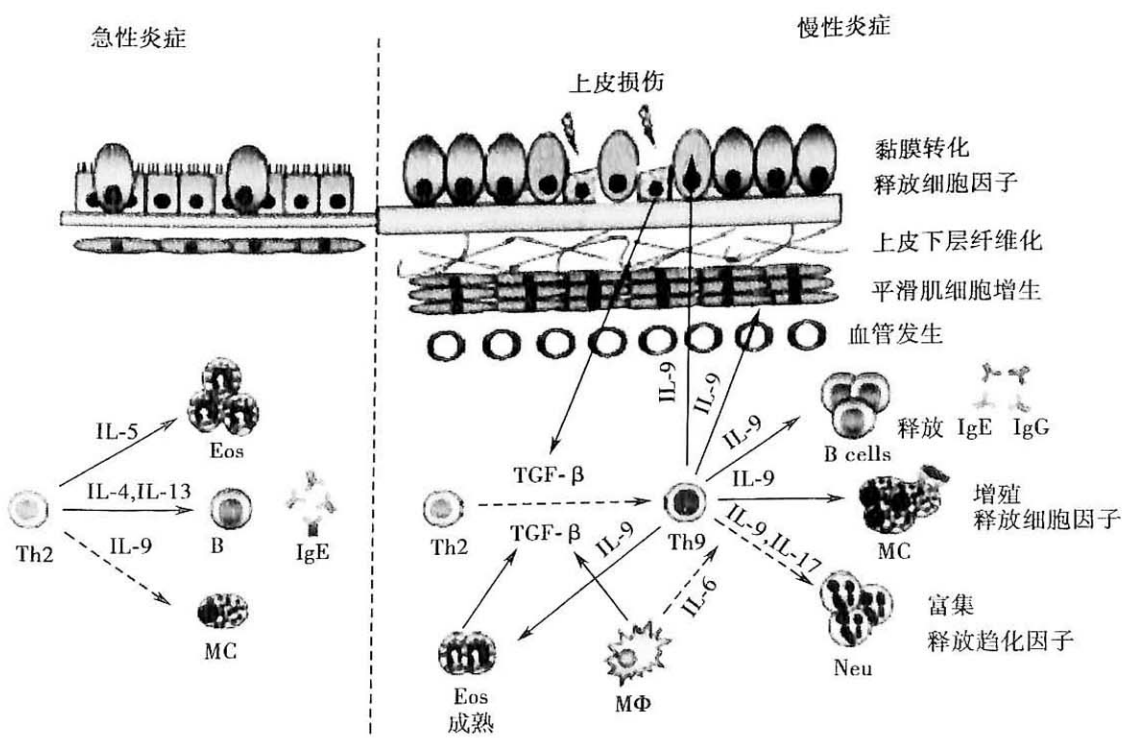


图 4-2-7　Th2/Th9 免疫应答介导的哮喘炎症损伤

在变应原介导的哮喘发作的急性炎症期，主要由 Th2 细胞激活介导 B 细胞分泌 IgE，并激活嗜酸性粒细胞和肥大细胞；而在变应原反复接触的慢性炎症阶段，IL-4 和 TGFβ 诱导 Th2 细胞分化为 Th9 细胞们通过分泌 IL-9 发挥中心的促炎、促组织变性重构作用，最后导致哮喘的炎症症状。MΦ：巨噬细胞　Eos：嗜酸性粒细胞　Neu：中性粒细胞　MC：肥大细胞

AD发病具有复杂因素，总体与皮肤屏障缺陷、细菌定植和变应原诱导的Th2免疫应答过度相关。95%的AD患者发现有金黄色葡萄球菌的皮肤定植。

（1）皮肤屏障缺陷：AD患者多具有皮肤屏障成分——表皮分化复合物（Epidermal differentiation complex，EDC）基因的缺陷，如丝聚蛋白（filaggrin，FLG）、兜甲蛋白（loricrin，LOR）、S100/A11蛋白缺陷或下调表达。迄今，FLG的几个失能突变（R501X和2282del4）与AD发生最为密切相关，55%的具有丝聚蛋白突变的人群不发生AD。兜甲蛋白和S100是EDC和角化被膜（cornified envelope，CE）的主要成分。皮肤屏障成分缺陷导致金黄色葡萄球菌易于定植，损伤皮肤，刺激角质细胞分泌促Th2分化因子。

（2）Th2优势极化与AD：上皮细胞、角质细胞等在变应原刺激下分泌促Th2细胞因子（TSLP、IL-25、IL-33），从而诱导Th2免疫。Th2分泌多种Th2细胞因子对AD的发生、炎症病理损伤均发挥核心作用。TSLP又称"超敏疾病的关键转换因子"（master switch for allergic inflammation），对皮肤黏膜炎症的多种参与细胞如嗜酸性粒细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞等均有重要激活作用。TSLP由AD患者常见的皮肤黏膜定植金黄色葡萄球菌细胞壁成分以及实验性机械刮擦行为诱导表达，并被Th2型细胞因子放大，在AD患者皮损组织中表达显著上调。TSLP通过与表达TSLPR的DC相互作用，诱导皮肤局部$CD4^+$ Th和iNKT分泌Th2型细胞因子。局部注射抗体阻断TSLP可显著抑制皮肤嗜酸性粒细胞富集和Th2细胞因子产生。

多种T细胞如δT、$CD8^+$ T、Th2、Th22、Th17等均参与了AD炎症，其中Th2及其分泌的Th2型细胞因子IL-4、IL-5、IL-13、IL-31在AD发病中起关键作用（图4-2-8）。IL-4对于维持Th2极化、诱导IgE非常重要；IL-5激活嗜酸性粒细胞炎症作用；IL-13是重要的超敏炎症的介质，通过作用于角质细胞分泌趋化因子，趋引更多嗜酸性粒细胞和$CD4^+$ T细胞到达炎症皮肤；IL-31通过与感觉神经元表面IL-31R相互作用，诱导AD患者的瘙痒行为，并导致皮肤破损增大金黄色葡萄球菌皮肤定植的可能。遗传学研究亦证实，IL-4、IL-5、GATA-3、CD14、TLR2、NOD1等多态性与AD发病直接相关。Th2型细胞因子共同作用，导致上皮增厚、敏感、炎症、瘙痒以及上皮细胞分泌抗菌肽（AMP）、皮肤屏障蛋白如丝聚蛋白、兜甲蛋白、外皮蛋白（involucrin，INV）的显著减少，使金黄色葡萄球菌等更易定植并损伤皮肤。

（3）其他参与免疫细胞：除了Th2的核心作用，Th17及其分泌的IL-17也参与了AD发病；IL-5激活的趋化至皮肤的嗜酸性粒细胞和肥大细胞密切参与了炎症损伤；Th22可使角质细胞下调丝聚蛋白表达；$CD8^+$ T细胞则在变应原作用后24小时内先期到达皮肤局部，参与皮肤炎症。

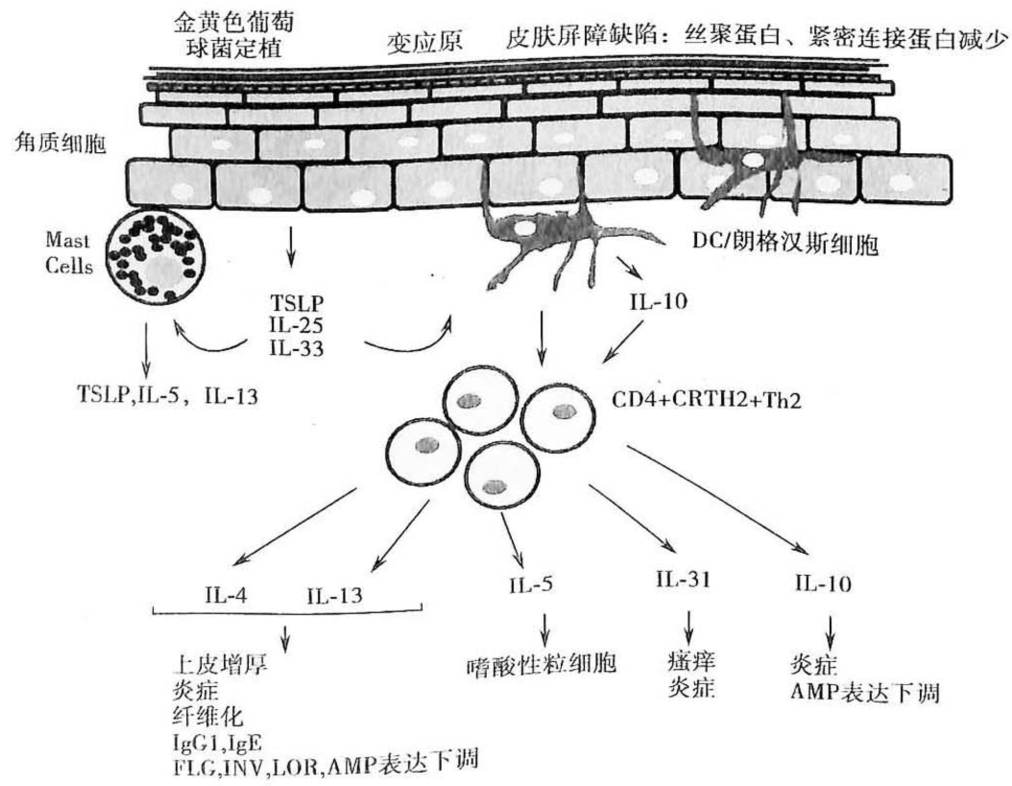


图4-2-8　Th2细胞、Th2细胞因子在特异变应性皮炎发病中的核心作用

特异变应性皮炎（AD）发病与皮肤屏障缺陷、细菌定植和变应原诱导的Th2免疫应答过度相关。角质细胞等在变应原、金黄色葡萄球菌成分或机械刮擦行为刺激下分泌的促Th2细胞因子（TSLP、IL-25、IL-33），分别作用于肥大细胞和DC，诱导Th2极化免疫。Th2分泌的多种Th2细胞因子如IL-4、IL-5、IL-13、IL-31对于AD的发生、炎症病理损伤均具有重要作用

四、免疫炎症损伤的免疫学防治思路

免疫炎症损伤的免疫学防治思路　疫苗接种仍是目前预防感染性疾病及其炎症损伤的最有效方法。乙肝疫苗、结核疫苗的普及接种，通过预防乙肝病毒和结核杆菌感染，有效预防了肝炎和结核肉芽肿发生。而对于非感染性免疫炎症性疾病的治疗，除临床对症药物缓解外，深入阐明其发病的细胞与分子免疫学机制，调节和抑制相关炎症细胞和炎症效应分子如促炎细胞因子和趋化因子，是根治疾病的关键和前提。

1. 感染相关免疫炎症性疾病的免疫学防治　慢性肝炎、病毒性心肌炎、结核肉芽肿、变应性皮炎等炎症损伤与病毒、细菌及真菌等感染有直接或间接关系，其治疗与控制病原体复制和降低局部炎症效应分子水平均有关。

(1) 抑制病原体复制或定植策略：乙肝病毒系复制裂解型病毒，活跃复制状态下可导致肝细胞裂解。慢性乙肝治疗的主要目标是：将 HBV 复制水平降低至最低，降低肝炎损伤和疾病向纤维化和肝癌进展。最佳治疗终点是：HBsAg 的持续消失和抗 HBsAb 的诱导。目前主要的两种治疗用药核苷类似物如拉米夫定和免疫调节剂如 IFN-α 均可通过有效抑制 HBV 复制水平而降低肝炎损伤。

AD 的发病与炎症与金黄色葡萄球菌、真菌（马拉色菌）及单纯疱疹病毒（HSV）的感染和黏膜定植呈正相关，因此抗生素应用、全身抗真菌治疗与抗病毒治疗可一定程度缓解炎症。此外，含有抗金黄色葡萄球菌或其毒素抗体的高剂量静脉 Ig 注射（high dose intravenous immunoglobulin，IVIG）策略因中和患者体内细菌毒素，减轻毒素激活的 T 细胞应答，也有助于缓解炎症。

(2) 免疫炎症的免疫学控制策略：各类免疫炎症性疾病的发病机制不尽相同，须针对其发病的免疫细胞或分子机制设计相应防治策略。其中介导免疫细胞炎症浸润的趋化因子及其受体、介导组织损伤的炎症细胞因子，成为重要的免疫治疗靶点。

如 B3 型柯萨奇病毒（CVB3）诱导的急性病毒性心肌炎发现与免疫细胞（Th1、M1 型巨噬细胞等）的心肌募集与激活相关，而趋化因子 MCP-1 为主要介导分子。应用趋化因子如 MCP-1 等的拮抗剂，通过抑制免疫细胞心肌浸润可减轻心肌炎症；同时 Th1 抑制剂或注射 Th2 型细胞因子如 IL-4 可在体内抑制 Th1 和 M1 分化从而减少 Th1 免疫介导的心肌炎症损伤。

2. 非感染性炎症性疾病的免疫学防治策略　大部分自身免疫病如 SLE 和 RA，超敏反应性炎症疾病如哮喘，自身炎症性疾病如 IBD，其炎症机制与感染无关或关系不明确，其免疫学防治策略各具特点。

NF-κB 通路所介导的炎症细胞因子 TNF-α、IL-6 是许多免疫炎症的主要效应分子，因此，TNF-a 拮抗剂或 TNFR 拮抗剂在多种免疫炎症疾病的治疗中具有镇痛效果，如 RA 和痛风；而在 AD，使用 TNF-α 拮抗剂可通过解除 TNF-α 对皮肤屏障关键蛋白表达的抑制而发挥疗效；炎症小体通路所介导的 IL-1β 和 IL-18 分泌的增高，则主要介导了无菌性炎症疾病如白癜风、克罗恩病（CD）的发病，则针对炎症小体参与分子或 IL-1β/IL-18 的拮抗剂将发挥治疗效果。

3. 几种主要炎症性疾病的免疫治疗策略　在慢性乙肝治疗方面，抗病毒复制药物如核苷类似物（拉米夫定等）和细胞因子（长效 IFN-α）可抑制病毒复制、非特异性增强免疫，但无法治愈乙肝，原因在于患者发生对 HBV 抗原的特异性免疫耐受，不能诱导针对 HBV 抗原的、分泌 IFN-γ 和 TNF-α 的特异性 Th1 和 CTL 应答。如何打破对 HBV 的免疫耐受、调动患者免疫识别和激活能力重新诱导保护性免疫是治疗慢性乙肝的关键，目前尚未见突破性进展。而仅从缓解重症肝炎损伤而言，抑制 NK 和 CTL 的杀伤活性、抑制免疫细胞的肝内富集，均有治疗潜力。

在类风湿关节炎的临床治疗上，主要采用拮抗促炎因子 TNF-α 的方法，但 TNF-α 不是 RA 炎症损伤的关键和唯一因子，因此部分患者对抗 TNF-α 治疗无效。固有免疫炎症小体所产生的 IL-β 和 IL-18 及 Th17 分泌的 IL-17A 在 RA 早期的关节炎症损伤中发挥中心作用，因此针对炎症小体参与分子和 Th17 的拮抗策略，将为有效治疗 RA 拓展思路。目前使用 sIL-17R：Fc 融合蛋白，已进入 RA 治疗的临床试验阶段。

在哮喘治疗方面，鉴于 B 细胞针对变应原诱导产生的 IgE 启动了哮喘发病，因此非特异性 B 细胞抑制剂，如 CD20 单抗（rituxan），已广泛应用临床并有较好疗效。Th2/Th9 极化是哮喘发病的核心机制，因此针对 Th2/Th9 的诱导、分化或效应阶段的各种调控因子可能有效治疗哮喘。临床长期少量使用特异性变应原的脱敏疗法，实际上通过逐步增高患者的 Th1/Th2 比例偏移从而达到治疗目的。其他新的治疗思路有：使用 Th2 关键转录调控因子 GATA-3 激活的蛋白激酶 p38 MAPK 的抑制剂，可有效抑制 Th2 分化降低哮喘发生；使用 Th1 佐剂，可把免疫类型调节至 Th1 型，消除 Th2 介导炎症效应；设计针对关键趋化因子如嗜酸性粒细胞表面 CCR3 和 Th2 细胞表面 CCR4 的拮抗剂，可阻断炎症细胞募集到呼吸道气管从而有效治疗哮喘及急性发作。

临床治疗炎症性肠病（IBD）常用氨基水杨酸和糖皮质激素缓解肠道炎症。针对部分患者滥用抗生素对肠道正常菌群的破坏，服用适当的肠道益生菌群组合有助于恢复正常菌群格局，治愈肠道炎症。CD 与溃疡性结肠炎（UC）的发病机制完全不同，必须区别治疗。针对 CD 发

病涉及的Th1/Th17极化机制以及NOD2和自噬通路参与并调节的炎症小体机制，可发展拮抗Th1/Th17分化增殖及其效应细胞因子的策略，如Th2佐剂、Th1/Th17型细胞因子拮抗剂等，应用TNFα拮抗剂也具有治疗效果；同时可发展拮抗NOD通路及炎症小体通路关键分子的阻断药、拮抗剂等。

五、小　结

综上所述，免疫应答在参与免疫防御同时，固有和适应性免疫应答介导的炎症效应，可能导致组织急性炎症损伤；而持续的免疫炎症将导致慢性乙肝、哮喘和类风湿关节炎等严重的慢性炎症性疾病。免疫应答因此是介导免疫保护和免疫损伤的双刃剑。针对不同感染病原体和不同个体遗传学差异，免疫保护或免疫损伤主要取决于病原体毒力与机体免疫应答的抗衡及免疫应答是否能被合理调控。有效而适当的并维持合适时间的免疫，可清除病原体或变应原，恢复健康；而过度的固有免疫激活、失衡的$CD4^+$ Th偏移、过度的炎症细胞局部富集与炎症细胞因子释放，则导致组织免疫炎症性损伤。对于临床上严重的炎症性疾病和自身免疫病，其炎症损伤的细胞与分子免疫学机制的阐明，是突破新型治疗手段的前提和关键。如新近证实NLRP3介导的炎症小体激活在多种自身炎症性疾病的发病中起关键作用，目前正积极寻找激活NLRP3等NLR的天然PAMPs和合成配体，在此基础上发展NLR拮抗剂，则可通过抑制炎症小体形成显著抑制IL-1β介导的免疫炎症损伤，这将为多种炎症性疾病的治疗带来新的希望。

参考文献

1. 金伯泉，熊思东. 医学免疫学. 第5版. 北京：人民卫生出版社，2008.

2. 龚非力，熊思东. 医学免疫学. 第2版. 北京：科学出版社，2007.

3. Murphy KM, Travers P, Walport M. Janeway's Immunobiology. 7th ed. New York: Garland Science, 2008.

4. Wen H, Ting JP. The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases. Annu Rev Immunol, 2011, 29: 707-735.

5. Hayden MS, Ghosh S. NF-κB in immunobiology. Cell Res, 2011, 21(2): 223-244.

6. Dinarello CA. A clinical perspective of IL-1β as the gatekeeper of inflammation. Eur J Immunol, 2011, 41(5): 1203-1217.

7. Soroosh P, Doherty TA. Th9 and allergic disease. Immunology, 2009, 127(4): 450-458.

8. Ahern DJ, Brennan FM. The role of Natural Killer cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: major contributors or essential homeostatic modulators? Immunol Lett, 2011, 136(2): 115-121.

9. Plantinga TS, Crisan TO, Oosting M, et al. Crohn's disease-associated ATG16L1 polymorphism modulates pro-inflammatory cytokine responses selectively upon activation of NOD2. Gut, 2011, 60(9): 1229-1235.

10. Dény P, Zoulim F. Hepatitis B virus: from diagnosis to treatment. Pathol Biol (Paris), 2010, 58(4): 245-253.

11. Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. J Clin Cell Immunol, 2011, 2(3): 110.

第三章　移植免疫

储以微

移植(transplantation)是指将一个个体(供者)正常的细胞、组织或器官置换另一个体(受者)功能受损或病变的细胞、组织或器官的治疗过程。器官移植包括：角膜、肾脏、肝脏、心脏、肺、小肠、胰腺甚至是手的移植。而细胞移植未来可能会包括肝细胞、肌原细胞和干细胞来源的替代细胞等更多类型细胞的移植。目前，移植类型中的同种器官移植已成为临床治疗晚期器官功能衰竭及肿瘤患者的重要手段。同种器官移植中的移植排斥反应本质上是免疫反应，1943年，英国外科医师P B Medawar应用家兔皮肤移植的实验模型，首次论证了上述理论，并逐渐发展成一门移植免疫学。随着研究的深入，发现了主要的移植抗原就是供体的主要组织相容性抗原；细胞免疫应答在移植排斥反应中

占主导地位；在供、受体的移植免疫(transplantation immunology)中，除了受者对供者的移植物发生免疫排斥外，也有移植物攻击受者组织的免疫反应；许多细胞因子在诱导移植排斥和耐受中起关键作用。因此移植免疫学的研究为临床开展器官移植提供了科学实验依据，具有重要的指导意义。

根据供、受者(donor、recepient)间遗传背景的差异，一般将组织器官移植分为自体移植(autograft)、同系移植(syngenic graft)、同种移植(allograft or homograft)和异种移植(xenograft or heterograft)四种类型。从身体一部位移植到另一部位的宿主自身移植，称自体移植，如脚的大踇趾移植到手上，替代缺损的大拇指以及烧伤患者的自体皮肤移植等，移植物可终生存活；具有相同遗传背景个体之间如同卵双生的双胞胎或同一品系的小鼠之间进行的移植，称同系移植。同系移植因为供者不存在能被受者视为非己的抗原，因此不发生排斥，移植物可长期存活；在具有不同遗传背景的同种个体之间进行的移植，称同种移植，又称同种异基因移植，临床上常见的肝移植等就是此种移植，可引起不同程度的移植排斥反应；不同物种个体之间的移植为异种移植，如将猪的心脏移植给人。因其遗传学差异最大，故移植物遭到迅速排斥。在本章中，将着重叙述同种异基因移植的移植抗原、移植排斥机制、临床表现及防治措施等。

【移植抗原】

能引起移植排斥反应的抗原称为移植抗原(transplantation antigen)。同种属的个体之间，由等位基因差异造成的多态性产物，均可作为同种异型抗原而引起移植排斥反应。包括主要组织相容性抗原(major histocompatibility antigen)，即MHC抗原，次要组织相容性抗原(minor histocompatibility antigen)，即mHC抗原，ABO血型抗原和组织特异性抗原等。MHC抗原广泛表达于机体有核细胞表面，人类的主要组织相容性抗原称为人类白细胞抗原(human leukocyte antigen，HLA)。群体中的MHC具有极为复杂的多态性，使其成为同种异体移植中引起强烈排斥反应的最重要同种异型抗原。虽然次要组织相容性抗原较MHC抗原在移植排斥反应中的影响较弱，但在移植时如果同时有若干个mHC抗原不相符时，也能诱发类似于MHC不符所致的快速排斥反应。mHC抗原包括非ABO血型抗原及性染色体相关抗原，在小鼠有HY、H1、H2、H41和H42等；在人类有HA1、HA2、HA3、HA4、HA5和HY等。此类抗原不能被T细胞直接识别，需经受者MHC呈递才能引起排斥反应。对于ABO血型抗原，由于它不仅分布于红细胞表面，也表达于血管内皮细胞表面及其他组织细胞表面。因此体内存在抗ABO血型抗原的天然抗体，ABO血型不符者之间的移植可发生超急性排斥反应。相似的，在异种移植中，种属特异性的抗原亦可作为移植抗原而引起排斥反应。例如表达于猪血管内皮细胞表面的1，3-半乳糖苷在人类则不表达，若将猪的器官移植至人，则会因人体内天然存在的1，3-半乳糖苷抗体而导致超急性排斥反应的发生。另外，不同类型的细胞可表达各自组织特异性抗原，从而导致不同组织和器官移植后发生排斥反应的强度各异。如内皮细胞(vascular endothelial cell，VEC)抗原，其编码基因与MHC紧密相连，被视为主要组织相容性抗原，可诱导受者产生强的细胞免疫应答，在急性和慢性移植排斥反应中十分重要。

【移植排斥反应的机制及影响因素】

移植排斥反应的本质是一种免疫应答反应，由多种免疫细胞所介导，其中T细胞是关键的效应细胞。参与移植排斥反应的淋巴细胞、识别抗原及功能见表4-3-1。

表4-3-1　参与移植排斥反应的淋巴细胞、识别抗原及功能

细胞类型	识别抗原	功能
$CD4^+$ T细胞	供者MHCⅡ类分子(＋肽) 自身MHCⅡ类分子＋供体肽段	1. 以细胞因子或者共刺激分子协助$CD8^-$ T细胞活化、增殖以及CTL的分化；促进B细胞Ig类型的转化、增殖以及效应细胞的分化 2. 细胞毒作用 3. 调节功能
$CD8^+$ T细胞	供者MHCⅠ类分子(±肽) 自身MHCⅠ类分子＋供体肽段	1. 细胞毒作用 2. 产生细胞因子 3. 调节功能
NK细胞	MHCⅠ类分子(激活或者抑制NK细胞的功能) 其他活化配体	1. 细胞毒作用 2. 产生细胞因子
B细胞	MHCⅠ和Ⅱ类分子 血型抗原 异种抗原	抗体介导的排斥反应(超急性或者急性体液排斥、慢性排斥)

既然移植排斥反应的本质是一种免疫应答反应，那么它的发生发展，同样遵循致敏或识别、增殖和分化、效应杀伤三个阶段。

(一) 识别过程　移植抗原可通过两种方式被主要效

应细胞——T细胞所识别，即直接呈递途径和间接呈递途径（图4-3-1）。直接呈递途径是指移植物细胞表面的MHC分子或抗原肽-MHC分子复合物（pMHC）可以不经过受者抗原呈递细胞（antigen processing cell，APC）处理，直接呈递并激活受者T细胞而致敏；而间接呈递途径则是指移植物释出的主要和次要组织相容性抗原经受者APC加工处理后，以供者抗原肽-受者MHC分子复合物的形式呈递给受者T细胞使之致敏。研究表明，在早期发生的排斥反应中，直接呈递途径和间接呈递途径协同发挥作用，其中直接呈递途径占主导作用，而间接呈递途径诱发的免疫应答在后来扩大排斥反应的进程中更为重要。

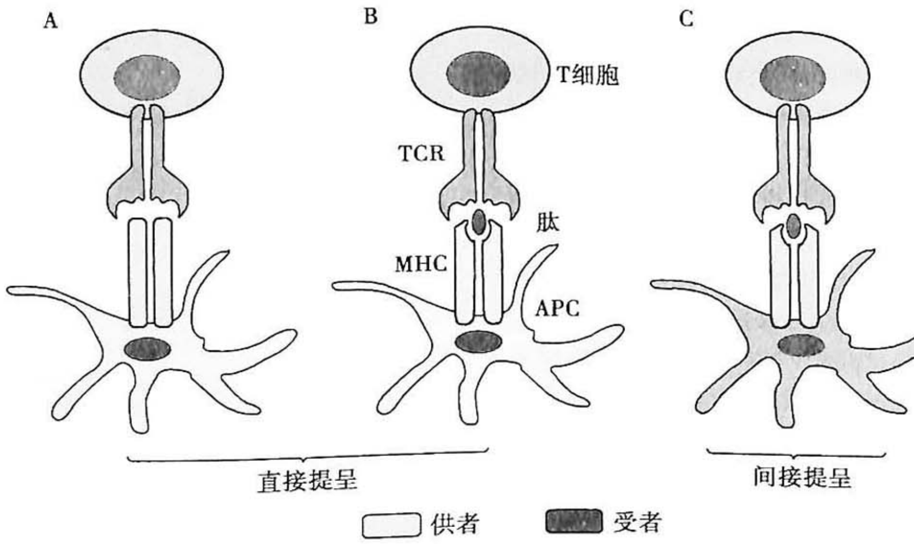


图4-3-1　移植抗原致敏受者方式

（二）增殖分化过程　受者体内的免疫活性细胞经致敏激活后，它们在移植物内或引流的淋巴组织中发生一系列细胞内代谢变化而出现增殖反应，表现为移植物局部引流的淋巴结肿大，淋巴结滤泡内的淋巴细胞数量增多，并可见转化的母细胞和处于分裂状态的淋巴细胞。

（三）效应杀伤过程　移植排斥反应的最终结果是受者体内产生的免疫反应导致移植物损伤及功能丧失，细胞免疫应答及体液免疫应答均参与其中。

T细胞介导的细胞免疫应答在移植排斥反应的效应机制中发挥关键作用。其在同种异体急性排斥反应中，$CD4^+$ Th1细胞是主要的效应细胞。受者$CD4^+$ Th细胞识别移植抗原后被活化，在移植物局部所产生的趋化因子等作用下，以活化的Th1细胞和巨噬细胞为主的单个核细胞浸润至移植物，并释放多种炎性因子（如IL-2和IFN-γ等），导致炎症反应，造成移植物组织损伤。此外，细胞毒性T细胞（cytotoxic T cell，Tc或CTL）在移植物的损伤机制中也发挥重要作用。

移植抗原特异性$CD4^+$ Th2细胞被激活可辅助B细胞活化并分化为浆细胞，进一步分泌针对移植抗原的特异性抗体。抗体可发挥调理作用、免疫黏附、抗体依赖细胞介导的细胞毒作用（ADCC）等，通过固定补体、损伤血管内皮细胞、介导凝血、血小板聚集、溶解移植物细胞和释放促炎性介质等多种机制，参与排斥反应发生（图4-3-2）。一般而言，除超急性排斥反应外，抗体在急性移植排斥反应中不起重要作用。

随着对移植排斥免疫反应研究的深入，发现还有多种非特异性因素影响着移植排斥反应的发生和发展。这其中包括促炎介质（如细胞因子及其受体和趋化因子及其受体）、细胞表面的共刺激分子、体液反应系统（如凝血系统）以及遗传的易感性等。

【移植排斥反应的类型】

根据移植排斥反应时免疫反应攻击靶向不同可将排斥反应分为两大类：一类是受者针对移植物产生的免疫反应称宿主抗移植物反应（host versus graft reaction，HVGR）；另一类是移植物针对受者组织的免疫攻击称移植物抗宿主反应（graft versus host reaction，GVHR）。前者多见于实体器官移植，后者主要见于骨髓及其他免疫细胞移植。

（一）宿主抗移植物反应　大多数情况下，同种器官移植发生的排斥反应属于这一类型，按移植排斥发生的速度、强度、发生机制和病理表现可分为超急性排斥反应、急性排斥反应和慢性排斥反应三种类型。

1. 超急性排斥反应（hyperacute rejection）　常见于异种器官移植。在同种器官移植中通常发生于有血管吻合的实质器官移植，而且受者大都是有事先致敏者。超急性排斥反应常在移植器官与受者血流接通后数分钟至几个小时内发生，反应急剧。主要是由抗体介导的血管内皮细胞活化引起的。可见于以下几种情况：①供受者间ABO血型不相容；②受者血液中含有抗供者白细胞和血小板的抗体，这些抗体往往是由于受者多次接受输血、血

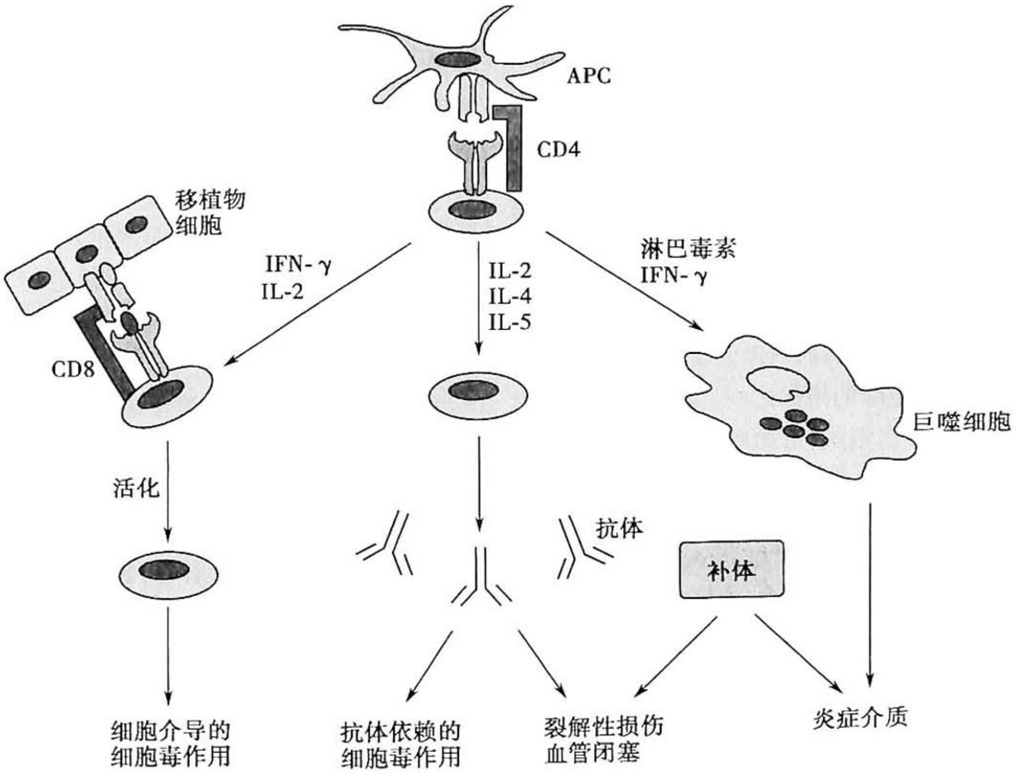


图 4-3-2 移植排斥反应的效应机制

液透析或多次妊娠后形成，也可能是与移植抗原呈交叉反应的病原体感染所诱发；③一些非免疫因素如移植器官缺血时间过长，灌流冲洗不彻底等，可以使血小板受损和凝血酶原改变，导致血管内血栓形成。此型排斥反应的主要病理学变化表现为移植物小血管的纤维素样坏死，大量中性粒细胞浸润、血栓形成和出血。超急性排斥反应一旦发生即很难逆转，但此型排斥反应可以通过移植前正确合理的配型和充分灌洗移植物来预防。不同器官对超急性排斥反应的敏感性不同，肾脏、心脏、胰腺较敏感，而肝脏对超急性排斥反应常表现为耐受。

2. 急性排斥反应(acute rejection) 是临床同种器官移植中最常见的一种类型。因为很难选择到 HLA 完全相同的供受者配对(除了在单卵孪生子间或两个单型完全相同的同胞间的 HLA 几乎完全相同)，因而这类排斥反应是难以避免的。但若能及时判定，并采取合适有效的抗急性排斥反应措施，大多数的急性排斥反应都可获得缓解而使移植器官的功能恢复，因而急性排斥反应是可逆的。此型排斥反应通常在移植后 3 周至 3 个月内发生，80%～90%发生于术后 1 个月内，也有的在术后数年才出现。随着时间的推移，急性排斥反应的发作频率逐渐减少，反应强度也减轻。早期发生的急性排斥反应是由 T 细胞介导的迟发型变态反应，而晚期发生的反应则合并有体液免疫的参与。病理组织学变化主要表现为移植物局部实质性细胞坏死，以间质水肿和大量细胞浸润为主，浸润的细胞大都为淋巴细胞、单核/巨噬细胞，也可见多型核白细胞和浆细胞。血管内有血栓形成，并且有免疫球蛋白和补体的沉着。急性排斥反应发作的临床表现为体温突然升高、全身不适、烦躁不安、头痛、心动过速等，伴有移植物局部肿胀和功能异常。另外，临床上有少数病例的急性排斥反应在移植后 2～3 天即出现，临床症状严重，预后不良。它的发生可能是由体内预先形成的抗体介导的，也有可能是事先致敏细胞的参与。

3. 慢性排斥反应(chronic rejection) 这类排斥反应通常发生在术后数周、数月甚至数年，常是急性排斥反应反复发作的结果，多与供受者组织不相容有关。临床上表现为移植器官的功能逐渐减退，可无明显症状和体征。增加免疫抑制剂的用量也无明显效果。病理变化可见移植物组织内不同程度的闭塞性血管炎、间质性炎症和纤维化形成等。慢性排斥反应中移植器官功能衰退的发生机制尚未完全清楚，一般认为可分为免疫损伤和非免疫损伤两种：①免疫损伤机制，受者 $CD4^+$ Th1 细胞介导的慢性迟发型超敏反应致血管内膜平滑肌增生，血管壁增厚，间质纤维化；Th2 细胞辅助 B 细胞产生的抗体损伤移植器官的微血管内皮细胞；反复发作的急性排斥反应造成移植物血管内皮持续性损伤，同时分泌多种生长因子(如转化生长因子等)引起动脉硬化、炎性细胞浸润等病理改变。②非免疫损伤机制，如移植物缺血时间过长，移植术后早期出现缺血-再灌注损伤，受者并发高血压、高脂血症、糖尿病、巨细胞病毒感染，等等。目前对慢性排斥反应尚缺乏理想的治疗措施，预后不良。

(二)移植物抗宿主反应 这类排斥反应主要是由于

移植物内的免疫活性细胞对受者组织细胞攻击造成的受者组织损伤所致，发生后一般难以逆转。常见于骨髓移植后，也可见于脾脏、胸腺、小肠移植或免疫缺陷的新生儿大量输血后。促成其发生的因素有：①移植组织内含有足够数量能识别受者体内移植抗原的免疫活性细胞，尤其是成熟T细胞；②受者通常处于免疫无能状态或者是免疫功能明显低下以至于无法排斥或清除植入的免疫活性细胞；③受者与供者间的MHC抗原不同，有些情况下，mHC抗原不相容也能导致移植物抗宿主反应的发生。据报道，HLA-C和HLA-DQB1等位基因产物参与GVHR发生，并将其视为判断供受者间HLA是否相配的指标之一。供者免疫细胞攻击的受者靶组织多为淋巴组织、造血组织、单核/巨噬细胞系统、皮肤、肝脏及消化道上皮细胞。动物实验已经证实$CD4^-$及$CD8^-$ T细胞在GVHR中发挥主要作用，受者由于手术损伤或细菌感染而引起的组织局部炎症微环境可促进供者T细胞向组织的浸润，继而导致受者组织损伤。新生或幼小动物因免疫系统功能尚未发育成熟，在接受同种骨髓移植时常会发生GVHR，表现为生长发育停滞、消瘦、体重减轻、腹泻、脱毛、肝脾肿大、贫血等，此种现象称为矮小病(runt disease)。在人类由移植物抗宿主反应导致的移植物抗宿主病(GVHD)可表现为急性和慢性。急性GVHD通常发生于骨髓移植后10～70天内，偶尔可推迟至移植后70～100天内，死亡率约为50%，幸存者转为慢性。急性GVHD患者可出现发热、皮疹、腹泻、黄疸、肝功能紊乱等临床综合征。慢性GVHD常在急性后发生，但也有不出现急性GVHD前驱症状的。慢性GVHD常侵犯全身各系统，临床表现类似于SLE综合征，出现多种抗核抗体，皮肤黏膜病变的发生率约为75%，亦有发生胃肠道和肝胆系统功能紊乱、白细胞及血小板减少等自身免疫现象。急性或慢性GVHD患者常因反复发生感染而死亡，这是骨髓移植不易成功的主要原因。近年来，随着免疫抑制药物的研究进展，严格选择HLA高度相容的供者，移植物抗宿主反应已经得到有效的控制，骨髓移植的成功率也得到提高。

【排斥反应的防治措施】

采取预防和有效的抗排斥反应策略是提高移植成功率，减轻和延缓移植排斥的关键，也是移植免疫领域研究的热点。有些方法虽未应用于临床，但在动物模型上已取得令人欣慰的结果，现将这些方法和原理总结如下。

(一)正确合理配型，选择理想供者　尽管在动物实验研究中曾报道移植的成功并不严格依赖于供受者间的配型相同，但要保证器官移植的成功，临床上认为选择配型合适的供者仍是关键。人红细胞血型抗原是一种重要的组织相容性抗原，供者ABO、Rh血型抗原必须与受者相同，符合输血原则。除选择健康和红细胞血型相同的供者外，尚需检测受者血清中预存的抗体和作HLA定型。前者是预防超急性排斥反应的有效措施。HLA型别匹配程度是决定供受者间组织相容性的关键因素。由于人类HLA的基因非常复杂，要使供受者的HLA基因完全匹配是难以达到的，但只要供受者间主要的MHC抗原相同，如HLAⅡ类抗原尤其是HLA-DR抗原相同，移植器官即能很好地成活，因为这些抗原能够直接激活受者Th细胞。另外供受者间混合淋巴细胞反应(MLR)也可用来估计供受者间主要组织相容性的差异程度，MLR的反应程度与移植效果通常是一致的。在骨髓移植中，还须进行交叉配型(cross-matching)，即做两组单向MLR，任意一组反应过强，均提示供者选择不当。

(二)免疫抑制药物的合理使用　目前使用的免疫抑制药物大多是非特异性的，主要包括类固醇、代谢毒素(如硫唑嘌呤、环磷酰胺)、真菌代谢产物(环孢素A、FK506)、生物制剂(抗淋巴细胞球蛋白ALG，抗CD3、CD4、CD8单克隆抗体，抗黏附分子抗体等)和中草药制剂(雷公藤、落新妇苷等)。类固醇具有广泛的抗炎作用，选择性的溶解未成熟胸腺细胞，抑制激活的巨噬细胞，下调APC和减少MHC抗原的表达。类固醇还能逆转IFN-γ对巨噬细胞和移植组织的多种效应和作用。代谢毒素类药物主要抑制造血干细胞，使淋巴细胞和其他白细胞的生长发育受抑制，并可溶解T细胞。以上两类药物的针对性不是很明显，毒副作用也较大，因此，应用时应及时调整药物剂量和使用时间。环孢素A是新一代强免疫抑制剂，它主要通过干扰抗原活化Th细胞的钙调磷酸酶活性，抑制细胞因子基因特别是IL-2基因的转录，从而阻止T细胞进一步活化增殖和Tc细胞的分化成熟，使T细胞介导的免疫反应受到明显抑制，但它对肾脏有较强的毒性。FK506的作用机制与环孢素A相似，因使用剂量低而毒性较小。新近出现的西罗莫司(rapamycin)的主要作用是干扰IL-2受体的细胞信号传递途径而阻断IL-2依赖的淋巴细胞活化，抑制T细胞的增殖(图4-3-3)。目前用于临床的生物制剂主要是针对免疫细胞膜抗原的抗体，这些抗体与相应抗原结合，激活补体从而清除体内T细胞。最近有报道，中药落新妇苷可有效抑制活化T细胞，有较广泛的应用前景。然而，由于非特异性免疫抑制药物大多具有毒副作用，而且晚期移植物功能损失主要由慢性免疫排斥反应所致，因此，开发具有新的作用机制的免疫抑制药物及诱导免疫耐受(见下文)是移植免疫研究的主要目标。目前，靶向抑制B细胞及浆细胞活化通路的药物正处于临床试验阶段，此类药物的合理应用将会有效促进移植物的长期存活。

(三)诱导免疫耐受　非特异性免疫抑制药物广泛抑制体内免疫应答，增加了使用者罹患感染和肿瘤的危险。因此，诱导受者产生特异性针对移植物的免疫耐受而保留对其他抗原的反应性，是预防移植排斥反应的理想措施。从目前的研究成果看，可以从以下几个方面达到此目的：

1. 主动免疫诱导获得性同种免疫耐受　即应用供者特异性T细胞疫苗(TCV)主动免疫成年动物，可使之对供

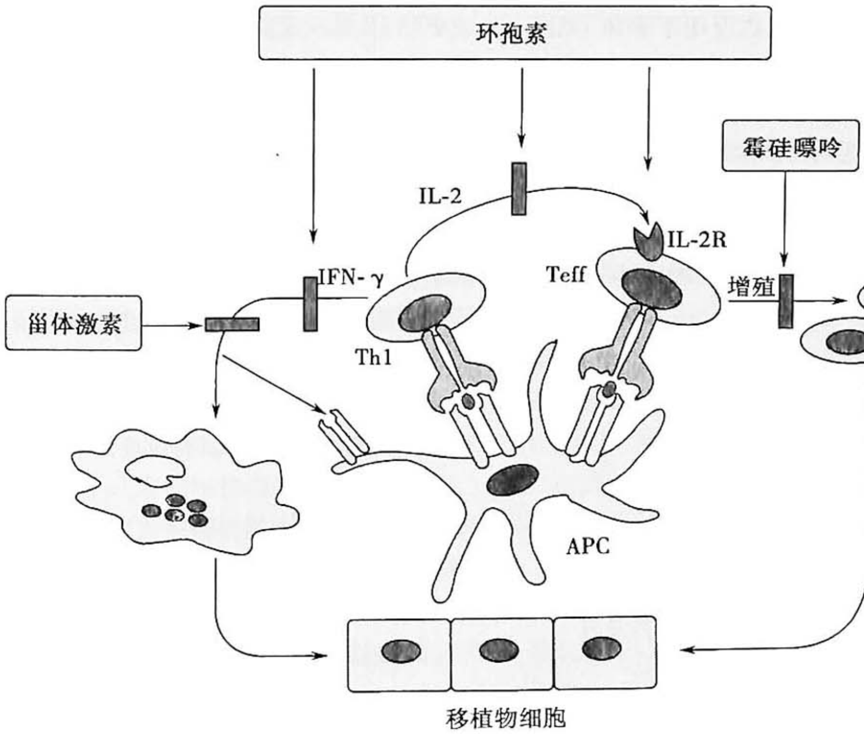


图 4-3-3 免疫抑制药物作用机制

者移植物耐受，明显延长移植物在受者体内的存活时间。研究发现，免疫受者T细胞对移植物的免疫应答能力明显降低，血清中也能检测到抑制T细胞增殖的因子。因TCV免疫动物的B细胞可分泌TCV特异的抗体，由此推测它的机制可能是通过上调抗TCV独特型T细胞而发挥免疫识别作用。另外，移植术前给受者输注移植抗原，也可延长移植物存活时间，而不引起超急性排斥反应。临床报道，供者特异性输血诱导的免疫耐受可提高移植成功率。

2. 建立受者体内嵌合体诱导移植耐受状态　嵌合状态(chimerism)是指接受同种实质性器官移植的受体内可检测到供者的细胞或遗传物质的现象。移植组织内很多细胞如巨噬细胞被宿主细胞代替，形成一种互相嵌合的状态。由于嵌合状态的形成能明显延长移植物的存活，甚至可作为移植物存活的指标，故在受者体内诱导嵌合状态是目前诱导移植耐受的重要策略之一。在器官移植前通过移植供者骨髓可成功地诱导嵌合状态，并可使受者产生对供者特异的免疫耐受。

3. 阻断同种免疫应答，诱导对移植物的耐受　能达到此目的的方法很多，概括起来有以下几点：①根据人工合成的MHC-Ⅰ类分子短肽在体外能特异阻断$CD8^+$ CTL前体细胞对同种异体MHC-Ⅰ类分子识别的原理，通过给动物口服、静脉注射或胸腺内注射人工合成肽来诱导同种免疫耐受已取得一定的成功；②如前所述，协同刺激分子在移植排斥反应中扮演着重要的角色，因此通过阻断协同刺激分子之间的作用，可以达到减轻排斥反应的目的。如用CTLA-4-Ig融合蛋白阻断CD80/86与CD28结合所产生的共刺激效应，用抗CD40或CD40L的单抗阻断它们之间的相互作用，均能明显减轻免疫应答反应强度。最近研究表明，联合使用上述两种抗体在某些情况下可取得更好的抑制效果。

4. 诱导免疫偏离　通过诱导Th2反应，使移植物排斥反应减轻。Th1细胞分泌的IL-2、IFN-γ等细胞因子可促进排斥反应的发生，而Th2细胞分泌的IL-4、IL-10等可抑制排斥反应，因此诱导免疫应答朝向Th2方向发展，有利于抑制排斥反应。

5. 过继输注调节性细胞　调节性T细胞(Treg)的发现为移植排斥的治疗提供了新的视角。过继输注Treg及其他调节性细胞(如NKT细胞、DC细胞等)对移植排斥反应的特异性抑制作用已在动物模型中得到证实。然而临床治疗所需调节性细胞数量之大使其临床应用的可行性有待进一步确定。

诱导特异性免疫耐受是解决移植排斥反应的理想措施，然而上文所述及方法大多处于实验研究阶段，仍需大量动物及临床试验的有力验证。

(四) 加强移植后免疫检测　免疫检测对临床移植极为重要，利于排斥反应的早期诊断与鉴别诊断，以便及时采取防治措施，防止排斥反应的发生和发展，对免疫抑制剂的选择使用也具一定的参考价值。如淋巴细胞亚群比例和功能测定及免疫分子水平测定(如抗体、补体、细胞因子受体表达水平等)，临床上须结合多项指标及临床表现进行综合分析。

(五) 发展异种移植和干细胞移植　随着同种器官移

植的广泛开展，器官来源的极度缺乏是现今限制移植手术开展的瓶颈之一。如能使异种移植成功应用于临床，无疑将是人类最大的福音。理想的移植物来源应是与人亲缘关系最近的其他灵长类动物，但由于存在饲养与繁殖不易、价格昂贵等诸多问题，故一般不考虑用此类动物作为异种移植物来源的候选者。猪因其容易饲养且器官主要解剖学和生理学指标与人体器官相似，成为人体移植的组织和器官的最佳来源(图 4-3-4)。但异种移植存在反转录病毒感染的危险，可威胁人类生命安全。

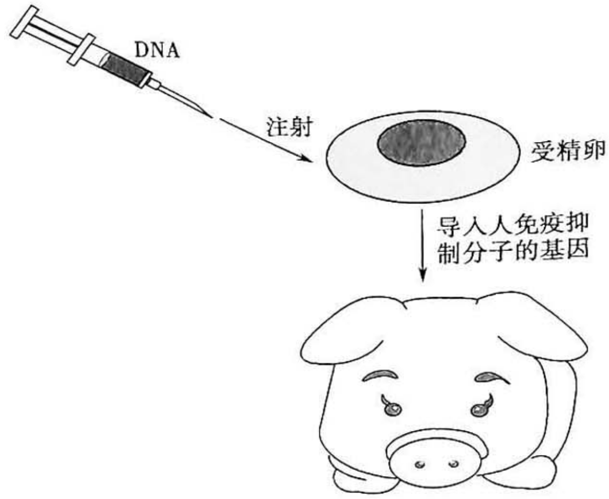


图 4-3-4　未来的器官移植来源——转基因猪

异种移植排斥反应的强度与同种异基因排斥反应相当或更强，其第一道障碍就是超急性排斥反应。主要是因为受者体内存在天然抗供者移植物的抗体，可激活补体系统和凝血系统，使移植脏器血管栓塞、坏死，导致超急性排斥反应的发生。异种移植同时也会出现急性和慢性排斥反应。在后两种反应中，NK 细胞和单核细胞起着关键作用，对此，诱导嵌合体，促进机体产生免疫耐受，仍是一条有用的途径。异种移植的诸多措施亦处于实验研究阶段，若能应用于临床，则将翻开临床器官移植的新篇章。

干细胞移植作为新兴的前沿科学领域，发展迅猛，无论是自体干细胞还是体细胞定向诱导干细胞移植已经在基础研究取得重大进展，将具有重要的临床应用前景。

参考文献

1. 周光炎. 免疫学原理. 第 2 版. 上海：上海科学技术出版社，2007.

2. 金伯泉. 医学免疫学. 第 5 版. 北京：人民卫生出版社，2008.

3. Mehrabi A，Fonouni H，Müller SA，et al. Current concepts in transplant surgery：liver transplantation today. Langenbecks Arch Surg，2008，393(3)：245-260.

4. Webber A，Hirose R，Vincenti F. Novel Strategies in Immunosuppression：Issues in Perspective. Transplantation，2011，91：1057-1064.

第四章　常用免疫功能检查及其临床意义

王晓川

免疫功能检查(immune function test)是临床评价机体免疫状况的重要手段，根据疾病的临床表现确定免疫功能检查的内容并结合两者对患者的免疫状况进行评价是临床免疫的基本内容。通过各种免疫生物学技术可以对固有免疫(innate immunity)和适应性免疫(adaptive immunity)的不同细胞和分子进行检测，了解各项免疫组分的数量和功能，可统称为免疫功能检查或评价。应用这些检查有助于临床诊断、治疗监视或预后推断的病状列于表 4-4-1。本章所述为常规免疫功能检查及其临床意义。常规免疫功能检查的内容包括对固有免疫的一些分子和细胞成分以及适应性免疫的体液免疫和细胞免疫组分进行初步的评价。

表 4-4-1　免疫功能检测的适应证

1. 先天性及获得性免疫缺陷病
2. 骨髓或其他淋巴样组织移植后免疫重建状态
3. 防止移植物排斥、治疗癌症或自身免疫疾病应用药物、照射及其他疗法引起的免疫抑制
4. 对自身免疫病可能有助于诊断或治疗监视
5. 过敏性疾病诊断
6. 免疫接种后效果监测
7. 临床或基础研究

【一般项目】

血常规检查是免疫功能检查最基本的内容。血常规的白细胞各个组分分别属于免疫系统的不同类别。中性粒细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞属于固有免疫的细胞组分，淋巴细胞属于适应性免疫。血常规可以帮助初步判断上述各个细胞组分的数量有无明显异常，对于一些疾病的诊断具有重要价值。

（一）中性粒细胞 中性粒细胞增多常见于各种细菌感染，其绝对数量和比例均增高。白细胞黏附分子缺陷的患者即便没有感染存在白细胞也会持续增高，这种增高主要表现为中性粒细胞的增高。中性粒细胞减少/缺乏症临床较为常见，一般<1000/μl 为中性粒细胞减少症；<500/μl 为中性粒细胞缺乏症。中性粒细胞减少/缺乏症可由多种原因引起，包括先天性缺陷和各种感染、肿瘤、药物、毒物所致的继发性减少或缺乏。无论什么原因所致的中性粒细胞减少/缺乏症都会造成机体抵御细菌感染的能力下降，容易造成细菌感染的播散。

（二）淋巴细胞 血常规中淋巴细胞主要是 T 淋巴细胞，占 70%左右，其他主要是 B 淋巴细胞和自然杀伤细胞。因此当血常规中淋巴细胞数量发生异常改变时各种淋巴细胞组分增多时血常规的淋巴细胞或许都能体现出来；但当 B 淋巴细胞和自然杀伤细胞减少时血常规往往难以体现出来，只有 T 淋巴细胞明显减少时通过血常规才可能体现出来。血常规淋巴细胞增多主要见于一些病毒感染以及淋巴细胞肿瘤性疾病。可以是各种淋巴细胞组分的增多。血常规中淋巴细胞减少，一般主要由于 T 淋巴细胞减少所致，包括原发性 T 淋巴细胞缺陷和联合免疫缺陷症，也可以由继发性 HIV 感染所致。

（三）其他细胞 单核细胞缺乏见于及其罕见的免疫缺陷患者，血常规难以确定。单核细胞增多可见于病毒感染。中性粒细胞或淋巴细胞减少可致单核细胞比例增高。嗜酸性粒细胞减少一般意义不大。嗜酸性粒细胞增多临床也较常见。以往以寄生虫感染多见，现多为过敏症患者。嗜碱性粒细胞减少一般意义不大，增高见于一些血液病。血常规中还常见异常淋巴细胞。这种情况最常见于 EB 病毒感染的患者。一些特殊情况当外周血细胞吞噬了异常颗粒后也会影响血常规检查的结果。这时需要根据临床表现和进一步检查以明确疾病诊断。

【体液免疫功能检查】

（一）B 细胞计数 特异性抗体是由 B 淋巴细胞（B 细胞）经抗原刺激，发育分化为浆细胞后产生。B 细胞的量与质的变化均可影响体液免疫功能。B 细胞的表面膜免疫球蛋白（SmIg）是该细胞的特征之一，可用直接免疫荧光法检测。现多采用单克隆抗体以免疫荧光技术检测各群 B 细胞共有的特征性 CD 抗原（CD19 或 CD20），以作 B 细胞计数。还可以同样技术测定 B 细胞发育早期不同成熟度 B 细胞特有的 CD 抗原，用于白血病、淋巴瘤和免疫缺陷病的研究和临床分型。

（二）B 细胞功能检测

1. 免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）测定

（1）IgG、IgA、IgM 定量检测：目前多使用散射比浊计进行测定。免疫球蛋白的含量可用国际单位（IU）或 g/L 表示，每一国际单位的 IgG、IgA、IgM 分别为 80.4μg、14.2μg 和 8.42μg。国内成人（上海地区）的参考正常值为：IgG 7.60～16.60g/L、IgA 0.71～3.35g/L 和 IgM 0.48～2.12g/L。不同地区人群的正常值可略有所差异。儿童 Ig 正常值因年龄不同而不同。

表 4-4-2 列述血清 IgG、IgA、IgM 水平在患病时的变化。

IgG 及 IgA 亚类早在 20 世纪 60 年代已鉴定。晚近已有单克隆抗体供应，可用单向免疫扩散或酶联免疫吸附试验（ELISA）测定 IgG、IgA 亚类含量。由于实验方法还不够标准化，正常参数尚未完善，故临床意义有限。

（2）IgE 的检测

1）IgE 总量测定：常采用 ELISA 或放射免疫试验（RIA）。ELISA 法较易操作，是按酶水解底物后显色的深浅来计算 IgE 的含量。RIA 法分为竞争法及非竞争法（RIST）两种，以后者较为灵敏可靠。1 国际单位（IU）的 IgE 为 2.4ng。IgE 总量与年龄相关，脐血中 IgE 一般<2kU/L，儿童期血中 IgE 含量随年龄递增，12 岁以后逐渐接近并稳定在成人水平。>14 岁者的正常值为<100kU/L（不同地区可有差异）。过敏性鼻炎、外源性哮喘、遗传性过敏性皮炎、肠道寄生虫感染等患者的血 IgE 量常明显升高。由于城市化进程，人群中寄生虫感染减少，总 IgE 增高对于筛查过敏性疾病具有一定的指导意义。但总 IgE 不增高不能否定过敏性疾病的存在。

2）过敏原特异性 IgE（allergen-specific IgE）的检测：过敏原皮肤试验与体外检测血清过敏原特异性 IgE（sIgE）是过敏性疾病诊断最常用的 2 种方法。过敏原皮肤试验最常用的是皮肤点刺试验（SPT）。SPT 的优点是方便、快捷、直观。组胺速发性皮肤反应峰值时间是 8 分钟，过敏原反应的峰值时间是 15 分钟。SPT 获得的是定性或半定量结果，结果的判断受技术和所使用的试剂影响很大。一般给出阳性或阴性结果，若能给出风团和红晕反应的直径测量结果则有利于不同检测时间和医院间的比较。测量皮试反应的方法包括直径和反应面积，最大直径或平均直径与面积的相关系数达到 90%。一般 SPT 阳性的标准是风团块直径≥3mm。与血清 sIgE 进行比较≥0.35kU/L。但对某些种类的过敏原并不能真实反应过敏的程度。也有推荐皮试结果的判断可以皮试的结果与阳性对照组胺进行比较，确定不同的反应等级。另可使用胶带将反应区域粘贴下来作为记录。如存在①严重的皮炎及皮肤划痕症阳性患者；

表 4-4-2 患病时血清免疫球蛋白的水平

疾病	IgG	IgA	IgM
免疫缺陷病			
联合免疫缺陷	↓↓~↓↓↓	↓↓~↓↓↓	↓↓~↓↓↓
X-连锁无丙种球蛋白血症	↓↓~↓↓↓	↓↓~↓↓↓	↓↓~↓↓↓
常见变异性免疫缺陷	↓~↓↓↓	↓~↓↓↓	↓~↓↓↓
选择性 IgA 缺陷	N	↓↓↓	N
丧失蛋白的胃肠道病	N~↓↓↓	N~↓↓↓	N~↓↓↓
急性灼伤	N~↓↓↓	N~↓↓↓	N~↓↓↓
肾病综合征	N~↓↓↓	N~↓↓↓	N~↓↓↓
单克隆性丙球蛋白病(MG)			
IgG(如,G-骨髓瘤)	N~↑↑↑	N~↓↓↓	N~↓↓↓
IgA(如,A-骨髓瘤)	N~↓↓↓	N~↑↑↑	N~↓↓↓
IgM(如,M-巨球蛋白血症)	N~↓↓↓	N~↓↓↓	N~↑↑↑
轻链疾病(即 Bence Jones 骨髓瘤)	N~↓↓↓	N~↓↓↓	N~↓↓↓
慢性淋巴细胞白血病	N~↓↓↓	N~↓↓↓	N~↓↓↓
感染			
传染性单核细胞增多症	↑~↑↑	N~↑	↑~↑↑
艾滋病(AIDS)	↑↑	↑↑	↑↑
亚急性细菌性心内膜炎	↑~↑↑	↓~N	↑~↑↑
结核	↑~↑↑	N~↑↑↑	↓~N
深部霉菌感染	N	N~↑	N
放线菌病	↑↑↑	↑↑	↑↑↑
肝脏疾病			
病毒性肝炎	↑~↑↑	N~↑	N~↑↑
Laennec 肝硬化	↑~↑↑↑	↑~↑↑↑	N~↑↑
胆管性肝硬化	N	N	↑~↑↑
慢性活动性肝炎	↑↑↑	↑	N~↑↑
胶原性疾病			
系统性红斑狼疮	↑~↑↑	N~↑	N~↑↑
类风湿关节炎	N~↑↑↑	↑~↑↑↑	N~↑↑
Sjögren 综合征	N~↑	N~↑	N~↑↑
硬皮病	N~↑	N	N~↑
其他			
肉芽增生病	N~↑↑	N~↑↑	N~↑
霍奇金病	↓~↑↑	↓~↑	↓~↑↑
单核细胞白血病	N~↑	N~↑	N~↑↑
囊性纤维增生病	↑~↑↑	↑~↑↑	N~↑↑

注:N 正常;↑轻度增高;↑↑中度增高;↑↑↑显著增高;↓轻度降低;↓↓中度降低;↓↓↓显著降低;~范围

②皮肤试验可能激发过敏性休克者;③有毒、非水溶性或高度致敏作用的抗原;④食品过敏原(皮肤试验可靠性差)则应避免 SPT。当然皮肤试验所用试剂应标化,以免引起全身性过敏反应。

体外检测血清过敏原 sIgE 系检测针对某种过敏原的特异性 IgE 类抗体含量。测定血清 sIgE 主要通过放射性免疫分析、酶联免疫吸附试验(ELISA)、化学发光法等试验。经典的测定方法为放射性过敏原吸附试验(RAST):先将过敏原与支持物(葡聚糖凝胶、琼脂糖凝胶、纤维素等)交联,再将交联物与患者血清混合,最后再与^{125}I 标记(若用 ELISA 法,则以酶标记)的抗 IgE 作用,若形成过敏原-特异性 IgE-^{125}I 标记的抗 IgE 结合物,说明患者血清中含特异性 IgE,其含量可依此结合物中放射性多少来计算。已有许多商品化试剂根据类似的免疫分析方法用于体外检测血清中过敏原特异性 IgE。我国目前主要采用是 ELISA 方法体外检测过敏原。sIgE 浓度的体外测定对过敏性疾病的临床诊治提供了定量的标准。常用的体外检测 sIgE 的系统对各种过敏原的检测一般敏感性较高。如一项研究显示儿童牛奶过敏使用 UniCAP 体外检测 sIgE,敏感性为 91%,特异性为 70%。鸡蛋过敏的敏感性为 94%,特异性为 64%;对于吸入过敏原野草花粉敏感性为 91%,特异性为 70%。测定 sIgE 具有可重复性、精确性和定量等优点。

检测过敏原有利于区别 IgE 介导的和非 IgE 介导的喘息、鼻炎及湿疹等疾病。过敏原检测是明确诊断的重要手段之一。但过敏原的检测与过敏性疾病之间也并非完全一致。因此结合病史和体格检查是诊断过敏性疾病所必需的。由于效率和敏感性的原因,SPT 仍旧是过敏性疾病诊断的最主要的方法。但 SPT 的不足是缺乏客观性。尽管 SPT 试剂的质量已有明显改善,并有一些标准化的试剂供应,但标准并非绝对,不同的标准化试剂,主要成分的差异十分显著。定量的 sIgE 检测结果与现存的症状之间存在关系,与单纯的获得定性与半定量结果的 SPT 相比 sIgE 检测能为临床医师提供更多的信息。以往认为过敏原检测的阳性程度与疾病发生与否关系不大。新近的一些研究显示体外测定 sIgE 的水平与过敏性疾病的发生之间存在相关性。血清中 sIgE 的水平越高,患者对相应过敏原发生过敏反应的可能性越大。常见的屋尘螨、猫和狗过敏原均存在这种相关性。

(3) IgG4:IgG4 可能也参与这类变态反应,采用上述类似的 RIA 或 ELISA 法可以检测血清中特异 IgG4。有人提出高滴度的特异性 IgG4 抗体的出现,可能与脱敏治疗失败相关,但还有待进一步研究。

2. 抗原或丝裂原作用后抗体应答水平检测 测定同种血凝素是临床上最简便且有意义的检查机体抗体应答的

方法。非AB血型者因在生后接触了与ABO血型抗原有交叉的多糖抗原，可产生抗A和(或)抗B的IgM类同种血凝素，其滴度在大于1岁的正常人群中达≥1∶4。若曾输注过ABO血型不匹配的血或在子宫内已经被异型血致敏者，可出现IgG类同种血凝素。为检查抗体应答，在某些有免疫缺陷表现的患者还需作主动免疫前后血清中特异性抗体含量测定。在体外，将美洲商陆或葡萄球菌A蛋白等B细胞丝裂原作用于T、B及单核细胞的混合培养物，以检测多克隆B细胞合成免疫球蛋白能力的试验已广泛应用于临床免疫研究。

(三) 自身抗体检查　自身抗体(autoantigen)是B细胞针对自身抗原成分所产生的对自身组织或器官起反应的抗体，自身抗体可以针对细胞内成分也可以针对细胞外成分。根据影响的范围，自身抗体可以分为器官特异性和器官非特异性自身抗体。对细胞核或细胞质抗原的自身抗体可以对所有组织器官发生反应，引起系统性自身免疫病，如系统性红斑狼疮、系统硬化症、多发性肌炎/皮肌炎等。针对特殊的组织或器官抗原成分的自身抗体往往引起相应器官特异性损害——产生器官特异性自身免疫病，如自身免疫性甲状腺炎、糖尿病等(表4-4-3)。检测自身抗体的方法种类繁多，包括免疫荧光、ELISA、免疫双扩散、凝集反应、免疫印迹、免疫沉淀分析等。一种方法可用于多种自身抗体检测，一种自身抗体可使用不同方法测定。不同种类的自身抗体有适宜的检测方法(下面分别描述)。

1. 器官非特异性自身抗体

(1) 类风湿因子(rheumatoid factors，RFs)：是抗人类多克隆IgG Fc段的自身抗体。RFs可以是任何一种Ig，一般实验室检测的RFs是IgM抗体。因为RFs最先在类风湿关节炎患者血清中检测到，故得此名称。RF可以通过不同的方式测定，包括乳胶试验、羊细胞黏附试验以及近来采用的比浊分析或酶联免疫分析等。最初检测RF是使用IgG包被的人O型血或绵羊红细胞观察凝集反应，之后改为乳胶凝集试验或比浊法。一般正常人RF滴度为1∶80。RFs在诊断类风湿关节炎时敏感性为75%～80%。病情早期尤其是第一年敏感性只有约50%。类风湿关节炎患者产生RFs的原因还不清楚。正常人长期感染如亚急性细菌性心内膜炎、结核、梅毒和慢性病毒感染(尤其是丙型肝炎)也可出现RFs。此外，巨球蛋白血症和B细胞系肿瘤也可出现具有RF反应活性的单克隆Ig。需要强调的是即便存在RFs，甚至是高滴度的，也不能作为诊断RA的特异性依据。约1%～5%的健康人群体内存在RFs。老年人阳性比例尤高，可能有10%女性老年人RFs阳性。健康人中RFs一般滴度较低。约70%以上的丙型肝炎病毒引起的慢性活动性肝炎RF阳性，而且滴度也高。RF在判断预后更有意义，高滴度的RF提示严重的RA。RF阳性(血清阳性)RA患者可能比阴性患者容易发生进行性、侵蚀性关节炎并导致关节功能受损，尤其可能合并关节外合并症。风湿结节、风湿性肺病、血管炎、Felty综合征(中性粒细胞减少症、脾肿大)以及继发性干燥综合征。

表4-4-3　疾病与自身抗体

疾病	自身抗体举例
器官特异性抗体	
内分泌病	
胰岛素依赖型糖尿病	抗胰岛素抗体
毒性甲状腺肿	抗甲状腺刺激激素抗体
桥本甲状腺炎	抗甲状腺微粒体抗体
肝脏疾病	
自身免疫性肝炎	抗平滑肌抗体
胃肠道疾病	
恶性贫血	抗壁细胞抗体
血液系统	
自身免疫性溶血性贫血	温抗体，冷凝集素
自身免疫性血小板减少	抗血小板抗体
自身免疫性粒细胞减少症	抗中性粒细胞抗体
中枢神经系统	
重症肌无力	抗乙酰胆碱受体抗体
泌尿系统	
肾炎肺出血综合征	抗肾小球基底膜抗体
器官非特异性抗体	
系统性红斑狼疮	ANA，抗核糖体抗体
多发性肌炎/皮肌炎	抗tRNA合成酶抗体或其他抗细胞质抗体
系统硬化症	抗核仁抗体
原发性胆汁性肝硬化	抗微粒体抗体
干燥综合征	ANA或抗细胞质抗体
类风湿关节炎	类风湿因子，ANA

(2) 抗核抗体(anti-nuclear antigen，ANA)：是以细胞的核抗原为靶抗原的自身抗体的总称。检测方法：待检测血清与富含核组织切片(人类Hep2细胞、鼠肝等)共同孵育，抗体与核成分结合，再加入荧光素标记的抗人免疫球蛋白抗体，使用荧光显微镜观察有无发出荧光的核。使用不同的血清稀释度(滴度)可以对血清中ANA进行半定量。结果以阳性(滴度)、阴性表示。还可描述荧光图谱，如均质型、周边型、斑点型、核仁型等，各型提示存在不同种类抗体。ANA通常作为各种针对核抗原的不同抗体的筛查试验。ANA检测是诊断SLE的重要实验室依据，对于其他自身免疫性风湿病的诊断也有帮助。高滴度ANA具有临床意义，需要进一步检测其他特异性抗体类型。ANA滴度

高低与疾病的进程和治疗效果关系不大。5%～30%的健康成人当中通过免疫荧光技术检测 ANA 存在低滴度阳性(1∶40)。老年人尤其是女性可能出现高滴度 ANA。持续、高滴度 ANA 比暂时性低滴度 ANA 更有临床意义。许多药物，如普鲁卡因胺、肼屈嗪和异烟肼可能引起 ANA 阳性。药物性狼疮 ANA 也可呈阳性。非特异性疲劳和关节痛的患者，ANA 阴性提示 SLE 可能性小，仅仅 ANA 阳性也不能确诊。必须依据其他病史、体格检查和实验室检查综合分析确立诊断。

(3) 抗 DNA 抗体(anti-DNA antibody)：一般认为诊断 SLE 最重要的自身抗体是抗双链 DNA(dsDNA)抗体。目前临床较多采用荧光免疫分析和 ELISA 技术测定抗 dsDNA 抗体。由于方法较敏感，阳性结果应根据临床病史和其他实验室检查进行综合判断。高滴度针对自然、未变性的双链 DNA 抗体对诊断 SLE 具有高度特异性。约 80%的 SLE 患者抗 dsDNA 阳性。抗 dsDNA 抗体滴度还与疾病的严重程度相关。狼疮肾患者肾小球也存在抗 dsDNA 抗体，提示此抗体也参与肾脏的病理损害。因此抗 dsDNA 抗体有助于临床诊断、判断预后以及了解 SLE 的活动程度。相比较而言抗单链 DNA 抗体的临床价值则十分有限。

(4) 抗可提取核抗原(extractable nuclear antigen, ENA)抗体：血清中针对一组水溶性、可使用盐水提取的核抗原成分的抗体。此类抗体种类繁多，不断有新的核抗原成分获得并用于检测针对此类抗原的抗体。一般通过免疫印迹法、双扩散或 ELISA 方法进行检测。抗 ENA 抗体是诊断自身免疫病有效的实验室检测(表 4-4-4)，包括对红斑性狼疮、系统硬化症、多发性肌炎、皮肌炎、混合性结缔组织病、干燥综合征和重叠综合征等的诊断。

表 4-4-4　常见抗 ENA 抗体与疾病的关系

核抗原	疾病	抗体阳性比例
Sm	SLE	15%～30%(高特异性)
	药物性狼疮	阴性
U1RNP	混合性结缔组织病	90%～100%
	SLE	20%～30%
SSA	干燥综合征	70%～100%
	SLE	35%～70%
	新生儿红斑性狼疮	80%～90%
SSB	干燥综合征	40%～90%
	SLE	15%
Scl-70	系统性硬化病	25%～35%(高特异性)
Jo-1	多发性肌炎	20%～30%
	皮肌炎	25%～30%(高特异性)
	SLE	0～5%

1) 抗 Sm 抗体(antibodies to the Sm antigen)：抗 Sm 抗体对于诊断 SLE 也具有高度特异性，但诊断时 SLE 患者只有 15%～30%呈阳性。亚裔和非洲裔阳性率比白种人高。现已经清楚 Sm 抗原属于 RNA-蛋白质复合物。

2) 抗核糖核蛋白抗体[antibodies to RNP(U1RNP) antigen]：SLE 和系统硬化症患者血清中可出现 U1RNP。U1RNP 是混合性结缔组织病的特征性抗体。

3) 干燥综合征(Sjögren syndrome)-A 抗原(SSA)：也称 Ro 抗原，干燥综合征(Sjögren syndrome)-B 抗原(SSB)也称 La 抗原。两者的抗体常同时存在，是干燥综合征的特征性抗体。SLE 患者也可存在上述两种抗体，尤其是明显对光敏感皮疹而没有肾损害的患者。此外，新生儿狼疮综合征也可出现抗 SSA 和(或)SSB 抗体。

4) 抗 Jo-1 抗体(antibodies to Jo-1)：Jo-1 抗原是组氨酰-tRNA 合成酶。抗 Jo-1 抗体与皮肌炎关系较密切。虽然仅 25%～30%皮肌炎患者抗 Jo-1 抗体阳性，但具有较高特异性。在合并有间质性肺部疾病的皮肌炎患者抗 Jo-1 抗体阳性率较高。

5) 抗 Scl-70 抗体(antibodies to Scl-70)：Scl-70 抗原是 DNA 拓扑异构酶Ⅰ。与弥漫性硬皮病(系统硬化症)关系最大的是抗 Scl-70 抗体，约 30%这类患者抗 Scl-70 抗体阳性。

(5) 抗其他成分抗体

1) 抗组蛋白抗体：抗组蛋白抗体阳性提示药物性狼疮，普鲁卡因胺引起的狼疮患者 90%抗组蛋白抗体阳性。SLE 患者也可呈阳性，但同时大部分 SLE 患者抗 dsDNA 抗体也呈阳性，药物性狼疮则不然。

2) 抗中性粒细胞抗体(ANCAs)：有两种免疫荧光类型：分布于细胞质(cANCA)和分布于细胞核周围(pANCA)。cANCA 与 Wegener 肉芽肿有关，一般临床表现越严重，cANCA 的滴度也越高。约 95% Wegener 肉芽肿活动期患者 cANCA 阳性，而非活动期或局限活动期患者只有 60%阳性。抗体滴度也随治疗好转而降低，疾病恶化而升高。

3) 抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, APC)：约 40%的 SLE 患者抗磷脂抗体(aPL)阳性。

2. 器官特异性自身抗体　此类抗体较多，而且不断有新的抗体被发现和应用于临床。由于仅仅是针对特定组织或器官抗原产生的抗体，所以这类抗体主要与相对应的组织器官起反应，引起这些组织器官的损害。一般这类抗体在诊断相应的疾病中具有重要的价值，尤其是存在高滴度抗体时。针对器官特异性自身抗原产生自身抗体与其相关性疾病可参阅相关章节。

(四) 补体的检测

1. 总补体(total complement, CH50)　羊红细胞和溶血素结合能激活补体，并导致红细胞裂解(溶血反应)，依此原理来检测血清中的补体活性。将新鲜血清加入定量的羊红

细胞及溶血素中，观察使半数红细胞溶解所需的血清量，以CH50单位/ml表示结果，正常值因方法不同而异。补体C1～C9中任何一个组分的含量降低，均可使总补体量降低，故可以此作为过筛试验。

2. 补体C3(complement C3)　采用琼脂单向扩散法，依C3和羊抗人O血清形成的沉淀环大小来计算C3的含量，国内正常值为0.80～1.60g/L。

3. 补体C4(complement C4)　可用琼脂单向扩散法，也有用溶血试验法。

4. B因子(factor B)　可采用琼脂单向扩散法检测。另利用B因子在Mg^{2+}的促进下，可使兔红细胞经旁路途径溶解的原理，用溶血法检测B因子含量。

凡用琼脂单向扩散法测定C3、C4等组分的试验，均可用散射比浊法代之，以获取更精确的定量。

5. 补体组分裂解产物　C3被裂解后产生若干片段，其中C3c片段仍保留原有的抗原性，但电泳迁移率向阳极端的移动加快，因此可用琼脂交叉免疫电泳法进行检测；即第一次电泳作蛋白区带分离，使C3与C3c分开，第二次将琼脂板转动90°，作火箭电泳，经处理后可见两个毗邻的沉淀峰，泳动快的前峰为C3c，按含量多少计算裂解值。另可制作抗C3d血清，用琼脂扩散法检测C3d。晚近有人应用RIA或ELISA法测定C3a、C4a、C5a、Ba和C5b～C9复合物等补体裂解片段。这些测定可以更敏感地检出血清补体水平尚在正常范围内的补体激活变化。如用于某些SLE及类风湿关节炎患者的治疗监测。

6. C1抑制物(C1 inhibitor, C1INH)　C1本身为一脂酶，可水解某些脂质，而C1INH则能抑制其作用。如患者血清中缺乏C1INH，则脂质极易被C1所水解。依据该原理建立的脂酶抑制试验，可用于诊断遗传性血管神经性水肿。另也可用琼脂单向扩散法检测C1INH。

7. 组织切片中补体组分检测　多采用直接或间接免疫荧光法检测C3(或IgG)等在组织中的沉积，该检查有助于肾小球肾炎的分型。

8. 补体系统异常的临床意义

(1) 先天异常：如遗传性血管神经性水肿(C1INH缺乏)、补体各个(单一)组分缺陷病等。

(2) 后天异常：补体含量增多见于部分感染性疾病的早期。补体量减少可由于：①免疫机制激活而消耗了补体，如SLE活动期、急性肾小球肾炎早期、SLE伴肾病者、高球蛋白血症、冷球蛋白血症、溶血性贫血发病后、重症类风湿关节炎、血清病、重症肌无力、急性移植排斥反应、基膜增生型肾小球肾炎及感染性休克等；②补体合成减少，如某些慢性肝病、小儿进行性肾小球肾炎等。

(五) 循环免疫复合物(circulating immunocomplex, CIC)检测　CIC的检测方法很多，目前认为C1q法较好，利用C1q能与免疫复合物中的IgG或IgM结合的原理，设计了C1q结合试验、偏离试验、抑制试验，固相C1q-RIA和ELISA等。也可利用胶固素(牛血清蛋白的一种成分)能与免疫复合物携带的C3b灭活物相结合的原理，而采用固相RIA或ELISA法测定。此外，单克隆类风湿因子(mRF)也能与复合物中的IgG结合，可采用mRF免疫扩散及固相RIA等检测。Raji细胞(从Burkitt淋巴瘤中分离的细胞株)能与复合物中的补体结合，借此作定性和定量检测。

CIC的检测有助于了解SLE、类风湿关节炎、血清病等的病情发展。

【免疫细胞功能检查】

(一) 迟发型皮肤过敏试验(delayed cutaneous hypersensitivity test)　迟发型皮肤过敏试验常用以检测Ⅳ型变态(或超敏)反应，也是细胞免疫功能的简易指标，可作为过筛试验。常用的皮试抗原有结核菌素(OT或PPD)、链激酶-链道酶(SK-SD)、腮腺炎病毒、白念珠菌素等，也可用二硝基氯(氟)苯(DNCB或DNFB)作皮肤涂敷(不可作皮内注射)。植物血凝素(PHA)皮试的可靠性尚有争议。临床上宜用几种抗原同时做皮试，若均呈阴性提示患者细胞免疫功能减低或缺如，需作进一步检查。

(二) T细胞计数

1. CD3细胞计数　CD3抗原可作为成熟T细胞表面标志分子(小部分活化的NK细胞也有)。以单抗和免疫荧光技术，用荧光显微镜或流式细胞仪进行计数。正常值为54%～74%。

2. T细胞亚群检测　T细胞主要有CD4和CD8两个亚群。按分泌细胞因子不同，CD4细胞又分为Th0、Th1、Th2和Th3四种亚群(见临床免疫学概论第一章中T淋巴细胞)。Th1细胞有辅助CD8T细胞分化成熟，介导Ⅳ型变态反应和直接杀死靶细胞以及抑制Th2细胞等功能，因此Th1细胞能增强细胞介导的免疫；Th2细胞主要辅助B细胞生成抗体以及抑制Th1细胞功能，故增强抗体介导的体液免疫；Th3能抑制细胞和体液免疫。CD8 T细胞称细胞毒性T(Tc)细胞，它也可分为Tc1、Tc2和Tc3。Tc1和Tc2皆有杀伤和一定辅助与抑制功能；Tc3细胞功能同Th3细胞。CD4和CD8T细胞还可分为从未接触过抗原的初始(naive)T细胞($CD4^+/CD8^-$、$CD45RA^+$)和活化、记忆T细胞($CD4^+/CD8^+$、$CD45RO^+$)。一般认为正常人CD4与CD8之比应为(1.3～2.1)：1。目前主要用于获得性免疫缺陷综合征(即AIDS)、原发性免疫缺陷病、T细胞型急性白血病及自身免疫病的实验诊断和研究。可能出现CD4与CD8两种细胞比例变化的相关疾病列于表4-4-5。曾报道检测CD4的亚群有助于多发性硬化症活动性的判断，该病活动时$CD4^+$ $CD45RA^+$细胞减少而$CD4^+$ $CD45RO^+$细胞增多。

表 4-4-5 人外周血 CD4∶CD8 两种细胞比值

降 低	增 高
伴肾病变的 SLE	类风湿关节炎
AIDS	1 型胰岛素依赖性糖尿病
急性巨细胞病毒感染	不伴肾病变的 SLE
疱疹病毒感染	原发性胆汁性肝硬化
传染性单核细胞增多症	特应性皮炎
麻疹	Sézazy 综合征
急性淋巴细胞白血病缓解期	牛皮癣
髓性增生不良综合征	川崎病
骨髓移植恢复期	慢性自身免疫性肝炎
GVH 病	
接触阳光或紫外线	
剧烈运动	

注：SLE：系统性红斑狼疮；AIDS：获得性免疫缺陷综合征；GVH：移植物抗宿主

（三）T 细胞功能检测

1. 淋巴细胞增殖（转化）试验（lymphocyte transformation test） 体外培养的淋巴细胞中加入植物血凝素（PHA）或伴刀豆素 A（ConA）等丝裂原或抗 CD3 单抗，可使全 T 细胞激活、转化为母细胞，而后分裂增殖。也可采用混合淋巴细胞培养，作为对同种异型抗原的 T 细胞转化试验。可用形态学计数方法，也可用放射性核素标记的胸腺嘧啶核苷（^{3}H-TdR）法来评定细胞转化情况。本试验有助于原发性及继发性免疫缺陷病的诊断，也有助于肿瘤等疾病患者免疫功能状态的观察。

2. 临床上非常规检测的其他 T 细胞功能试验 ①T 辅助细胞或抑制细胞功能检测：如测定 T 细胞辅助或抑制 B 细胞在美洲商陆（PWM）作用下合成免疫球蛋白的功能，T 细胞抑制 T 细胞增殖水平等；②测定 T 细胞产生细胞因子：如白介素（IL）2、IL-3、IL-5、γ-干扰素、IL-4 或 TNF 的水平；③T 细胞表面 IL-1 和 IL-2 等受体测定；④对 IL-1、IL2、IL-4 或γ-干扰素的反应。这些检测主要用于免疫缺陷或免疫失调性疾病的病损环节检查与研究。

（四）杀伤细胞检测

1. K 细胞 K 细胞须在抗体参与下才能杀伤靶细胞。以^{51}铬标记的鸡红细胞作为靶细胞，加入鸡红细胞抗体及患者淋巴细胞，测定被杀伤红细胞释放的放射性强度，计算 K 细胞引起的^{51}铬释放率。该项检测可作为免疫功能指标之一。

2. NK（自然杀伤）细胞检测 NK 细胞的杀伤作用无须抗体参与，以^{51}铬标记靶细胞（K562 细胞），加入患者淋巴细胞，测定被杀伤细胞所释放的放射性强度，计算 NK 细胞活性。也可检测 NK 表面的 CD16 抗原或 CD56 抗原（方法同其他 CD 抗原检测）进行 NK 细胞计数。肿瘤、自身免疫病、免疫缺陷病以及移植排斥反应中，NK 细胞活性均可发生变化。

（五）巨噬细胞功能检测（发疱试验） 用斑蝥酒精浸液刺激皮肤发疱，收集疱液中的巨噬细胞并与鸡红细胞混合孵育，计数 100 个巨噬细胞中吞噬的红细胞数并除以 100 即为吞噬指数。测定单核/巨噬细胞表面的 CD14 抗原可进行这类细胞的计数，本项试验有助于了解癌肿等患者大吞噬细胞的数量与功能。

（六）中性粒细胞功能 中性粒细胞的功能有趋化性、吞噬活力及杀菌作用等。趋化性试验中以大肠埃希菌培养过滤液提供趋化因子，在一特殊小培养盒（Boyden 小盒）内，观察细胞移行入滤膜中的距离（也可用琼脂糖做试验），判断白细胞趋化性的强弱-吞噬功能测定是将白细胞与葡萄球菌混合孵育，计算 100 个白细胞吞噬细菌数及吞噬指数。吞噬颗粒后的代谢活性，还可用硝基四唑氮蓝（NBT）试验或化学发光法进行测定。近年来使用流式细胞仪测定中性粒细胞吞噬二氢若丹明（DHR）来判定其功能，更为简便和客观。杀菌作用是将白细胞与金黄色葡萄球菌混合，加入健康人血清（提供补体），并作细菌培养及菌落计数，以推算白细胞的杀菌活性。这些测定的意义可参考第二十篇中的"中性粒细胞功能紊乱"。

参考文献

1. 王晓川. 血常规白细胞及其组份判读的一知半解. 中国循证儿科杂志，2011，6：324-326.

2. 王晓川. 儿童临床免疫功能评价. 实用儿科临床杂志，2008，21：1635-1638.

3. 李茹，孙晓云，栗占国. 自身抗体在风湿病诊断中的意义及其研究进展. 中国实验诊断学，2005，1：27-30.

4. Tomar RH, Fleisher TA, Nowak-Wegrzyn A, et al. Diagnostic Immunology. In Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, et al. (eds). Clincal Immunology: principles and practice, 2nd ed. Mosby, 2001, Chapter 120-124.

第五章 疾病的免疫治疗基础

储以微

免疫治疗(immunotherapy)是指根据免疫学原理和利用免疫学手段,针对低下或亢进的机体免疫状态或疾病,通过人为地干预,增强或抑制机体免疫功能,以达到治疗效应所采取的措施。免疫学的迅猛发展为治疗策略的更新与完善提供了坚实的理论基础,同时基因组研究和生物信息学的迅速发展对免疫学产生巨大影响,引起免疫治疗的重大变革,从根本上改善疾病的转归。免疫治疗已逐渐发展为一门崭新的学科分支。

【免疫分子治疗】

免疫分子治疗是指给机体输入免疫分子制剂,以调节机体的免疫应答能力,例如使用抗原、抗体以及重组细胞因子等。

(一) 以抗原为基础的免疫治疗 针对异常的机体免疫状态人为地给予抗原物质,通过诱导和增强免疫应答或建立免疫耐受来治疗疾病的策略称为以抗原为基础的免疫治疗。一般通过增强机体免疫应答的能力来治疗肿瘤、感染等疾病,而治疗自身免疫病和超敏反应等免疫反应亢进性疾病时用诱导免疫耐受的治疗方法。

1. 诱导或增强机体对抗原的免疫应答

(1) 非特异性免疫治疗(non-specific immunotherapy):应用非特异性具有免疫调节作用的刺激因子激发机体的免疫系统,增强机体的免疫功能以达到治疗疾病的目的。美国FDA认可的免疫制剂卡介苗(BCG)为牛型结合杆菌的减毒活疫苗,其非特异性免疫刺激作用强,原用于预防结核病。BCG通过促进IL-2、TNF等多种细胞因子的产生和MHCⅡ类分子的表达来增强T细胞细胞毒作用。1969年BCG首次被发现在治疗急性淋巴细胞白血病中的免疫增强作用,后广泛应用于肿瘤的免疫治疗,如预防或降低浅表性膀胱癌、恶性黑色素瘤等患者的术后复发率。短小棒状杆菌菌苗(corynebacterium parvum vaccine,CP)是由短小棒状杆菌制成的菌苗,通过活化巨噬细胞、增强NK细胞活性等非特异性地增强机体免疫功能,目前已用于肿瘤的临床治疗。

(2) 特异性免疫治疗(specific immunotherapy):通过来自病原体抗原的免疫接种,激发或增强机体特异性免疫应答,以达到清除病原体的目的。最常用的方法是疫苗接种。疫苗是指由灭活微生物或减毒活微生物、或由微生物产生或构建的分子组成的抗原性物质,产生的反应可以是体液免疫、细胞免疫或两种都有。常用的疫苗一般包括灭活疫苗、减毒活疫苗、类毒素、新型疫苗等。

1) 灭活疫苗(inactivated vaccine):亦称死疫苗(dead vaccine)。人工大量培养的免疫原性强的标准微生物,经化学、物理和生物学等方法(放射线照射、加热冻融等处理)灭活后制备而成。灭活的微生物不能进入宿主细胞内繁殖,故难以通过内源性抗原呈递途径,一般只能诱导特异性抗体的产生,免疫效果有一定的局限性,且常需多次接种以获得强而持久的免疫应答能力。

2) 减毒活疫苗(live-attenuated vaccine):由减毒或无毒的免疫原性强的病原微生物及其代谢产物制成。如鼠疫疫苗可通过从带菌者中分离毒力弱的菌株而获得,脊髓灰质炎疫苗可在猴肾细胞中反复传代而制成。相对于灭活疫苗,可在体内增殖的活疫苗具有所需接种剂量小,一般只需一次接种,且免疫持久,效果良好等优点,且不仅可产生体液免疫,还可诱导机体产生细胞免疫和黏膜局部免疫。但存在突变或血清学间的重组恢复毒性的可能,免疫缺陷患者和孕妇一般不宜接种活疫苗(表4-5-1)。

3) 类毒素(toxoid):由细菌外毒素经甲醛处理而制成,失去毒性但保留其免疫原性,可诱导机体产生抗体即抗毒素以中和外毒素的毒性。常用类毒素有破伤风类毒素和白喉类毒素。临床上多以类毒素和死疫苗制成联合疫苗,如"百、白、破"三联疫苗。类毒素除用于主动免疫外,还可通过接种免疫动物提取制备抗毒素血清,以被动免疫方式,用于相应疾病的应急预防和治疗。

4) 新型疫苗:分子生物学、生物化学、遗传学和免疫学等理论与技术的快速发展为新型疫苗的研制提供了有力支持。新型疫苗不再采用完整的病原体,而是以能诱导产生有效保护性反应的抗原制备疫苗,包括亚单位疫苗、结合疫

表 4-5-1 灭活疫苗和减毒活疫苗的比较

	灭活疫苗	减毒活疫苗
特点	灭活的微生物	减毒或无毒的微生物及其代谢产物
接种剂量及次数	剂量大，次数多	剂量小，次数少
保存	易保存，保存时间长	冷藏保存，保存时间短
免疫反应类型	主要为体液免疫	体液免疫、细胞免疫、黏膜局部免疫
免疫效果	较差，维持时间短	较好，维持时间长
常见疫苗	伤寒、霍乱、百日咳、狂犬病、甲肝和乙脑等	麻疹疫苗、卡介苗、腮腺炎疫苗及水痘疫苗等

苗、合成肽疫苗等。①亚单位疫苗(subunit vaccine)：提取病原体中激发保护性免疫的有效成分，去除无关甚至有害的成分而制成的疫苗称亚单位疫苗。如提取乙肝病毒表面抗原制成的乙肝疫苗，提取流感病毒包膜而制成的血凝素和神经氨酸酶亚单位疫苗等。②结合疫苗(conjugate vaccine)：将细菌荚膜多糖的水解物化学结合于蛋白载体上制成多糖-蛋白结合疫苗，可使多糖抗原成为T细胞依赖性抗原并提高其免疫原性，引起T、B细胞的联合识别。如脑膜炎球菌结合疫苗和肺炎球菌结合疫苗等。③合成肽疫苗(synthetic peptide vaccine)：根据可有效诱导保护性免疫应答的免疫原氨基酸序列，设计和合成的免疫原性多肽，辅以适当载体和佐剂后，可诱导交叉体液细胞免疫反应。如以肿瘤抗原肽刺激DC诱导特异性杀伤性T细胞治疗消化道肿瘤。但与蛋白抗原相比，合成肽的免疫原性较弱，很难引起较强的免疫应答和长期的免疫力。最近研究报道，在Ⅲ期临床试验中，联合使用合成肽疫苗和高剂量IL-2对黑色素瘤具较好治疗效果。④DNA疫苗(DNA vaccine)：又称核酸疫苗。是指将编码病原体蛋白的基因插入表达载体质粒中，然后将载体质粒直接注入人或动物体内，使转录翻译后的抗原蛋白在宿主细胞内持续大量表达，不断刺激机体免疫系统产生体液和细胞免疫应答。1992年Tang等首次证明基因免疫产生的外源性蛋白可刺激小鼠免疫系统产生特异性抗体，且加强免疫可增加抗体效价。以DNA为基础的免疫极化的Th细胞已经应用到变态反应性和自身免疫病的临床模型中，其在癌症模型的临床前试验中也获得成功。

2. 诱导机体的免疫耐受　诱导免疫耐受可缓解一些超敏反应引起的疾病，如支气管哮喘等。Noon和Freeman通过逐渐增加过敏个体体内某一变应原提取物的量成功改善患者由于接触该变应原而产生的相应过敏症状，这种方法称特异性免疫疗法。该方法是通过诱导周围T细胞对相应变应原的耐受，表现为T细胞增殖抑制，细胞因子分泌减少及IL-10产生增加。在治疗吸入性变应原所致的过敏性疾病中，可通过小剂量、间隔较长时间，反复多次的皮下注射相应变应原进行特异性脱敏疗法(图4-5-1)。通过口服抗原使肠相关淋巴组织诱导特异性免疫耐受，可预防或抑制自身免疫病的发生。最新研究发现，地塞米松联合LPS(脂多糖)可将人全血MDC(骨髓来源的树突状细胞)转换为耐受性MDC，通过抑制炎性细胞因子产生和增强免疫调节因子IL-10分泌以抑制临床移植排斥反应。

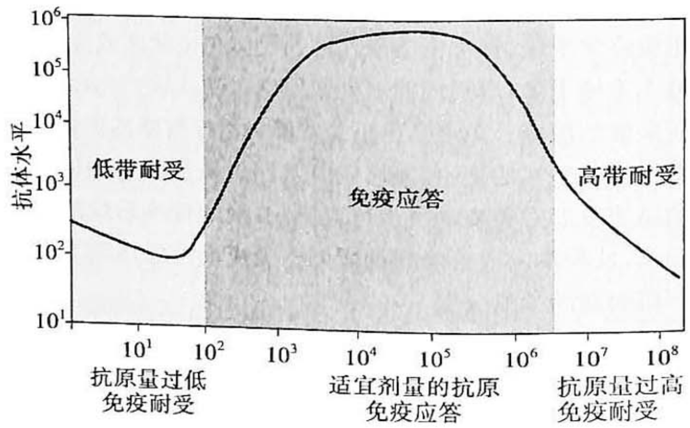


图 4-5-1 抗原剂量与免疫耐受

(二) 以抗体为基础的免疫治疗　抗体可通过中和毒素、介导裂解靶细胞或病原体、中和炎性因子活性或作为靶向性载体在肿瘤、感染或自身免疫病等疾病的免疫治疗中发挥重要作用。主要有多克隆抗体、单克隆抗体和基因工程抗体。

1. 多克隆抗体(polyclonal antibody)　用传统方法免疫动物所制备的血清制剂，是抗毒素、抗菌或抗病毒血清的总称。抗毒素血清为细菌类毒素免疫马等大动物所得免疫血清，主要用于治疗细菌外毒素引起的疾病，有破伤风抗毒素、肉毒抗毒素和白喉抗毒素等。1891年德国学者Emil von Behring用含白喉抗毒素的血清成功治疗白喉患者。抗菌或抗病毒血清是由细菌或病毒本身免疫马等大动物所得免疫血清，有炭疽血清和腺病毒血清等。要注意的是，该制剂对人体而言是异种蛋白，使用前需皮试以防超敏反应。

丙种球蛋白是目前广泛使用的另一大类免疫血清制剂。人丙种球蛋白制剂包括胎盘丙种球蛋白和人血浆丙种球蛋白，前者是从健康产妇的胎盘血液中提制而成，主要含IgG；后者是从正常人血浆中提取，主要含IgG和IgM。因大多数成人经历过隐性、显性感染或预防接种，该制剂中含针对常见病原体(如丙型肝炎、脊髓灰质炎和麻疹等)的特异性抗体。丙种球蛋白主要用于烧伤患者预防细菌感染、

免疫缺陷病、自身免疫病及炎症性疾病的治疗。因这类制剂抗体的种类和数量不同，不是针对某种特定病原体的特异性抗体，所以其免疫效果不如高效价的特异性抗体。但与动物来源的免疫血清相比，人丙种球蛋白在体内存留时间长，超敏反应率也低。

2. 单克隆抗体(monoclonal antibody) 1975年，Kohler和Milstein建立体外细胞融合技术，将免疫小鼠脾细胞和骨髓瘤细胞融合产生杂交瘤细胞，获得大量均质的高特异性单克隆抗体，临床应用以鼠源单抗为主。单抗具有纯度高、特异性强、较少发生血清交叉反应、制备成本低等优点，但体内应用时，人体免疫系统会针对异源单抗引起人抗小鼠抗体反应（human anti-mouse antibody response，HAMA）。单抗制备过程如图4-5-2所示，用抗原免疫小鼠，取小鼠脾脏细胞(可产生抗体的B细胞)与骨髓瘤细胞在聚乙二醇诱导下融合，在HAT(H-次黄嘌呤、A-腺嘌呤、T-胸腺嘧啶核苷)选择性培养基中筛选杂交瘤细胞，该细胞既具有B细胞分泌特异性抗体能力，还有骨髓瘤细胞体外大量扩增的特性，以此可获得数量足够的细胞。

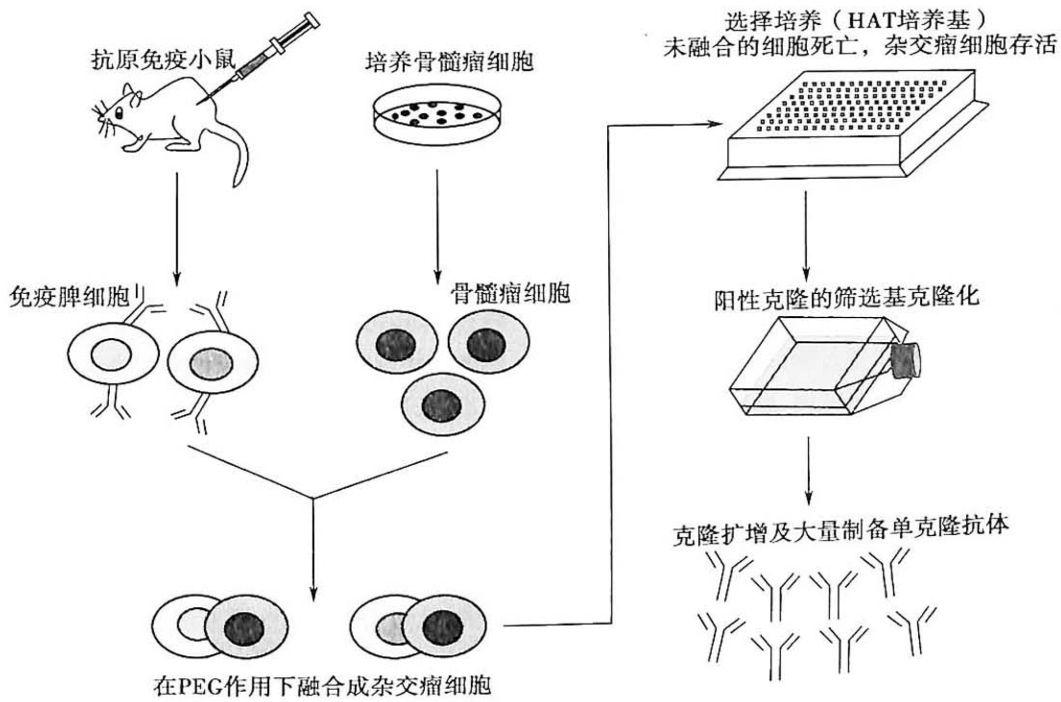


图4-5-2 单克隆抗体的制备

(1) 抗细胞表面分子单抗：该类单克隆抗体可识别并结合表达特定表面分子的细胞，在补体参与下促使细胞溶解。如抗T细胞CD3抗体可用于急性移植排斥反应中。在治疗白血病、淋巴瘤的骨髓移植中，通常在体外用抗CD3抗体清除异体骨髓移植物中的成熟T细胞，防止骨髓移植后发生移植物抗宿主病(GVHD)。抗HBsAg抗体用于治疗乙型肝炎病毒感染，抗IgE抗体用于治疗支气管哮喘，抗Her-2抗体可抑制乳腺肿瘤细胞的分裂和转移，加速清除肿瘤细胞，抗CD25抗体可杀伤活化的T细胞防止移植排斥反应等。新近研究表明，抗CTLA-4抗体可阻断调节性T细胞(Treg)的功能发挥，在临床试验中对黑色素瘤有较好治疗效果，有望在不久后获准应用于临床治疗。

(2) 抗独特型抗体：是抗原在体内的内影像，可替代肿瘤抗原进行主动免疫。通过抗细胞表面分子的单抗联合抗白血病细胞的独特型抗体清除自体骨髓移植物中残存的瘤细胞而防止白血病的复发。也可用于防治自身免疫病。

(3) 抗细胞因子单抗：如IL-1和TNF-α是重要的炎症介质，抗IL-1单抗或抗TNF-α单抗可特异性阻止IL-1和TNF-α与其受体结合，以减缓炎症反应，临床上已用于治疗类风湿关节炎等炎症性疾病。

3. 抗体靶向治疗 化疗药物、放射性核素和毒素(细菌毒素等)等细胞毒性物质虽然对肿瘤细胞有强大的杀伤作用，但由于其缺乏特异性而导致诸多毒副作用。将这些毒性物质与肿瘤特异性单克隆抗体偶联，这样既保留了毒性物质的杀伤作用，又具有抗体的特异性导向功能，细胞毒性物质可靶向性聚集于肿瘤病灶局部，直接并特异性杀伤肿瘤细胞。如抗CD33靶向治疗(calicheamicin)可用于急性髓样白血病的治疗。但目前应用的肿瘤特异性抗体大多为鼠源性抗体，用于人体后易诱导抗鼠单抗的免疫应答，限制了其应用价值。

4. 基因工程抗体 借助DNA重组技术和蛋白质工程技术，按人们的意愿在基因水平上对免疫球蛋白进行切割、拼接或修饰，重新组装成为新型抗体分子。包括基因工程改造的抗体和通过抗体库技术研制新的抗体，前者有小分子抗体，双特异性抗体，鼠单抗人源化等，后者如吞噬体抗体等。目前，基因工程抗体已用于感染、肿瘤、移植排斥反

应、超敏反应性疾病等的治疗。

（三）以细胞因子为基础的免疫治疗　以重组细胞因子为药物治疗疾病的方法称细胞因子免疫治疗，细胞因子具有调节机体免疫功能、造血功能、炎症反应及活化免疫细胞等生物学功能，在固有免疫和适应性免疫应答中发挥重要的作用。细胞因子治疗已用于治疗恶性肿瘤、感染、造血功能障碍等疾病。如 M-CSF 可用于恶性肿瘤、白血病、再生障碍性贫血等疾病的治疗。

1. 协同和增强细胞因子的免疫疗法　将具有抗瘤活性的细胞因子通过各种途径直接注入人体内，已在治疗病毒感染、肿瘤、血液系统疾病中取得疗效，有的甚至成为不可或缺的治疗手段。如 IFN-α 对病毒性肝炎、慢性宫颈炎及血液系统肿瘤如毛细胞白血病均有一定疗效；IL-2 可用于治疗肾细胞癌、黑色素瘤等；集落刺激因子 GM-CSF 和 G-CSF 对再生障碍性贫血和 AIDS 均有作用。IL-2、IFN-α 和化疗药物联合应用对恶性肿瘤的疗效显著。

2. 阻断和拮抗细胞因子的免疫疗法　该方法是通过抑制细胞因子产生、阻断细胞因子与其受体结合或阻断细胞因子受配体结合后的信号转导过程，以阻止细胞因子发挥其病理作用。主要用于自身免疫病、感染性休克及器官移植排斥反应等疾病的治疗。如重组可溶型 IL-1 受体可抑制器官移植排斥反应；重组可溶Ⅱ型 TGF-β 在抗肿瘤和抗纤维化试验中疗效显著；TNF 单抗对类风湿关节炎有明确疗效。

3. 使用单一趋化因子的免疫疗法　趋化因子是与白细胞特别是淋巴细胞的游走和活化密切相关的一组细胞因子，它还在肿瘤生长调节、炎症反应中起重要作用。将不同类型的趋化因子导入肿瘤细胞，可增强宿主机体抗肿瘤免疫应答。如趋化因子 CCL20 腺病毒注射入肿瘤模型中可明显抑制肿瘤生长。

4. 细胞因子和趋化因子的联合疗法　将细胞因子与趋化因子联合应用于肿瘤微环境中，既可趋化 T 细胞、DC 等免疫细胞在肿瘤局部聚集，又能使细胞因子直接在病灶发挥其生物学功能。实验证实：将 XCL1＋IL-2 或 XCL1＋IL-12 导入肿瘤局部可显著增强机体抗肿瘤活性并诱导长期的保护性免疫。IL-2 和 CXCL10 共同作用可趋化 $CD4^+$ T细胞和 $CD8^+$ T 细胞等免疫细胞协同产生肿瘤特异性 CTL 反应。

5. 细胞因子基因疗法　该方法是将细胞因子或其受体基因通过一定技术方法注入体内，使其在体内持续表达以达到治疗疾病的目的。临床上多用于治疗肿瘤、感染等。可将细胞因子基因导入抗肿瘤免疫效应细胞，如肿瘤浸润淋巴细胞（TIL），并以其为载体细胞，将细胞因子基因携带至靶部位，使细胞因子在肿瘤局部的浓度增高，从而更有效地发挥肿瘤局部及其周围的抗肿瘤免疫功能；或以生命周期长的细胞（如成纤维细胞等）作为载体携带细胞因子，以发挥更持久的抗肿瘤免疫效应；也可直接体内注射细胞因子基因，使其表达并发挥作用；此外，将细胞因子受体基因导入肿瘤细胞，使受体在肿瘤细胞表面表达增多，继而使对肿瘤具有生长抑制或杀伤作用的细胞因子结合增多，可增强细胞因子的抗肿瘤效应。

【免疫细胞治疗】

免疫细胞治疗是指将自体或异体的造血细胞、肿瘤细胞或免疫细胞等在体外诱导扩增后制成的细胞制剂回输机体，以激活或增强机体的免疫功能。

（一）造血干细胞为基础的免疫治疗　干细胞具有自我更新能力和高度增殖能力，在适当条件下可分化为具有特定功能的细胞。干细胞研究在基础领域和临床应用中具重要理论和实践意义。造血干细胞（hematopoietic stem cell，HSC）具有广泛的分化潜力，可自我更新和增殖分化为各种髓系和淋巴系终末细胞，具有较好的可塑性。可从 HLA 型别相同的供者的骨髓、外周或脐血中采集，并分离 $CD34^+$ 干细胞作为人类移植用造血干细胞。造血干细胞移植（hematopoietic stem cell transplantation，HSCT）是指将各种来源的正常造血干细胞在患者接受超剂量放（化）疗之后，通过静脉注入患者体内，以替代原有病理性造血干细胞并重建正常的造血功能和免疫功能。在 20 世纪 50 年代，临床开始应用骨髓移植方法治疗血液系统疾病。近 20 年来，外周血干细胞移植也取得了突飞猛进的发展。到目前为止，造血干细胞移植是干细胞治疗应用于临床的唯一形式，已成为某些恶性血液病、造血系统异常、骨髓衰竭综合征、多发性恶性肿瘤和自身免疫病的重要免疫治疗手段。

1. 根据造血干细胞的来源，可分为骨髓移植、外周血干细胞移植和脐带血干细胞移植。

（1）骨髓移植（bone marrow transplantation，BMT）：应用最为广泛和成熟。骨髓中存在大量干细胞，是理想的干细胞来源。包括自体骨髓移植和异体骨髓移植。自体骨髓移植是指将患者自体的骨髓体外处理后回输，但由于较难除尽残留的白血病细胞而易复发，在临床上应用较少。目前临床以异体骨髓移植为主来治疗再生障碍性贫血、白血病和免疫缺陷性疾病等，但寻找相同组织相容性抗原（HLA）型别的供者较难，移植物抗宿主病的发生率也较高，故骨髓移植在临床治疗中存在一定的限制性。

（2）外周血干细胞移植（peripheral blood stem cell transplantation，PBSCT）：外周血干细胞采集方便，但数量不多，$CD34^+$ 细胞仅占 0.01%～0.09%。同样存在 HLA 配型难的问题，且采集干细胞前，供者须用粒细胞集落刺激因子（G-CSF）等细胞因子将干细胞从骨髓动员到外周血，会引起供者发热、骨痛、白细胞升高等副作用。

（3）脐带血干细胞移植（cord blood stem cell transplantation，CSCT）：脐血中干细胞含量与骨髓中相似（$CD34^+$ 细胞达 2.4%），HLA 表达水平低，免疫原性弱，移植物抗宿主病发生率较低，且来源方便，采集容易，被认为

是最具潜力的干细胞移植手段。

2. 根据 HSCT 供者来源分为自体造血干细胞移植、同基因造血干细胞移植、同种异基因造血干细胞移植。

(1) 自体造血干细胞移植(autologous HSCT):采集并分离一部分患者自己的造血干细胞,待超剂量放(化)疗之后回输给患者,以重建造血功能。多用于白血病和实体瘤的治疗。

(2) 同基因造血干细胞移植(syngeneic HSCT):需要供者与受者的 HLA 基本相同,多见于同卵双生子之间的移植,可用于肿瘤性血液病、自身免疫病和某些代谢性疾病,但不适用于治疗遗传性疾病。

(3) 同种异基因造血干细胞移植(allogeneic HSCT):供/受者为同一种族,虽然基因不完全相同,但主要组织相容性抗原要求一致。这种移植多用于造血系统恶性肿瘤、重症遗传性免疫缺陷病和白血病等疾病的治疗。动物实验研究表明,同种异基因 HSCT 及其诱导的受体嵌合状态可防止糖尿病的发生并可逆转自发病小鼠的自身免疫病状态,具有较好的临床应用前景。

(二) 免疫效应细胞的过继免疫治疗　取自体或异体淋巴细胞经体外扩增、激活后输入患者机体,直接或间接杀伤肿瘤细胞,增强机体抗肿瘤免疫应答。目前多用于前列腺癌、黑色素瘤和结肠癌的免疫治疗。

1. 淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine activated killer cell, LAK)　由外周淋巴细胞诱生的具有非特异性细胞毒作用的免疫效应细胞,由 IL-2 等细胞因子在体外刺激扩增。其抗瘤作用为 MHC 非限制性,可通过直接接触肿瘤细胞进行杀伤或通过分泌 TNF 等细胞因子而间接杀伤肿瘤细胞。转输 LAK 细胞是临床应用最为广泛的肿瘤过继免疫治疗方法。

2. 肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)　从患者肿瘤组织中分离、体外经 IL-2 诱导扩增的淋巴细胞(图 4-5-3),大多数情况下以 $CD8^+$ T 细胞为主,其特异性肿瘤杀伤活性比 LAK 强,且宿主的抑制状态有利于 TIL 的杀伤作用。然而,随着体外培养时间的延长,TIL 中调节性 T 细胞的比例也在升高,将不利于 TIL 的杀肿瘤作用。因此,在应用 TIL 治疗肿瘤的同时,联合使用 Treg 特异性抑制剂(如抗 CTLA-4 抗体等)将可能发展为较 TIL 更为有效的肿瘤治疗方法。

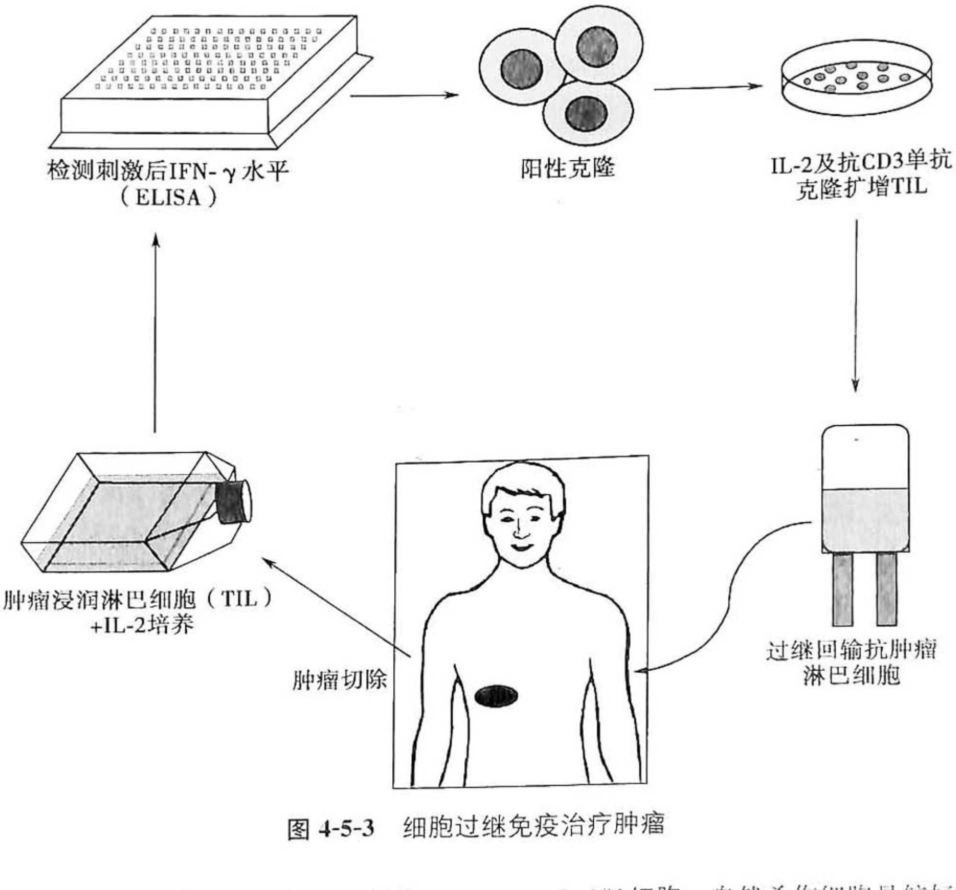


图 4-5-3　细胞过继免疫治疗肿瘤

3. 细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine induced killer, CIK)　是外周血或脐血单个核细胞经体外 IL-2、IFN-γ 等多种细胞因子刺激后获得的一群具非特异性肿瘤杀伤功能的细胞,同时具备 T 细胞的抗瘤活性和 NK 细胞的非 MHC 限制性杀瘤优点,其主要效应细胞为 $CD3^+CD56^+$ 双阳性细胞。CIK 在白血病免疫治疗方面具有很大潜能。

4. NK 细胞　自然杀伤细胞具较好的天然抗肿瘤和抗感染效应,但因体外扩增不易而限制其在临床的应用。

(三) 细胞疫苗　肿瘤疫苗是针对肿瘤的特异性主动免疫治疗,接种具有肿瘤抗原性的疫苗,诱导或增强患者机体特异性抗肿瘤免疫应答。理想的肿瘤疫苗是既要产生肿瘤特异性的 CTL,又要活化 $CD4^+$ Th 细胞,以诱导持久有

力的抗瘤免疫效应。

1. 肿瘤细胞疫苗　将自体或异体肿瘤细胞经射线等理化方法处理，使其失去分裂增殖能力，而保留免疫原性；或者将肿瘤细胞用过碘乙酸盐或神经氨酸酶处理，制成减毒或灭活的疫苗，可诱导机体产生特异性的免疫应答。

2. 基因修饰的瘤苗　通过基因修饰的方法降低肿瘤细胞的致瘤性，增强其免疫原性。如用细胞因子基因GM-CSF、IL-2和IFN-γ等、协同刺激分子CD80、CD86或MHC Ⅰ类分子基因修饰的肿瘤细胞，可增强机体的抗肿瘤免疫应答。

3. 抗原呈递细胞疫苗　将肿瘤抗原或其抗原多肽等体外刺激抗原呈递细胞后回输给患者，可特异性激活机体的抗肿瘤免疫应答。树突状细胞（DC）的免疫调节功能在肿瘤、自身免疫病、T细胞淋巴瘤及移植排斥反应等疾病的治疗中有很大的实践意义。最近获美国FDA批准应用于前列腺癌治疗的疫苗sipuleucel-T（APC8015）是第一个基于DC的治疗性肿瘤疫苗，由前列腺酸性磷酸酶（PAP）和GM-CSF的融合蛋白刺激培养而得，可有效延长肿瘤患者的生存期。

【其他免疫治疗】

（一）免疫调节剂　是指可以非特异地增强或抑制免疫功能，临床上广泛应用于肿瘤、感染、免疫缺陷和自身免疫病的制剂，按作用可分为免疫增强剂和免疫抑制剂。

1. 免疫增强剂　主要包括化学合成药（如左旋咪唑、西咪替丁、合成多聚核苷酸）、免疫因子（如转移因子、胸腺素）、微生物制剂（如短小棒状杆菌）等。

2. 免疫抑制剂　主要包括一些化学合成药物和真菌代谢产物，详见本篇第三章。

（二）中草药制剂

1. 免疫增强作用　多数补益类中药（如人参、枸杞、刺五加等）及其有效成分均有显著的免疫增强作用，尤其是其多糖成分。从香菇、灵芝中提取的多糖成分能显著增强非特异性免疫应答能力；人参、枸杞、刺五加等中药的多糖成分通过促进免疫细胞活化和细胞因子分泌等方法提高机体免疫功能，可辅助治疗免疫功能低下患者。

2. 免疫抑制作用　某些中药具有免疫抑制作用，其中雷公藤和青蒿是研究较为广泛的中药免疫抑制剂。临床上，雷公藤多用于抑制器官移植排斥反应和类风湿关节炎、肾小球肾炎等自身免疫病的治疗；青蒿常用于肾炎、葡萄膜炎等自身免疫病的治疗。

参考文献

1. 周光炎.免疫学原理.第2版.上海：上海科学技术出版社，2007.

2. 金伯泉.医学免疫学.第5版.北京：人民卫生出版社，2008.

3. LoCascio SA，Spinelli J，Kurtz J. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Autoimmunity in Type 1 Diabetes. Curr Stem Cell Res Ther，2011，6：29-37.

4. Shirabe K，Motomura T，Muto J，et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and hepatocellular carcinoma：pathology and clinical management. Int J Clin Oncol，2010，15：552-558.

5. Palucka K，Ueno H，Banchereau J. Recent Developments in Cancer Vaccines. J Immunol，2011，186：1325-1331.

第五篇　临床微生物学概论

朱德妹　汪复

临床微生物学是一门基础医学与临床治疗和预防相结合的新兴边缘学科，研究范围较广，主要描述致病或条件致病微生物的生物学特征，如形态、结构、生化反应、动力、抵抗力、产酶、产毒素、致病力、侵袭力、抗原性、抗感染药物敏感性、耐药机制和耐药性变迁等。本学科既涉及微生物与人体宿主之间的关系，又探讨微生物和抗微生物药物的相互关系，如感染免疫、感染病原诊断、传染病临床、传染病防治规律、抗微生物化疗和耐药性及其机制等。与医学领域其他各学科尤其是传染病学、流行病学、免疫学、临床药理学和药物学的关系尤为密切。在许多国家有人数众多的专职或兼职临床微生物专家队伍，从事临床微生物及有关抗微生物化疗、临床应用咨询和科学研究。

由于分子生物学、免疫学、生物化学、物理化学、抗微生物药物和计算机技术的迅速发展，为临床微生物学发展提供了有效的技术手段。本章节就临床微生物学的基本内容作简要描述。

第一章　主要病原微生物的分类

引起人类感染性疾病的病原微生物(pathogenic microorganism)有病毒、细菌、螺旋体、立克次体、衣原体、支原体和真菌等，以病毒和细菌最为常见。了解与医学有关的病原微生物的分类，有助于感染性疾病的病原诊断和治疗。下面就分类原则和目前的分类作一简介。

【病毒的分类】

国际病毒分类委员会(international committee on taxonomy viruses，ICTV)采用瑞典著名科学家林奈(Linnaean)提出的分类法，根据病毒的核酸成分、电镜下结构、形态、病毒颗粒大小(形态学)和抗原性质(化学和遗传组成)等理化和生物学特征(在宿主内引起的疾病表现)、传播媒介与流行区域等作为病毒分类的依据，目前ICTV已命名了约2000个病毒种，其中可以感染人和动物的大约有650种。大部分人类及与人类疾病有关的脊椎类动物病毒都已鉴定。目前将病毒分为不同的目、科、属、种，有些病毒尚有亚科或亚属。

(一)现代分类法　随着分子生物学技术的广泛应用，采用核酸测序的方法对病毒进行分子水平的分类快速而简便；但病毒形态学和血清学特征仍然是确定未知病毒的重要方法。根据病毒核酸的类型、双链或单链以及病毒是否具有包膜可将病毒分为6个组：具有包膜的双链DNA病毒、无包膜的双链DNA病毒和无包膜的单链DNA病毒；具有包膜的单链RNA病毒、无包膜的双链RNA病毒和无包膜的单链RNA病毒。与人类疾病有关的病毒涉及14个RNA病毒科和7个DNA病毒科，详见表5-1-1。

(二)传统分类法　按病毒对宿主或宿主某一器官的“嗜性”，结合流行病学特点如主要传播途径、侵袭部位、临床特征等分为：①呼吸道病毒：它是一大类能侵犯呼吸道引起呼吸道局部病变或仅以呼吸道为侵入门户，主要引起呼吸道外组织器官病变的病毒。包括流感病毒、副流感病毒、鼻病毒、人冠状病毒、腺病毒、腮腺炎病毒和呼吸道合胞病毒等；②消化道病毒：指一组通过污染食物、经消化道传播的、主要引起急性消化道传染病的多种病毒，包括脊髓灰质炎病毒、科萨奇病毒、ECHO病毒和新肠道病毒在内的肠道病毒；以及肠道腺病毒、轮状病毒、杯样病毒、星状

5

表 5-1-1　与人类疾病有关病毒的分类

核酸类型	核酸股数	科	亚科	属	举例(与人类感染有关的病毒种)
DNA 病毒	单股	细小病毒科(*Parvoviridae*)		细小病毒属	人细小病毒 B-19 及 RA-1
				依赖病毒属	腺相关病毒人型 1～5 型
					腺病毒(3、4、7、14、21 型)
	双股	多瘤病毒科(*Polyomaviridae*)		多形瘤病毒属	多瘤病毒、JC 病毒、BK 病毒
	双股	乳头瘤病毒科(*Papillomaviridae*)		乳头状瘤病毒属	人乳头状病毒(HPV)
	双股	腺病毒科(*Adenoviridae*)		乳腺病毒属	人类腺病毒,36 种以上
					肠道腺病毒(Ead 40、41、42)
	双股	疱疹病毒科(*Herpesviridae*)	α 疱疹病毒亚科	单纯疱疹病毒属	人疱疹病毒 1 型及 2 型
				水痘病毒属	水痘-带状疱疹病毒(VZV)、假狂犬病毒
			β 疱疹病毒亚科	巨细胞病毒属	人巨细胞病毒(CMV)
					人疱疹病毒 6 型(HHV-6)和 7 型(HHV-7)
			γ 疱疹病毒亚科	淋巴隐病毒属	EB 病毒(人疱疹病毒 4 型)
					人疱疹病毒 8 型(HHV-8)
	双股	痘病毒科(*Poxviridae*)	脊椎动物痘病毒亚科	正痘病毒属	牛痘病毒、天花病毒
				副痘病毒属	口疮病毒及其他有蹄动物病毒、挤奶工人结节病毒
				鸦胆痘病毒属	鸦巴痘病毒、塔纳痘病毒
				软疣痘病毒属	人传染性软疣病毒
DNA 和 RNA 反转录病毒	双股	嗜肝 DNA 病毒科(*Hepadnaviridae*)		正嗜肝病毒属	人乙型肝炎病毒
	单股	反转录病毒科(*Retroviridae*)	肿瘤病毒亚科	C 型肿瘤病毒属	人嗜 T 淋巴细胞病毒(HTLV-Ⅰ及Ⅱ型)
				B 型肿瘤病毒属	小鼠和人乳腺瘤病毒
			泡沫病毒亚科	泡沫病毒属	人合胞泡沫病毒
			晶状病毒亚科	晶状病毒属	人免疫缺陷病毒(艾滋病毒 1 型、2 型)
RNA 病毒	单股	微小 RNA 病毒科(*Picornaviridae*)		肠道病毒属	脊髓灰质炎病毒(1～3 型)
					柯萨奇病毒 A 组(A1～22,A24 型)
					柯萨奇病毒 B 组(B1～6 型)
					人肠道细胞病变孤儿病毒(ECHO)病毒 1～9,11～27,29～34 型)

续表

核酸类型	核酸股数	科	亚科	属	举例(与人类感染有关的病毒种)
					新肠道病毒(68～71型)
					其他脊椎动物病毒(>34)
				肝病毒属	甲型肝炎病毒(HAV曾被归为新肠道病毒72型)
					猴甲型肝炎病毒(>2)
				心病毒属	脑心肌炎病毒
				鼻病毒属	鼻病毒(1～144型)
				口疮病毒属	口蹄疫病毒
	单股	嵌杯病毒科(*Caliciviridae*)		嵌杯病毒属	嵌杯样病毒
				诺罗病毒属	诺沃克病毒
				沙波病毒属	札幌病毒
					戊型肝炎病毒
	单股	披膜病毒科(*Togaviridae*)		甲病毒属	委内瑞拉马脑炎病毒等
					东方马脑炎病毒
					西方马脑炎病毒
				风疹病毒属	风疹病毒
	单股	黄病毒科(*Flaviviridae*)		黄病毒属	黄热病病毒
					登革热病毒
					丙型肝炎病毒
					庚型肝炎病毒
					乙型脑炎
					圣路易脑炎
					森林脑炎
					西尼罗脑炎病毒
					日本脑炎病毒(JEV)
	单股	正黏病毒科(*Orthomyxoviridae*)		流感病毒属	流感病毒A型(H1N1、H5N1、H7N7、H7N3等)
					流感病毒B型
					流感病毒C型
	单股	副黏病毒科(*Paramyxoviridae*)		副黏病毒属	副流感病毒(1～5型)
					腮腺炎病毒
				麻疹病毒属	麻疹病毒
				肺病毒属	呼吸道合胞病毒
	单股	弹状病毒科(*Rhabodoviridae*)		水泡性病毒属	水泡性口炎病毒

续表

核酸类型	核酸股数	科	亚科	属	举例(与人类感染有关的病毒种)
				弹状病毒属	狂犬病毒
	单股	丝状病毒科(*Filoviridae*)		丝状病毒属	马尔堡(Marburg)病毒
					埃博拉(Ebola)病毒
	单股	冠状病毒科(*Coronaviridae*)		冠状病毒属	人肠道冠状病毒
					人呼吸道冠状病毒 CoV OC43、229E、SARS-CoV、CoVerNL63 和 HKU1
	单股	布尼亚病毒科(*Bunyaviridae*)		布尼病毒属	至少有 145 种 如加利福尼亚脑炎病毒
				静脉病毒属	白蛉热病毒等至少有 30 种 如峡谷热病毒
				纳伊罗病毒属	至少有 27 种 如:克里米亚-刚果出血热病毒
				汉坦病毒属	汉坦病毒
	单股	沙粒病毒科(*Arenaviridae*)		沙粒病毒属	Lassa 热病毒
					南美出血热病毒中的 Junin 病毒
					Mschupo 病毒等,至少 8 种
	单股	星状病毒科(*Astroviridae*)		星状病毒属	人星状病毒 7 种
	双股	呼肠孤病毒科(*Reoviridae*)		呼肠孤病毒属	呼肠孤病毒(1、2、3、4 型)
				球形病毒属	科罗拉多蚤热病毒
				轮状病毒属	人轮状病毒(A、B、C、D、E、F、G7 个种)
亚病毒因子				/	类病毒
				δ病毒	卫星病毒(Satellites)、人丁型肝炎病毒、Creutzfeldt-Jakob 病和致死性家属性失眠症(FFI)
				/	朊病毒(Prion virus)海棉状脑病因子

病毒、诺沃克(Norwalk)因子等;③肝炎病毒:可致肝脏组织病变的病毒,包括甲型肝炎病毒(HAV)、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒(HDV)、戊型肝炎病毒(HEV)和庚型肝炎病毒(HGV);其中甲型肝炎病毒(HAV)和戊型肝炎病毒(HEV)因经粪-口传播,曾被划为消化道病毒;④皮肤及黏膜的出疹性病毒:系一大类感染人体后能够引起弥漫性皮疹的病毒,如麻疹病毒、风疹病毒、天花病毒、水痘病毒、单纯疱疹Ⅰ型和Ⅱ型病毒、水痘-带状疱疹病毒、人巨细胞病毒、EB病毒等;⑤虫媒病毒:指一大群以通过吸血的节肢动物叮咬人、家畜及野生动物而传播疾病的病毒,具有自然疫源性,包括流行性乙型脑炎病毒、森林脑炎病毒、登革热病毒、黄热病病毒、汉坦病毒等;⑥神经病毒:可致中枢神经系统疾病的病毒,患者因被患狂犬病的动物咬伤,而接触感染病毒的唾液所致。如狂犬病病毒等;⑦肿瘤病毒:包括 DNA 病毒,如人乳头状瘤病毒、多瘤病毒、疱疹病毒、痘病毒及肉瘤病毒、乳腺瘤病毒等 RNA 病毒。此类病毒的特点是可表现为增殖性感染和潜伏性感染。当感染处于潜伏状态时病毒的基因表达受到抑制,而在某些因素刺激下

又可转为增殖性感染。病毒的这种生物学行为可导致病毒基因组整合于宿主的染色体而构成潜在的癌基因；⑧反转录病毒：该类病毒均具有病毒编码的反转录酶。此酶可将病毒RNA基因组反转录为DNA，然后再转录为RNA。例如可引起人类T细胞白血病和毛细胞白血病的人嗜T淋巴细胞病毒（HTLV白血病病毒）以及感染人类免疫系统细胞、破坏患者免疫系统从而摧毁人类抵御感染或恶性增生性疾病能力的艾滋病病毒（HIV）等；⑨新发传染病的相关病毒：新发传染病指的是新近确定和先前未知的或者过去已知传染病重新引起局部或世界范围内流行和传播的传染病，包括严重急性呼吸综合征（SARS）、禽流感、手足口病和甲型H1N1流感（原称人感染猪流感病）等。这些疾病分别由SARS冠状病毒、禽流感病毒（H5N1）、科萨奇病毒A16型（Cox A16）和肠道病毒71型（EV71）以及甲型H1N1流感病毒所致；⑩亚病毒：一种比病毒更简单的生命形式，包括类病毒、拟病毒和阮病毒。类病毒仅由独立侵染性的RNA所组成；拟病毒一般仅由裸露的RNA或者DNA所组成，是在真病毒中寄生的一种有缺陷的病毒；阮病毒又称阮粒或者蛋白质侵染子，是一种不含核酸的传染性的蛋白质分子。目前仅发现阮病毒可引起人类和动物感染。阮病毒是人类传递性海绵状脑病（TSE）的病原体。疯牛病即为牛海绵状脑病（BSE），是TSE病的一种。由于现代分类法与临床的联系目前尚不完善，故大多学者仍沿用比较实用的传统分类法。

【细菌的分类】

目前在细菌的分类中，主要采用国际上最有影响和被广泛采用的细菌伯杰（Bergey）分类系统，可分为表型分类法、遗传学分类法和化学分类法。

（一）表型分类法　一种传统的细菌分类法，以细菌的形态、结构、生理、生化和血清反应等细菌表型为主要依据。这种方法使用方便，分类较为明确。但此法缺点是把细菌的每一种生化反应看成是固定不变的，例如遇乳糖阴性突变的大肠埃希菌认为不可能再是大肠埃希菌，而导致鉴定分类错误。20世纪60年代后，根据细菌的形态、生理和生化指标，用计算机计算菌株间相似度，将完全相似者归在一群，亦是一种表型分类法。

（二）遗传学分类法　亦称分子生物学技术分类或基因分类。由于分子生物学技术的发展，现已可通过分析DNA的碱基组成，基因组大小和比较DNA的同源性（通过DNA杂交实验）分析细菌DNA的亲缘关系。近年来特异性基因探针、质粒类型分析、菌落DNA杂交等技术已逐渐用于病原菌的检测，可以对细菌鉴定到种以下水平并进行分类。

（三）化学分类法　根据细菌细胞中某些特定化学物质的特征对细菌进行分类的方法，是细菌属划分的主要特征之一。通常使用的方法包括磷酸类脂的分析、脂肪酸组分的分析、细胞壁成分的分析和全细胞蛋白电泳分析等，可为细菌的属和属以下的分类以及种和亚种分类提供有用的基本资料。

一种细菌可以感染人体不同部位引起不同疾病，不同细菌又可以引起相同部位的感染和临床表现。例如金黄色葡萄球菌可以引起皮肤和各脏器化脓性感染和血流感染；产肠毒素金黄色葡萄球菌可引起食物中毒。大肠埃希菌中致病性大肠埃希菌（EPEC）、肠产毒素大肠埃希菌（ETEC）、肠侵袭性大肠埃希菌（EIEC）、肠出血性大肠埃希菌（EHEC）等可引起不同类型的肠道感染。大肠埃希菌并可引起肠道外感染，如血流感染、新生儿脑膜炎、尿路感染、伤口感染和局部脓肿等。现将与人类疾病有关的重要细菌、立克次体、衣原体和支原体按科、属、种分类排列见表5-1-2。

表5-1-2　与人类疾病有关的细菌和支原体的分类

类(Section)	群(Group)/科(Family)	属(Genus)	种(Species)（举例与人类感染有关的细菌种）
需氧革兰阳性球菌	微球菌科（Micrococcaceae）	葡萄球菌属（Staphylococcus）	金黄色葡萄球菌及表皮葡萄球菌等凝固酶阴性葡萄球菌共30余种
		微球菌属（Micrococcus）	藤黄微球菌、里拉球菌
		口腔球菌属（Stomatococcus）	黏滑口腔球菌
	链球菌科（Streptococcaceae）	链球菌属（Streptococcus）	化脓链球菌、无乳链球菌、犬链球菌、肺炎链球菌、轻型链球菌、唾液链球菌等
		肠球菌属（Enterococcus）	粪肠球菌、屎肠球菌等
		乳球菌属（Lactococcus）	乳酸乳球菌
		气球菌属（Aerococcus）	绿色气球菌
		孪生菌属（Gemella）	麻疹双球菌、溶血双球菌

续表

类(Section)	群(Group)/科(Family)	属(Genus)	种(Species) (举例与人类感染有关的细菌种)
		乏养球菌属(Abiotrophia)	苛养乏养球菌
		颗粒链球菌属(Granulicatella)	苛养颗粒链菌
		无色藻菌属(Leuconostoc)	乳酸无色藻菌、肠膜无色藻菌
		片球菌(Pediococcus)	乳酸片球菌、微细片球菌
需氧革兰阳性杆菌	芽胞杆菌科(Bacillaceae)	芽胞杆菌属(Bacillus)	炭疽芽胞杆菌、蜡状芽胞杆菌、枯草芽胞杆菌
	李斯特菌科(Listeriaceae)	李斯特菌属(Listeria)	单核细胞增生李斯特菌
	丹毒丝菌科(Erysipelothrixaceae)	丹毒丝菌属(Erysipelothrix)	猪红斑丹毒丝菌
	乳杆菌科(Lactobacillaceae)	乳杆菌属(Lactobacillus)	嗜酸乳杆菌、链状乳杆菌等
	棒杆菌科(Corynebacteriaceae)	棒杆菌属(Corynebacterium)	白喉棒杆菌,棒状杆菌JK
	双歧杆菌科(Bifidobacterium Division)	加德纳菌属 Gardnerella)	阴道加德纳菌
	戈登菌科(Gordoniaceae)	戈登菌属(Gordona)	爱知戈登菌
	诺卡菌科(Nocardiaceae)	诺卡菌属(Nocardia)	星型诺卡菌、巴西诺卡菌
	链霉菌科(Streptomycetaceae)	链霉菌属(Streptomyces)	灰色链霉菌、比基尼链霉菌、热普通链霉菌等
	高温单胞菌科(Thermomonosporaceae)	马杜拉放线菌属(Actinomadura)	马杜拉马杜拉放线菌
	分枝杆菌科(Mycobacter)	分枝杆菌属(Mycobacterium)	结核分枝杆菌、麻风分枝杆菌
需氧革兰阴性球菌	奈瑟菌科(Neisseriaceae)	奈瑟球菌属(Neisseria)	脑膜炎奈瑟菌、淋病奈瑟菌等
兼性厌氧革兰阴性杆菌	奈瑟菌科(Neisseriaceae)	艾肯菌属(Eikenella)	啮蚀艾肯菌
		金氏金杆菌属(Kingella)	金氏金杆菌
		色杆菌属(Chromobacterium)	紫色色素杆菌
	巴斯德菌科(Pasteuerellaceae)	巴斯德菌属(Pasteurella)	溶血巴斯德菌、多杀巴斯德菌
		放线杆菌属(Actinobacillus)	人放线杆菌
		嗜血杆菌属(Hemophilus)	流感嗜血杆菌
	心杆菌科(Cardiobacteriaceae)	心杆菌属(Cardiobacterium)	人心杆菌
		萨顿菌属(Suttonella)	产吲哚萨顿菌
	双歧杆菌科(Bifidobacterium Division)	加德纳菌属(Gardnerella)	阴道加德纳菌
	梭杆菌科(Fusobacteriaceae)	链杆菌属(Streptobacillus)	念珠状链杆菌
	黄杆菌科(Flavobacteriaceae)	二氧化碳嗜纤维菌属(Capnocytophaga)	牙龈二氧化碳嗜纤维菌

续表

类(Section)	群(Group)/科(Family)	属(Genus)	种(Species) (举例与人类感染有关的细菌种)
需氧革兰阴性杆菌	肠杆菌科(Enterobacteriaceae)	布丘菌属(Butiauxella)	乡间布丘菌
		西地西菌属(Cedecea)	戴氏西地西菌
		柠檬酸菌属(Citrobacter)	弗劳地柠檬酸杆菌、异型柠檬酸杆菌
		爱德华菌属(Edwardsiella)	迟钝爱德华菌
		肠杆菌属(Enterobacter)	阴沟肠杆菌、产气肠杆菌
		埃希菌属(Escherichia)	大肠埃希菌
		爱文菌属(Ewingella)	美洲爱文菌
		哈夫尼菌属(Hafnia)	蜂窝哈夫尼菌
		克雷伯菌属(Klebsiella)	肺炎克雷伯菌、产酸克雷伯菌
		克吕沃尔菌属(Kluyvera)	抗坏血酸克吕沃菌
		摩根菌属(Morganella)	摩根摩根菌
		泛菌属(Pantoea)	聚团泛菌
		变形菌属(Proteus)	奇异变形杆菌、普通变形杆菌
		普罗威登菌属(Providencia)	产碱普罗威登菌、司徒普罗威登菌
		沙门菌属(Salmonella)	伤寒沙门菌，副伤寒甲、乙、丙沙门菌，猪霍乱沙门菌，鼠伤寒沙门菌
		沙雷菌属(Serratia)	黏质沙雷菌
		志贺菌属(Shigella)	弗氏志贺菌、宋内志贺菌
		耶尔森菌属(Yersinia)	鼠疫耶尔森菌、假结核耶尔森菌、肠结肠炎耶尔森菌
		邻单胞菌属(Plesiomonas)	类志贺邻单胞菌
需氧革兰阴性杆菌(非肠杆菌科)	气单胞菌科(Aeromonaseae)	气单胞菌属(Aeromonas)	嗜水气单胞菌
	弧菌科(Vibrionaceae)	弧菌属(Vibrio)	霍乱弧菌、El Tor 弧菌、副溶血弧菌
需氧革兰阴性杆菌(葡萄糖非发酵菌及少见革兰阴性杆菌等)	假单胞菌科(Pseudomonadaceae)	假单胞菌属(Pseudomonas)	铜绿假单胞菌、荧光假单胞菌
	伯克霍尔德菌科(Burkholderiaceae)	伯克霍尔德菌属(Burkholderia)	洋葱伯克霍尔德菌
		罗尔斯顿菌属(Ralstonia)	皮氏罗尔斯顿菌
	黄单胞菌科(Xanthomonadaceae)	窄食单胞菌属(Stenotrophomonas)	嗜麦芽窄食单胞菌
	交替单胞菌科(Alteromonadaceae)	希瓦菌属(Shewanella)	腐败希瓦菌
	鞘氨醇单胞菌科(Sphingomonadaceae)	鞘氨醇单胞菌(Sphingomonas)	少动鞘氨醇单胞菌

续表

类(Section)	群(Group)/科(Family)	属(Genus)	种(Species)(举例与人类感染有关的细菌种)
	丛毛单胞菌科(Comamonasaceae)	丛毛单胞菌属(Comamonas)	土生丛毛单胞菌、睾丸酮丛毛单胞菌
	柄杆菌科(Caulobacteraceae)	短波单胞菌属(Brevundimonas)	缺陷短波单胞菌，泡囊单胞菌
	莫拉菌科(Moraxellaceae)	不动杆菌属(Acinetobacter)	鲍曼不动杆菌、洛菲不动杆菌
		莫拉菌属(Moraxella)	卡他莫拉菌
	无色菌杆菌科(Achromobacteriaceae)	无色杆菌属(Achromobacteri)	木糖氧化无色杆菌
	产碱杆菌科(Alcaligenaceae)	产碱杆菌属(Alcaligenes)	粪产碱杆菌
		鲍特菌属(Bordetella)	百日咳鲍特菌
	鞘氨醇杆菌科(Sphingobacteriaceae)	鞘氨醇杆菌属(Sphingobacterium)	食醇鞘氨醇杆菌
		代夫特菌属(Delftia)	食酸代夫特菌
	黄杆菌科(Flavobacteriaceae)	黄杆菌属(Flavobacterium)	水生黄杆菌
		金黄杆菌属(Chryseobacterium)	黏金黄杆菌、产吲哚金黄杆菌
		伊丽莎白菌属(Elizabethkingia)	脑膜败血伊丽莎白菌
	弗朗西丝菌科(Francisellaceae)	弗朗西丝菌属(Francisella)	土拉热弗朗西丝菌
	布鲁菌科(Brucellaceae)	布鲁菌属(Brucella)	马耳他布鲁菌
		苍白杆菌属(Ochrobactrum)	人苍白杆菌
	军团菌科(Legionellaceae)	军团菌属(Legionella)	嗜肺军团菌
	慢生根瘤菌科(Bradyrhizobiaceae)	阿菲波菌属(Afipia)	猫阿菲波菌、克利夫兰阿菲波菌
厌氧革兰阳性球菌	消化球菌科(Peptococciaceae)	消化球菌属(Peptococcus)	黑色消化球菌
	消化链球菌科(Peptostreptococciaceae)	消化链球菌属(Peptostreptococcus)	厌氧消化链球菌、不解糖消化链球菌
厌氧革兰阴性球菌	韦荣球菌科(Veillonellaceae)	韦荣球菌属(Veillonella)	小韦荣球菌
		巨球形菌属(Megasphaera)	埃氏巨球形菌、微核巨球形菌
		氨基酸球菌属(Acidaminococcus)	发酵氨基酸球菌
厌氧革兰阳性杆菌	丙酸杆菌科(Propionibacteriaceae)	丙酸杆菌属(Propionibacterium)	痤疮丙酸杆菌
		蛛网菌属(Arachnia)	丙酸蛛网菌
	乳杆菌科(Lactobacillaceae)	乳杆菌属(Lactobacillus)	
	放线菌科(Actinomycetaceae)	放线菌属(Actinomyces)	牛放线菌，伊氏放线菌
	真杆菌科(Eubacteriaceae)	真杆菌属(Eubacterium)	黏液真杆菌

续表

类(Section)	群(Group)/科(Family)	属(Genus)	种(Species) (举例与人类感染有关的细菌种)
	双歧杆菌科(Bifidobacteriaceae)	双歧杆菌属(Bifidobacterium)	双歧杆菌
	梭菌科(Clostridiaceae)	梭菌属(Clostridium)	产气荚膜梭菌、破伤风梭菌、肉毒梭菌、艰难梭菌、诺氏梭菌和索氏梭菌等210个种和亚种
厌氧革兰阴性杆菌	拟杆菌科(Bacteroidaceae)	拟杆菌属(Bacteroides)	脆弱拟杆菌属
	普雷沃菌科(Prevotellaceae)	普雷沃菌属(Prevotella)	口颊普雷沃菌
	卟啉单胞菌科(Porphyromonasaceae)	卟啉单胞菌属(Porphyromonas)	不解糖卟啉单胞菌
	梭杆菌科(Fusobacteriaceae)	梭杆菌属(Fusobacterium)	核梭杆菌
		纤毛菌属(Leptotrichia)	口腔纤毛菌
革兰阴性弯曲菌和螺杆菌	弯曲菌科(Campylobacteraceae)	弯曲杆菌属(Campylobacter)	空肠弯曲杆菌
		弓形菌属(Arcobacter)	嗜低温弓形菌、布氏弓形菌
	螺杆菌科(Helicobacteraceae)	螺杆菌属(Helicobacte)	幽门螺杆菌
螺旋体	螺旋体科	密螺旋体属(Treponema)	苍白密螺旋体(梅毒螺旋体)
		疏螺旋体属(Borrelia)	回归热螺旋体,莱姆病螺旋体
		短螺旋体属(Brachyspira)	Baalborgi
	钩端螺旋体科(Leptospiraceae)	钩端螺旋体属(Leptospira)	钩端螺旋体
支原体和其他细胞内病原体	支原体科(Mycoplasmataceae)	支原体属(Mycoplasma)	肺炎支原体、人型支原体、生殖道支原体等122个种
		脲原体属(Ureaplasma)	解脲脲原体等7个种
	衣原体科(Chlamydiaceae)	衣原体属(Chlamydia)	肺炎衣原体、沙眼衣原体、鹦鹉热衣原体
	立克次体科(Rickettsiaceae)	立克次体属(Rickettsia)	斑疹伤寒立克次体
	无形体科(Anaplasmataceae)	埃里希体属(Ehrlichia)	查菲埃里希体
		无形体属(Anaplasma)	嗜吞噬细胞无形体
		东方体属(Orientia)	恙虫病东方体
		新立克次体属(Neorickettsia)	腺热新立克次体
		沃尔巴克体属(Wolbachia)	尖音沃尔巴克体
		埃及小体属(Aegyptianella)	雏埃及小体
	柯克斯体科(Coxiellaceae)	柯克斯体属(Coxiella)	贝纳柯克斯体
	巴尔通体科(Bartonellaceae)	巴尔通体属(Bartonella)	汉赛巴尔通体
	纤维素单胞菌科(Cellulomonadaceae)	养障体属(Tropheryma)	惠普尔养障体

5

【真菌的分类】

真菌(fungi)属真核微生物。其分类系统较多，目前尚未统一，比较有影响的是安斯沃斯(Ainsworth)于1973年提出的分类系统。该系统主要依据真菌的形态、细胞的结构、细胞生理、生化以及生态学等，尤其是有性生殖阶段的形态特征。按该分类系统，与医学有关的真菌有四个亚门：①接合菌亚门(Zygomycotina)；②子囊菌亚门(Ascomycotina)；③担子菌亚门(Basidromycotina)；④半知菌亚门(Deuteromycotina)。现代分子生物学技术对真菌DNA的分析，也就是基因分析的现代分类法。该分类法只承认传统分类法中的前三个亚门，原因是半知菌的有性期或是缺失，或是尚未找到，未被承认。随着分子生物学深入发展，正在寻找半知菌的分类地位并认为半知菌的有性期多为子囊菌和担子菌。目前半知菌仍沿袭旧的分类方法。这些真菌的有性阶段分在子囊菌或担子菌中，但根据国际命名法规，每一个生物的种只能有一个合法的学名。由于它的有性阶段较少见和不重要，因此无性阶段的学名仍被广泛使用。由于真菌是一种大分子的真核生物，对广大的丝状真菌提取DNA时还有一定的困难，因此目前仅局限于在酵母型真菌。

如将真菌能引起的疾病的部位区分，可分成两类：浅部真菌和深部真菌。浅部真菌指由相互密切相关的一群浅在寄生性真菌，它们可侵犯皮肤、毛发和指(趾)甲，寄生或腐生于表皮角质、毛发和甲板的角蛋白组织中，引起浅部真菌疾病，简称为癣。目前已报告的皮肤癣菌有45种，比较公认对人类疾病有致病作用的约有20余种，并将皮肤癣菌分成：①毛癣菌属；②小孢子菌属；③表皮癣菌属；④角层癣菌。深部真菌则是指浅部真菌以外可引起机体各部位、各系统疾病的一群深在性真菌，种类较多。现将常见及我国已发现可致病的如念珠菌、隐球菌、曲霉、孢子丝菌、暗色真菌、毛霉、蛙粪霉、青霉、地霉、组织胞浆菌、球孢子菌、副球孢子菌、皮炎芽生菌和鼻孢子菌以及皮肤癣菌等列于表5-1-3。

表5-1-3　与人类疾病有关的常见真菌的简单分类

类(Section)	科(Family)	属(Genus)	种(Species) (举例与人类感染有关的种)
接合菌亚门			
接合菌纲			
毛霉目	毛霉菌科(Mucoraceae)	毛霉菌属(Mucor)	总状毛霉(M. ramosissiums)
		犁头霉属(Absidia)	伞状犁头霉(A. corymbifera)
			蓝色犁头霉(A. coerulea)
		根毛霉属(Rhizomucor)	米黑根毛霉(R. miehe)
			微小根毛霉(R. pusillus)
			多变根毛霉(R. variabilis)
	小克银汉霉科(Cunninghamella)	小克银汉霉属(Cunninghamella)	灰小克银汉霉(C. bertholletiae)
虫霉目	蛙粪霉科(Basidiobolaceae)	蛙粪霉属(Basidiobolus)	固孢蛙粪霉(B. haptosporus)
			蜥蜴蛙粪霉(B. lacertae)
			裂孢蛙粪霉(B. myxophilus)
			林蛙粪霉(B. ranarum)
		耳霉属(Conidiobolus)	
子囊菌亚门			
子囊菌纲			
半子囊菌纲			
内孢霉目	酵母菌科(Saccharomycetaceae)	棒孢霉属(Clavispora)	葡萄牙棒孢霉(C. ustianiae)(葡萄牙念珠菌的有性阶段)

续表

类(Section)	科(Family)	属(Genus)	种(Species)(举例与人类感染有关的种)
		德巴利酵母属(Debaryomyces)	汉逊德巴利酵母(D. hansenii)(法氏念珠菌的有性阶段)
		伊萨酵母属(Issatchenkia)	东方伊萨酵母(I. orientalis)(克柔念珠菌的有性阶段)
		克鲁维酵母属(Kluyveromyces)	马克思克鲁维酵母(K. marxianus)(乳酒念珠菌的有性阶段)
		毕赤酵母属(Pichia)	季也蒙毕赤酵母(P. guillermondii)(季也蒙念珠菌的有性阶段)
			挪威毕赤酵母(P. norvegensi)(挪威念珠菌的有性阶段)
不整子囊菌纲			
爪甲团囊菌目	节皮囊菌科(Arthrodermataceae)	节皮菌属(Arthroderma)(毛癣菌属和小孢子菌属的有性型)	弯曲节皮菌(A. incurvatum)
			石膏节皮菌(A. gypseum)
			粉状节皮菌(A. fulvum)(石膏样小孢子菌的有性阶段)
			圆钝节皮菌(A. obtusum)(猪小孢子菌的有性阶段)
			本哈节皮菌(A. benhamiae)(须癣毛癣菌的有性阶段)
	裸子囊菌科(Gymnoascaceae)	阿耶洛菌属(Ajellomyces)	皮炎阿耶洛霉(A. dermatitidis)(皮炎芽生菌的有性阶段)
			荚膜阿耶洛霉(A. capsulatus)(夹膜组织胞浆菌的有性阶段)
散囊菌目	散囊菌科(Eurotiaceae)	散囊菌属(Eurotium)	阿姆斯特丹散囊菌(E. amsteloami)(阿姆斯特丹曲霉有性阶段)
		裸孢壳菌属(Emericella)	构巢裸壳孢菌(E. nidulans)(构巢曲霉有性阶段)
		新萨托菌属(Neosartorya)	费希尔新萨托菌(N. fischeri)(费希尔曲霉有性阶段)
肺孢菌纲			
肺孢菌目	肺孢菌科(Pneumocystiseae)	肺孢菌属(Pneumocystis)	伊氏肺孢菌(Pneumocystis jirovecii)
担子菌亚门			
担子菌纲			
有隔担子菌亚纲			
线黑粉菌目	线黑粉菌科(Filobasidiaceae)	线黑粉菌属(Filobasidiella)	新型线黑粉菌(F. neoformans)(新型隐球菌的有性阶段)

续表

类(Section)	科(Family)	属(Genus)	种(Species) (举例与人类感染有关的种)
半知菌亚门			
芽胞菌纲			
隐球酵母目	隐球酵母科(Cryptoccaceae)	念珠菌属(Candida)	白色念珠菌(C. albicans)
			热带念珠菌(C. tropicalis)
			克柔念珠菌(C. krusei)
			光滑念珠菌(C. glabrata)
			近平滑念珠菌(C. parapsilosis)
			季也蒙念珠菌(C. guillermondii)
			乳酒念珠菌(C. kefyr)
		隐球菌属(Cryptococcus)	新型隐球菌(C. neoformans)
			新型隐球菌格特变种(C. neoformans var. gattii)
			新型隐球菌上海变种(C. neoformans var. shanghai)
			浅白隐球菌(C. albidus)
			浅白隐球菌浅白变种(C. albidus var. albidus)
			浅白隐球菌流散变种(C. albidus var. diffluens)
			浅白隐球菌气生变种(C. albidus var. aerius)
丝孢菌纲			
丝孢菌目	丛梗孢科	曲霉属(Aspergillus)(无性阶段)	烟曲霉(A. fumigatus)
			黄曲霉(A. flavas)
			构巢曲霉(A. nidulans)
			黑曲霉(A. niger)
			土曲霉(A. terreus)
			杂色曲霉(A. versicolor)
			赭曲霉(A. ochraceus)
			棒曲霉(A. clavatus)
			亮白曲霉(A. candidus)
			阿姆斯特丹曲霉(A. amstelodami)
		孢子丝菌属(Sporotrix)	申克孢子丝菌(双相型)(S. schenckii)
			申克孢子丝菌卢里变种(S. schenckii var. Luriei)
		青霉属(Penicillium)(无性阶段)	马内菲青霉(双相型)(P. marneffii)
		地丝菌属(Geotrichum)	念珠地丝菌(G. candidum)
			克氏地丝菌(G. klebahnii)
			棒地丝菌(G. clavatum)
		组织胞浆菌属(Histoplasma)(无性阶段)	荚膜组织胞浆菌(双相型)(H. capsulatun)
			荚膜组织胞浆菌荚膜变种(双相型)(H. capsulatun var capsulatun)
			荚膜组织胞浆菌杜波变种(H. capsulatum var duboivii)

续表

类(Section)	科(Family)	属(Genus)	种(Species) (举例与人类感染有关的种)
		球孢子菌属(Coccidioides)	粗球孢子菌(双相型)(C. imitis)
			波萨球孢子菌(C. posadasii)
		副球孢子菌属(Paracoccidiodes)	巴西副球孢子菌(双相型)(P. brasiliensis)
		芽生菌属(Blastomyces)(无性阶段)	皮炎芽生菌(双相型)(B. Dermatitidis)
		Rhinosporidium	希伯鼻孢子菌(R. seeberi)
		毛癣菌属(Trichophyton)(无性阶段)	断发毛癣菌(T. tonsurans)
			须癣毛癣菌(T. mentagrophytes)
			红色毛癣菌(T. rubrum)
			麦格尼毛癣菌(T. megninii)
			许兰毛癣菌(T. schoenleinii)
			紫色毛癣菌(T. violaceum)
			同心性毛癣菌(T. concentricum)
		表皮癣菌属(Epidermophyton)	絮状表皮癣菌(E. floccosum)
		小孢子菌属(Microsporum)(无性阶段)	铁锈色小孢子菌(M. ferrugineum)
			犬小孢子菌(M. canis)
			石膏样小孢子菌(M. gypseum)
			奥杜盎小孢子菌(M. audouinii)
		表皮癣菌属(Epidermophyton)	絮状表皮癣菌(E. floccosum)
	暗色孢科	瓶霉菌属(Phialophora)	疣状瓶霉(P. verrucosa)
			斐氏瓶霉(P. pedrosoi)
			紧密瓶霉(P. compactum)
			烂木瓶霉(P. richardsiae)
			寄生瓶霉(P. parasitica)
			匐根瓶霉(P. repens)
		枝孢瓶霉属(Cladophialophora)	卡氏支孢霉(C. carrioinii)

【寄生虫的分类】

引起人类疾病的重要寄生虫包括原虫和蠕虫等。原虫(protozoa)为单细胞真核生物，具有完整的生理功能，即能在一个细胞内进行和完成生命活动的所有功能。和医学有关的重要的原虫有溶组织阿米巴、福勒尔-耐格里原虫、棘阿米巴原虫、各种疟原虫和杜氏利什曼原虫，以及贾第虫、弓形虫、罗得西亚锥虫、冈比亚锥虫等。蠕虫(helminths)可分为三类，即吸虫、绦虫、线虫。与医学有关的重要的蠕虫有二三十种。吸虫包括华支睾吸虫或称肝吸虫、猫后睾吸虫、布氏姜片吸虫、肝片吸虫、卫氏并殖吸虫或称肺吸虫、四川肺吸虫或称斯氏狸殖吸虫、日本裂体吸虫或称日本血吸虫、埃及裂体吸虫、曼氏血吸虫等。绦虫包括孟氏裂头绦虫或称曼氏迭宫绦虫、阔节裂头绦虫、肥胖带绦虫或称牛肉绦虫、链状绦虫或称猪肉绦虫、细粒棘球绦虫或称包虫、多房棘球绦虫、短膜壳绦虫或称微小膜壳绦虫、长膜壳绦虫或称缩小膜壳绦虫等。线虫包括十二指肠钩虫、美洲钩虫、东方圆线虫、粪类圆线虫、蛔虫、蛲虫、鞭虫、旋毛虫、斑氏丝虫、马来丝虫、盘尾丝虫等。

第二章　感染性疾病的病原微生物检查

朱德妹　汪复

5

每一种感染性疾病均有其特异病原微生物。人体的各部位存在大量微生物，而且人体不同部位中有的带有大量微生物，有的暂时存在少量微生物，有的部位则是无菌的。因此要确定某一微生物是非致病的、共生的或致病的往往十分困难。感染性疾病的病原学检查具有重要临床意义：①有助于明确感染性疾病的诊断，阳性培养结果表示患者有感染或为病原携带者；②有助于临床医师合理用药，防止因滥用抗菌药物造成对耐药菌的发生和传播；③有助于医院感染的监控，防止医院感染的暴发流行；④有助于了解临床分离菌耐药性的变迁，并据以采取相应防治措施。因此在临床上疑为感染性疾病者均应采集相关标本送临床微生物实验室进行病原微生物的检查和诊断。临床微生物实验室对于标本中非致病性微生物（主要为细菌）的报告，常可导致错误判断。临床医师首先应对人体正常菌群有所了解，并对标本中的污染菌作出判别，并结合患者病史和临床表现，病原菌及其对抗菌药物的敏感性，对实验报告作出综合判断。

寄居在人体各部位的正常微生物群见表 5-2-1。

表 5-2-1　寄居在人体各部位的正常微生物群

部位	主要微生物
皮肤	葡萄球菌属、八叠球菌、JK 群棒状杆菌、痤疮丙酸杆菌等
口腔	α 型溶血或非溶血链球菌、肺炎链球菌、奈瑟菌属、卡他莫拉菌、嗜血杆菌属、类白喉杆菌、真杆菌、核梭杆菌、拟杆菌属、厌氧革兰阳性和阴性球菌、念珠菌属等
鼻咽腔	葡萄球菌属、α 型和 β 型溶血链球菌、肺炎链球菌、奈瑟菌属、嗜血杆菌属、大肠埃希菌、腺病毒、念珠菌属等
眼结膜	表皮葡萄球菌、JK 群棒状杆菌、丙酸杆菌属等
肠道（空肠末端、回肠、结肠）	大肠埃希菌、产气肠杆菌、变形杆菌属、铜绿假单胞菌（绿脓杆菌）、葡萄球菌属、八叠球菌、肠球菌属、产气荚膜杆菌、拟杆菌属、双歧杆菌、真杆菌、核梭杆菌、消化球菌、消化链球菌、念珠菌属、埃可（ECHO）病毒、腺病毒等
前尿道	表皮葡萄球菌、JK 群棒状杆菌、非致病性抗酸杆菌、肠球菌属等
阴道	乳杆菌、JK 群棒状杆菌、大肠埃希菌、拟杆菌属、肠球菌属、奈瑟菌属、厌氧球菌等

为确保能在诊断治疗前获取病原微生物的信息，标本的正确采集和运送以及标本的处理至关重要。

（一）标本的采集、运送和处理　所有标本的采集应该在抗菌药物使用前，并且采样完成后应立即送微生物实验室。①采集标本前局部应做好准备工作，标本必须直接采自病变部位；②尽可能在合适的时间采集标本，例如清晨的痰和尿液的含菌量较多，故是采集的最佳时间；③应尽量采集足量的标本送实验室；④标本必须迅速及时送到检验部门，或经适当处理后运送；⑤采用改良或选择性培养基或特殊培养基，在接种培养前切莫忘记先作涂片和革兰染色检查；⑥分离和鉴定病原菌后必须作细菌对抗菌药物敏感度测定，需要时宜同时测定联合药敏，供临床选用药物的参考。

1. 血行性感染　对于疑有各类血行性感染现象者应立即采集血液标本。患者采样应在给予抗菌药物治疗前多次（2～3 次）抽血送培养。应按 CLSI M47 文件要求每次抽血应从患者身体的不同部位采血 2～3 套。每套应包括一个需氧瓶和一个厌氧瓶。感染性心内膜炎、动脉内膜炎、伤寒、布鲁菌病等为持续性菌血症，可于 24 小时内每隔 1 小时采血 1 次，连续 3 次；在治疗过程中，如感染未能控制者，仍需在寒战高热时采集血标本进行培养。并可根据临床需要加送厌氧菌和真菌培养。如临床考虑有特殊病原的可能

性，应采用特殊培养基以提高阳性率。

2. 呼吸道感染　痰标本虽最易采集，但咳出的痰常受口咽部菌群的污染。采样前应先用无菌生理盐水漱口，然后取深咳出的痰液作为标本。如果镜检有大量上皮细胞存在，但脓细胞缺如则应重新采集。一份合格的痰标本应该是痰涂片镜检每低倍视野<10个鳞状上皮细胞，>25个多核白细胞。此外也可通过纤维支气管镜采集支气管肺泡灌洗液、洗刷液或活检组织，采用远端封闭长套管可避免口咽部菌群的污染。对于免疫缺陷患者合并军团菌、伊氏肺孢菌、分枝杆菌、真菌和病毒等感染的确诊具有重要意义。

3. 尿路感染　尿培养对于尿路感染中病原学诊断和治疗后疗效随访均有重要价值。为避免尿标本污染，应采集清洁中段尿，并在抗菌药物治疗前送检。对中段尿检查应包括：①离心沉淀后尿沉渣检查脓细胞、红细胞及管型等；②尿沉渣涂片找细菌：在高倍镜视野下革兰染色涂片可见2个细菌以上者，相当于菌尿症菌落计数为10^5 CFU/ml；③作菌落计数：诊断泌尿系感染的细菌学标准为菌落计数≥10^5 CFU/ml。但菌落计数低于此标准并不能完全排除尿路感染，其原因可能由于患者饮水量多、尿液pH<5、尿液中有抗菌药物存在、输尿管堵塞或慢性肾盂肾炎等，应进一步检查以明确诊断。其次是导管导尿，当患者不能排尿或诊断必需时才予采用，但导尿本身也有引起感染的危险。如病情需要尚可经耻骨上穿刺采集尿标本，此方法适用于婴幼儿按常规留取尿标本困难者。对有留置导尿管的患者，可由导管留尿。

4. 无菌部位的感染

(1) 中枢神经系统感染：脑脊液(CSF)一般需采集1～2ml，并尽快送实验室。流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和脑膜炎球菌都十分脆弱，在采集标本时应尽一切可能立即检查，如有可能宜在床边接种以提高培养的阳性率。送达的标本应离心后做涂片和革兰染色等。采集CSF要严格执行无菌操作，避免其他细菌污染。颅内脓肿患者需考虑在厌氧条件下运送标本和进行培养。怀疑病毒性脑膜炎或脑炎时，应采取急性期和恢复期血清，作相关血清学检查。怀疑流感嗜血杆菌、脑膜炎奈瑟菌和肺炎链球菌等感染者应同时采取患者血液和尿液检测相应的抗原。

(2) 其他体腔感染：送检的胸水、心包液、腹水和滑膜腔液应采集足量的标本(1～5ml)，同时作需氧和厌氧培养，并直接用注射器运送，可添加少量肝素抗凝。胸水、心包液和腹水至少送15ml作结核分枝杆菌或真菌培养。

5. 伤口感染和脓肿　伤口感染以细菌感染为主，偶有分枝杆菌、非结核性分枝杆菌或真菌感染。棉拭子常不足以从伤口取得足够的标本作镜检和培养，最好用注射器和针头吸取脓液和分泌物直接送实验室或用厌氧容器运送。陈旧开放性和慢性流脓伤口或窦道很容易被皮肤、黏膜的正常菌群或环境中细菌污染，因此有必要对慢性损害的活检组织进行培养或经特殊染色后作的组织学检查。腹腔脓肿和深部脓肿都应同时作需氧和厌氧菌培养。静脉留置导管，拔管前先对插管口皮肤严格消毒，再将拔出导管头部剪下置无菌容器内送检。烧伤创面或脓性引流液作定量培养有助于鉴别致病菌抑或污染菌。

6. 胃肠道感染　粪便标本的采集应注意挑取脓血、黏液部分送细菌培养，主要检测沙门菌、志贺菌、弯曲菌、耶尔森菌等菌属。宜将新鲜粪便送镜检或培养。直肠拭子的采集适合用于流行病学调查，但阳性率比新鲜粪便稍低。粪便久置后易酸化，不利于许多肠道致病菌尤其是志贺菌属和沙门菌属的检出。粪便也不宜冷藏，送验的粪便标本如需搁置较长时间，应将0.5～2g粪便置于粪便保存液(含pH指示剂和0.033mol/L磷酸缓冲甘油-生理盐水)的密闭容器中运送，送检弯曲菌属的粪便标本可冰箱冷藏，直肠拭子标本可置于Stuart培养基中运送，以免标本干燥病原菌死亡。一次培养阴性不能确定为无菌，至少三次阴性才能排除。如临床上怀疑梭状芽胞杆菌属、葡萄球菌属、霍乱弧菌、副溶血弧菌、弯曲菌属、产肠毒素性或侵袭性大肠埃希菌等感染时，应注明以便接种特殊的培养基。一次粪便镜检不能排除肠道寄生虫，如蓝氏鞭毛虫常间歇出现在标本中。

一般实验室无条件进行病毒分离，故多数情况下病毒感染需依赖免疫学检查而确诊。立克次体感染情况与病毒感染大致相同。细菌感染和寄生虫病也可用免疫学方法辅助诊断。

(二) 与病原学诊断有关的实验室检查

1. 涂片光镜检查　对临床微生物标本进行涂片和显微镜检查是诊断很多感染性疾病病原的最基本和快速的方法，使临床医师在获知培养结果前得以尽早开始病原治疗。各种标本如尿、粪、脑脊液、胸腹水、脓液、各种分泌液、皮肤瘀点等均应制成涂片，进行革兰染色或特殊染色，在普通显微镜下直接检查。对快速诊断或提示某些感染有重要的实用价值，如经气管镜或纤维支气管镜获取的分泌物应常规涂片，可找到分枝杆菌属、军团菌属和肺孢菌等。抗酸染色对鉴定分枝杆菌有相当价值。此外还可确定是否系单一细菌感染或复数菌感染。

清洁中段尿镜检，每一油镜下如见到2个或更多细菌，提示每毫升尿液中至少含细菌10^5 CFU(colony forming units)。高速离心后的沉渣，如果抗酸染色阳性，还需排除非结核分枝杆菌的可能。泌尿生殖道分泌物涂片可查得淋病奈瑟菌、杜氏嗜血杆菌、念珠菌属和阴道滴虫等。

腹泻患者粪便的常规镜检有多量白细胞时，提示肠道致病菌如沙门菌属、志贺菌属和弯曲菌属等感染。白细胞缺如可能为非侵袭性或产毒素的肠道致病菌，如霍乱弧菌、产毒素性或致病性大肠埃希菌。此外显微镜检查可能查见虫卵、微蚴、包囊等。

从伤口分泌物和脓肿或蜂窝织炎抽取分泌液作涂片革兰染色，可鉴别葡萄球菌属、链球菌属或产气荚膜杆菌等

感染。

2. 培养分离和鉴定　病原菌的培养检出不仅是对感染性疾病的确证，还可据以采用针对性治疗。根据临床送验标本的性质和培养的目的，选用适合不同细菌生长的培养基和培养条件。如为提高呼吸道病原体的培养阳性率，临床微生物实验室常采用5%脱纤维羊血平皿、巧克力平皿和中国蓝或麦康凯平皿进行细菌的分离培养。前两种培养基平皿还需放置在5% CO_2、35℃环境内培养，以使羊血平皿上能分离到肺炎链球菌、β溶血性链球菌；或在巧克力平皿上能分离到流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌；或在中国蓝平皿上培养出铜绿假单胞菌等革兰阴性杆菌。必要时还可在羊血平皿和巧克力平皿中分别加上一定浓度的庆大霉素和万古霉素以提高呼吸道病原菌的培养阳性率。应尽一切努力分离出病原微生物作为治疗依据。可以体外人工培养的还有真菌和支原体等。病毒、立克次体和衣原体等则需要用活体细胞才能进行分离培养，包括动物接种、鸡胚培养和细胞培养等技术。

目前在临床微生物实验室对细菌的鉴定主要是检测细菌的酶系统及代谢产物的生化试验。依据细菌的生化表型特征可将细菌鉴定到“属”和“种”。目前大多应用于临床微生物实验室的自动化细菌鉴定仪，如Vitak系统、Phoenix-100、MicroScan Walk/Away-40、-96和SESITITRE-ARIS 2X等均是根据数值分类法的原理，结合荧光增强技术和传统酶反应设计制造的。

3. 动物接种　选择合适的动物接种临床标本或已分离到的细菌，可对某些细菌性感染作出鉴别诊断，如结核、鼠疫、霍乱、白喉、炭疽、破伤风、气性坏疽、布鲁菌病、肉毒中毒、葡萄球菌食物中毒、艰难梭菌引起的假膜性结肠炎、梅毒、立克次体病、肺炎链球菌肺炎等。

4. 免疫学试验　根据细菌的菌体、鞭毛、荚膜或毒性产物的抗原性差异，用特异性抗血清与测定对象或其产物作凝集、沉淀、琼脂扩散、补体结合、酶标等免疫学试验，鉴定细菌的种、群或型。玻片凝集试验、荧光抗体技术和其他免疫学技术能快速、特异地检测血清、尿液及各种体液中的病原菌，现已有多种商品化试剂供应。免疫学试验常有辅助诊断的价值。

【病原微生物鉴定技术的新进展】

近年来随着现代分析和分子生物学技术的发展，使病原菌的检测向标准化、微量化和快速简便等方面发展，并在此基础上进一步向系列化、机械化和自动化发展。近年气相色谱、高效液相、单克隆抗体、核酸杂交等技术已用于病原微生物的快速检测和鉴定。

（一）快速鉴定的试剂盒（板）和自动化仪器　根据不同病原菌对碳水化合物的发酵反应、不同酶系统和代谢产物或菌液生长浊度等指标，组成生化反应鉴定系统。此种生化反应鉴定系统指标多，操作简便，结果可靠，重复性好。国外已商品化的有API系列、MICRO-ID、Vitek系统（AMS系统）、ATB系统和Walk Away系统等20余种。某些试剂盒与产品提高了生化试验的敏感性和菌液浓度，孵育4～6小时便可判读结果，可满足临床快速诊断的需要。这些商品化的自动鉴定仪是根据数值分类法的原理，结合荧光增强技术和传统酶反应设计制造的。有的仪器还将细菌鉴定和自动化药敏试验系统（大多数为微量稀释板）组合在同一台仪器内，可同时获得细菌鉴定和药敏试验结果（定性结果S、I、R或定量MIC），通常4～18小时内可获知结果。

（二）免疫诊断法　近年来对病原微生物的鉴定还发展和应用了免疫诊断技术，包括对：①特异性微生物抗原的检测；②微生物抗原的特异性抗体检测。其中标记抗体技术，如荧光免疫测定技术和酶免疫技术已广泛用于临床。

免疫诊断方法通常有两种：①特异性微生物抗原的检测，可以从标本中直接测定其中特异性微生物抗原，或标本经培养后检测某一病原微生物；②测定微生物抗原的特异性抗体。目前标记抗体技术的应用，使免疫诊断方法的特异性、敏感性都有所提高，并达到简单、快速。

1. 荧光免疫测定技术　用荧光色素代替染色液标记抗体或抗原，与病原菌的抗原或抗体结合后用荧光显微镜取代光学显微镜检查荧光素标记的抗原或抗体。此法又分为直接法和间接法两种，直接法是用荧光色素标记各种微生物的特异性抗体，用于检查对应的抗原；间接法标记的是抗特异抗体球蛋白的抗体，可用已知抗原涂片检查人血清中的对应抗体，此时要用标记的兔抗人免疫球蛋白抗体。如对A群链球菌、军团菌、沙眼衣原体、肺孢菌、甲型流感病毒、副流感1～3型病毒、呼吸道合胞病毒等的检测。

2. 酶免疫技术　是用酶作标记物和指示剂标记抗体检测抗原（酶标抗体染色或双抗体法）或抗体（间接法）的综合技术。在有的酶免疫测定中加入非特异性吸附剂，可增强抗原的吸附而提高检测的灵敏度，即酶联免疫吸附测定（ELISA）法。在酶免疫测定方法的基础上加用生物素和抗生物素蛋白，在测定中，特异性抗体用生物素标记后与已被固定的抗原起反应，用酶标记的抗生物素蛋白为指示剂系统。生物素与抗生物素蛋白形成高度亲和力的复合物，经指示系统即可显示抗原抗体反应。目前已有多种酶标记及荧光标记的抗生物素蛋白试剂盒供应。酶标记抗原可用于测定多种病毒感染患者血清中的IgM抗体，如巨细胞病毒、EB病毒、甲肝及乙肝病毒、HIV病毒、诺瓦克病毒及某些立克次体感染等；亦可用于检测沙眼衣原体、B组溶血性链球菌、肺炎链球菌、嗜肺军团菌，脑膜炎球菌A抗原以及鼠疫患者血清中鼠疫杆菌抗原等的检测。

（三）单克隆抗体的应用　单克隆抗体已广泛用于临床标本中微生物抗原的直接检测，或经培养后鉴定病原或其某一特殊组分。应用单克隆抗体可以鉴别细菌的种、型和亚型，特异性强，不会发生交叉反应。荧光标记单克隆抗

体可用于沙眼衣原体、嗜肺军团菌、梅毒螺旋体等抗原检测，以及种病毒抗原的检测，如肝炎病毒、轮状病毒、呼吸道合胞病毒、单疱病毒、腺病毒、肠道病毒、HIV 等多种病毒抗原的检测，并已有商品化药盒供应。除病原诊断外，单克隆抗体并广泛应用于基础研究和流行病学研究，还可用于检测体液中多种寄生虫抗原，如疟原虫、锥虫、绦虫和血吸虫等。

（四）气相色谱和高效液相色谱仪的应用　利用气相色谱仪分析微生物的代谢产物，如各种挥发性和非挥发性脂肪酸或其他成分，有助于鉴别各种专性厌氧菌、铜绿假单胞菌、军团菌、奈瑟球菌、分枝杆菌等。高效液相色谱仪可用于分析分枝菌酸和糖类。气相色谱仪可与质谱分析仪、磁共振仪或红外分光光度计联用，薄层层析仪或质谱仪也可与高效液相色谱仪等联用，可大大提高分析和检测的水平。

（五）DNA 探针杂交技术的应用　对临床标本中大量存在，但应用传统的培养方法生长极为缓慢的病原微生物或目前尚不能培养的病原，如结核分枝杆菌或其他分枝杆菌、惠普病（Whipple 病）相关杆菌（WAB）、伯氏包柔螺旋体及欧利希菌属（Ehrlichia sp）以及病毒、衣原体、支原体和原虫等，核酸探针技术尤有特殊诊断价值。本法具有特异性强、灵敏性高等优点，缺点是操作程序较繁复、多数探针使用放射核素标记物，故尚难在临床实验室推广使用。

（六）聚合酶链反应　近数年来利用聚合酶链反应（PCR）的核酸扩增技术，可以使单个 DNA 分子在数小时（2～4 小时）内扩增 2^{30} 倍以上，使之达到可以检测的数量水平，因而可以用聚丙酰凝胶电泳或印迹法（southern blot）等检测出来。PCR 技术灵敏度高，特异性强，快速，简便，检测前核酸成分不需提纯，可用临床标本或已固定的组织标本直接检测。本法在感染性疾病病原学检查中，对于传统培养方法繁复或尚未建立可靠的检测方法或病原鉴别有困难者尤为适用。如分枝杆菌、布鲁菌、厌氧菌、钩端螺旋体、支原体、衣原体、立克次体及病毒等的检测。目前本方法主要限于大型参考实验室和科研单位使用。

（七）基因芯片技术　是基于碱基互补原理，在固体芯片表面按一定的点阵集成大量的基因探针，与待测样品 DNA 进行杂交反应；通过检测目的单链上的荧光信号来识别、提取信息进而对大量基因进行平行瞬时分析检测的技术。基因芯片技术与其他基因诊断方法比较具有检测系统微型化、自动化、高度平行性和多样性的显著特点。目前基因芯片技术已成功地运用于：①艾滋病病毒（HIV）；②丙型肝炎病毒（HCV）；③巨细胞病毒（CMV）和大肠埃希菌、肺炎链球菌基因等的检测。

第三章　与抗菌药物治疗有关的实验室检查

朱德妹　汪复

用于抗菌药物有关的实验室检查包括药物敏感性试验、各种耐药细菌的检测及其耐药机制。

（一）药物敏感性试验　各种病原菌对不同抗菌药物的敏感性不同，同一种细菌的不同菌株对不同抗菌药物的敏感性亦有差异；同时，由于抗菌药物广泛应用所产生的选择性压力，使耐药菌株随之增加。因此药敏试验结果的正确与否与临床疗效的关系极为密切。此外，药物敏感性试验还可进行细菌耐药性监测，了解本医院、本地区以至全国临床常见病原菌的耐药性变迁情况，以便采取有效措施，减少或防止细菌耐药性的发生和发展；并可为抗菌药物的管理和国家制订新药的开发研究计划提供重要依据；对细菌耐药谱的分析亦有助于某些细菌的鉴定并可作为医院感染流行病学调查的手段之一；因此，临床微生物室必须重视和正确开展细菌的药物敏感性试验。

1. **药敏试验的原理**　测定抗菌药物在体外对病原微生物有无抑制或杀灭作用的方法称为药物敏感性试验。通常用最低抑菌浓度（minimal inhibitory concentration，MIC）表示抑制细菌生长所需的最低药物浓度。试验时肉眼未见细菌生长的最低药物浓度即为 MIC，MIC_{50} 和 MIC_{90} 表示药物抑制 50%和 90%受试菌株生长所需的 MIC。最低杀菌浓度（minimal bactericidal concentration，MBC）为抗菌药物使受试菌最初的活菌数减少 99.9%或以上所需要的最低药物浓度。"临界浓度"或折点（break points）即根据抗菌药物抑制细菌生长所需要的 MIC 结合临床常用剂量时该药在人体内所能达到的血药浓度划分细菌对各种抗菌药物敏感或耐药的药物浓度。统计临界浓度或折点时该药抑制

受试菌株的百分率，称为抑菌率或细菌对该药物的敏感率，常用于临床流行病学和细菌耐药性调查。

2. 进行药敏试验的指征　下列情况应进行药物敏感性试验：

（1）已查明病原菌，为临床治疗选择最合适的抗菌药物；

（2）为进行细菌耐药性监测了解本地区临床病原菌的耐药性变迁；

（3）对新抗菌药物进行药效学评价。

以下情况不需要做药敏测定：

（1）已知某些抗菌药物对某种细菌有良好的抗菌作用，并很少有耐药株存在，例如溶血链球菌和脑膜炎奈瑟菌等；

（2）可能是污染菌而不是引起发病的真正病原菌；

（3）对一些营养要求较高，不易生长的细菌，一般也可不做常规药敏测定，例如淋病奈瑟菌和流感嗜血杆菌。必要时可进行有计划的调查研究。

3. 常用的药敏测定方法

（1）稀释法：以一定浓度的抗菌药物与含有测试菌的菌液进行一系列对倍稀释，经培养后观察其最低抑菌浓度。用肉汤培养基在试管内进行试验者称“试管稀释法”；用微量板进行者为“微量稀释法”；液体稀释法的细菌接种菌量为 10^5CFU/ml。过夜培养后肉眼观察试管或微量板小孔内细菌生长的浊度来判定 MIC 结果。以肉眼未见细菌生长的试管内所含的最低药物浓度为该药对该试验菌的最低抑菌浓度(MIC)。如以含药物的琼脂平板代替肉汤管，称琼脂稀释法。以无菌落生长的平板中所含最低药物浓度为最低抑菌浓度。

（2）扩散法(纸片法)：将浸有抗菌药物的纸片贴在涂有细菌的琼脂平板上，抗菌药物在琼脂内以纸片为中心向四周扩散，其浓度呈梯度递减，因而导致在纸片周围一定距离内的细菌生长受到抑制，过夜培养后形成抑菌圈，其直径大小与药物浓度的对数呈线性关系。用稀释法和扩散法同时测定一定数量的菌株，可以得到一条代表抑菌圈直径与药物浓度相关的回归线，从抑菌圈的大小，可推知该药的最低抑菌浓度。

纸片法操作简单，所费材料、人力和时间都较少，是目前临床上最广泛使用的药敏测定方法。1977 年世界卫生组织推荐以 Kirby-Bauer(K-B)方法作为标准化药敏试验方法，主要适用于生长较快的需氧菌和兼性厌氧菌的药敏测定。目前美国国家临床实验标准化研究所(clinical and laboratory standards institute，CLSI)制订的药敏试验判断标准为临床上普遍采用。近年来已能将所测抑菌圈大小与计算机连接，可直接读出相应的 MIC 值，使应用更为方便。

（3）E 测定法(epsilometer test，E test)：在琼脂扩散法的基础上改良而成。方法是将抗菌药物放置于 5mm × 50mm 的不透明塑料薄膜带上，药物浓度按 log2 梯度递减，共含 15 个不同稀释度的抗菌药。塑料带的反面是相应的药物浓度标记(256μg/ml，128μg/ml……0.016μg/ml)。将含药塑料带代替抗生素纸片进行药敏试验，操作步骤与琼脂扩散法相同。过夜培养后在塑料带周围形成一椭圆形抑菌圈，其边缘与塑料带交叉处的药物浓度标记即为该药对该细菌的最低抑菌浓度(MIC)。本法与琼脂稀释法、微量稀释法和琼脂扩散法等测定结果的符合率均在 95%以上，可用于营养要求较高、生长缓慢或需特殊培养条件的病原菌的药敏检测，如流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、淋病奈瑟菌、空肠弯曲菌和厌氧菌等，但价格较高为其缺点。

（4）自动化药敏测定仪：20 世纪 70 年代以后国外相继开发并上市的自动化药敏测定仪有 Micro scan(Auto scan)、ATB 系统、Vitek 系统等。基本原理是利用光学测量法测定抗菌药物对细菌的作用，即透光量与菌液浊度成反比。这些自动化仪器测试的优点是：快速，尤其适用于快速生长的细菌和标本量大的实验室，药敏试验可在 3～5 小时内完成，重复性好，节省人力；且有根据细菌耐药规律而设定的专家系统，可提示不合理的或极少见的耐药表型。但仪器和检测所用试剂盒或试剂卡价格昂贵，对于生长缓慢或需特殊培养条件的病原菌使用仍有一定限制，测定结果为半定量者，不够精确。

（5）联合药敏试验：某些病原菌对各种抗菌药物不太敏感(如铜绿假单胞菌)，其所致严重感染，常需采用两种或两种以上抗菌药物联合治疗。因此有必要进行联合药敏试验，供临床上选用抗菌药物联合治疗的参考。

在实验室中常用部分抑菌浓度指数(fractional inhibitory concentration index，FIC)作为联合药敏试验结果的判断依据。

$$\text{FIC 指数}=\frac{\text{联合时甲药的 MIC}}{\text{甲药的 MIC}}+\frac{\text{联合时乙药的 MIC}}{\text{乙药的 MIC}}$$

协同作用：FIC 指数≤0.5，即两种抗菌药物联合后的抗菌活性显著大于各单药抗菌作用之和。

相加作用：FIC 指数＞0.5～1，即两种抗菌药物联合后，其抗菌活性较任一种单药稍有增加。

无关作用：FIC 指数＞1～2，即两种抗菌药物的活性均不受另一种药物的影响。

拮抗作用：FIC 指数＞2，即一种抗菌药物的活性被另一种抗菌药物削弱。

联合药敏试验可先进行单药的药敏试验，然后以接近两者 MIC 的几种药物浓度进行两药的交叉联合后的药敏试验。具体方法有肉汤稀释棋盘法、琼脂稀释棋盘法、单药纸片搭桥法、复合药物纸片法、纸条法等。以前两种方法的结果较为准确，但费时费材料，工作量大；纸片、纸条法等简便易行，但有时结果不易判断。

4. 药敏试验的判断标准及临床意义　我国主要采用美国 CLSI(clinical laboratory and standards institute)颁布的药敏试验判断标准。该标准每年均有更新。由于细菌耐

药性的发生发展，细菌产生的超广谱酶（ESBLs）、质粒介导的 AmpC 酶、KPC 酶，膜屏障机制等，使细菌的耐药的情况也不断发生变化。2010 年以来 CLSI 修改了部分头孢菌素类和氨曲南对肠杆菌科细菌以及碳青霉烯类抗生素对肠杆菌科细菌的药敏判断标准。新标准的执行使大多因产酶而耐药的细菌被划分为耐药。

通常 CLSI 对抗菌药物的敏感性划分为敏感（S）、中介（I）和耐药（R）三种情况：

（1）敏感：当细菌引起感染时，用某种抗菌药物常用剂量有效，这种细菌即对该药敏感。此时常规用药达到的稳态血浓度可超过细菌 MIC 的 2～5 倍以上。

（2）中介：当细菌引起的感染仅在应用大剂量抗菌药物时才有效，或细菌处于体内抗菌药物浓缩的部位或体液（如尿液、胆汁、肠腔等）中才被抑制，则认为这种细菌对该药中度敏感，称中介。这时常规用药后的平均血浓度一般相当于或略高于对细菌的 MIC。毒性相对较小的药物，适当加大剂量仍有望获得良好临床疗效。

（3）耐药：药物对某种细菌的 MIC 高于治疗剂量的药物在血或体液内可能达到的浓度，此种细菌为耐药。有时尽管稳态血药浓度高于对细菌的 MIC，但是细菌能产生使抗菌药物灭活的酶，则不论其 MIC 大小，仍应判定细菌对该药耐药。例如产青霉素酶的金黄色葡萄球菌应认为该菌对青霉素耐药。此外许多药物不易到达某些部位，如脑脊液中分离到的病原菌，青霉素的 MIC 为 0.5mg/L 时仍应认为是耐药菌。

值得注意的是葡萄球菌属中存在耐甲氧西林菌株，因此当药敏结果显示对甲氧西林或苯唑西林耐药者，应即认为对所有 β-内酰胺类抗生素耐药，包括阿莫西林-克拉维酸、氨苄西林-舒巴坦等复方制剂。不论体外药敏试验的结果如何，临床治疗往往失败。

（二）细菌 β-内酰胺酶的检测　细菌产生 β-内酰胺酶是细菌对 β-内酰胺类抗生素耐药的最主要和常见的耐药机制，该酶能水解青霉素类结构中的 β-内酰胺环使之失去抗菌活性导致细菌耐药，例如许多金黄色葡萄球菌、嗜血杆菌属、淋病奈瑟菌和卡他莫拉菌等。因此对细菌 β-内酰胺酶的检测，对于临床选用抗菌药物有重要参考价值。常用的检测方法有微生物法、碘测定法、酸度法及产色头孢菌素-头孢硝噻吩法。下面介绍最常用的检测细菌产 β-内酰胺酶的方法。

1. 青霉素酶及广谱酶

（1）头孢硝噻吩法：原理是头孢硝噻吩（nitrocefin）结构中的 β-内酰胺环受 β-内酰胺酶的作用开环后，产生由黄色向红色转变的颜色反应，即为产酶菌株。

用滴管吸取头孢硝噻吩液（500μg/ml）1 滴直接置于测试菌的菌落上，观察菌落及周围培养基颜色变化，产生红色反应者即为产酶菌株。头孢硝噻吩对大多数 β-内酰胺酶是一种极为灵敏的检测方法。目前也可采用头孢硝噻吩纸片（cefinase）使测试更简便。测试时用 1 滴无菌水将 cefinase 纸片湿润，把测试菌直接涂于经湿润后的 cefinase 纸片，即可观察其颜色反应，产生红色者为产酶菌。

（2）碘测定法：原理是青霉素结构中的 β-内酰胺环受细菌 β-内酰胺酶的作用开环后形成青霉噻唑酸，后者与蓝色淀粉-碘试剂中的碘结合，使指示剂由蓝色转变为白色者即为产酶株。

头孢硝噻吩法是目前检测嗜血杆菌属、淋病奈瑟菌、卡他莫拉菌、葡萄球菌属和肠球菌属产生 β-内酰胺酶的最好方法，快速、灵敏、简便，但价格相对较昂贵。碘测定法对上述细菌也不失为一种良好的检测方法，可以按具体情况选用。

临床意义：β-内酰胺酶检测阳性的嗜血杆菌属、淋病奈瑟菌和卡他莫拉菌对青霉素、氨苄西林和阿莫西林耐药。肠球菌属亦可因产生 β-内酰胺酶而导致对氨苄西林或青霉素的耐药性，但较少见。血液和脑脊液中分离的菌株推荐用头孢硝噻吩进行 β-内酰胺酶试验，阳性者提示对青霉素耐药，并对酰胺基、羧基和脲基青霉素耐药。葡萄球菌属中不产酶的菌株对青霉素类、β-内酰胺酶抑制剂复方制剂、头孢菌素类及碳青霉烯类均敏感；但产青霉素酶而对苯唑西林敏感的菌株（MS 菌株）通常对青霉素、氨苄西林、阿莫西林、阿洛西林、羧苄西林、美洛西林、哌拉西林和替卡西林等酶不稳定的青霉素类耐药。因此快速 β-内酰胺酶试验对于嗜血杆菌属、淋病奈瑟菌和卡他莫拉菌可以比纸片扩散法药敏试验更快提供临床用药的信息，也是检测产 β-内酰胺酶肠球菌唯一可靠的试验。但该项试验不适用于预测肠杆菌科细菌、假单胞菌属等需氧革兰阴性杆菌对 β-内酰胺类抗生素的敏感性。因为上述细菌的耐药机制复杂，β-内酰胺酶检测的结果往往与药敏试验结果不相一致。

2. 超广谱β-内酰胺酶的测定　ESBLs 水解底物谱广，可同时水解青霉素类，第一代、第二代、第三代及第四代头孢菌素，还可水解单环类的氨曲南，但可为酶抑制剂如克拉维酸等所抑制。因此利用 ESBLs 可被酶抑制剂所抑制的特点，使第三代头孢菌素的抑菌圈扩大或 MIC 值降低作为检测产 ESBLs 的指标。目前可采用 CLSI 推荐的筛选试验和确证试验。值得注意的是，上述这些方法仅适用于肠杆菌科细菌中的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌，产酸克雷伯菌和奇异变形杆菌的产 ESBLs 的检测，因为其他细菌的耐药机制更加复杂。

临床意义：ESBLs 产生菌株，即意味着上述 β-内酰胺类抗生素（碳青霉烯类和头霉素类除外）均不能使用，这给临床治疗带来很大的困难。头霉素类以及碳青霉烯类则对之稳定，酶抑制剂复方制剂也可能有效。ESBLs 为质粒介导，可以在不同的菌株间或菌属间传播，造成耐药细菌的暴发流行，因此检测细菌 ESBLs 具有十分重要的临床意义。2010 年 CLSI 修改了部分头孢菌素包括第三代头孢菌素和氨曲南对肠杆菌科细菌的判断标准，采用新折点后不需要

作 ESBLs 的检测，可按新折点报告药敏结果。即使是 ESBLs 的产生株，无须修改敏感结果。但作为医院感染控制和流行病学资料的积累，对耐药菌株进行产酶检测还是十分重要。必须注意，新标准仅适合用于美国 FDA 批准的给药方案包括剂量、给药途径、每日给药次数等，各医疗机构采用的抗菌药物剂量和调整方法需要重新评估，以保持与 CLSI 推荐的标准相一致。一些采用商品化药敏系统的实验室目前尚不能使用新标准报告。因此未执行新折点的实验室仍需按照 2009 年前 CLSI 的推荐意见，不管其体外药敏结果如何，只要确定为 ESBLS 产生株，应视为对所有的第三代和第四代头孢菌素和氨曲南耐药或可能耐药。产 ESBLs 菌所致感染的治疗应根据病情选用酶抑制剂和 β-内酰胺类的复方制剂如哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦或头霉素类或亚胺培南、美罗培南等碳青霉烯类。

此外，部分大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌可产生质粒介导的 AmpC 酶。铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌还可产生水解底物谱更广的 β-内酰胺酶，如金属碳青霉烯酶、丝氨酸碳青霉烯酶。细菌还可通过细胞膜屏障机制（外膜孔蛋白丢失或内膜上的泵出机制）等多种机制产生多重耐药菌株。目前这些菌株的检测因受到试验条件的限制，均未列入临床微生物实验室的常规检测项目。近年来鉴于肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗生素的敏感性逐渐下降。CLSI 推荐 Hodge 试验，作为肠杆菌科细菌产 KPC 碳青霉烯酶的检测方法。

CLSI 推荐改良 Hodge 试验检测肠杆菌科细菌中的 KPC 酶，适用于大量筛选碳青霉烯酶产生菌株。

临床意义：由于碳青霉烯酶具有广泛的水解底物谱，临床上一旦遇到产该酶的菌株，很难治疗，应进行联合抗生素治疗。2010 年前 CLSI 推荐对第三代头孢菌素全部耐药的同时对碳青霉烯类抗生素处于临界浓度的肠杆菌科细菌要进行碳青霉烯酶的初筛和 Hodge 确认试验。2010 年 6 月 CLSI 将碳青霉烯类抗生素对肠杆菌科细菌的折点进行了修改。修改后的折点几乎不会造成产碳青霉烯酶菌株的漏检。但是新折点与临床疗效的一致性还需要更多的临床资料验证。采用新标准后不需要常规进行改良 Hodge 试验，但该试验有助于医院流行病学调查或医院感染控制。对于采用商品化药敏系统而目前尚不能执行新折点标准的实验室，仍应做改良 Hodge 试验。按 CLSI 2010 年前的要求报告药敏结果。

（三）其他重要耐药菌的检测

1. 甲氧西林耐药葡萄球菌（methicillin-resistant staphylococcus, MRS）　甲氧西林耐药葡萄球菌（MRS）含有 mecA 基因，编码 PBP2a 蛋白，对甲氧西林等所有 β-内酰胺类抗菌药物均呈耐药。MRS 菌株常可对红霉素、四环素类、磺胺药、庆大霉素等氨基苷类及氟喹诺酮类同时耐药，但对上述抗生素的耐药机制则各不相同。目前，CLSI 推荐 30μg/片的头孢西丁对金黄色葡萄球菌的抑菌圈直径≤21mm 者为甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌（MRSA），≥22mm 者为甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌（MSSA）；对凝固酶阴性葡萄球菌（CNS）的抑菌圈直径≤24mm 者为甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌（MRCNS），≥25mm 者为甲氧西林敏感凝固酶阴性葡萄球菌（MSCNS）。但临床微生物实验室仍应报告为苯唑西林耐药或敏感。MRS 菌株与 MSS 菌株最大的区别在于前者含有 mecA 基因，编码 PBP2a 蛋白，但 MSS 菌株则没有。因此可对试验菌株采用 PCR 检测 mecA 基因或用 MRSA 乳胶凝集试验直接检测 PBP2a 蛋白，阳性者即为 MRS 菌株。2010 年 CLSI 对 MRSA 的定义作了补充，认为 MRSA 菌株为含有 mecA 基因或苯唑西林的 MIC 值≥4μg/ml 者均为 MRSA。

1993 年澳洲首次分离出携带特殊遗传成分的 CA-MRSA（community acquired MRSA）菌株，该菌的特点为携带有染色体基因盒 SCCmec Ⅳ或Ⅴ型（有报道尚有Ⅵ型），多数菌株带有 PVL（Panton-Valentine leukocidin），对许多非 β-内酰胺类抗菌药敏感。1999 年美国 CDC 报告 4 例迅速死于该菌感染的患儿。此后该菌所致感染在美国、欧洲及全球许多国家和地区均有发现。根据美国 CDC 制订的 CA-MRSA 感染的定义为：患者均为社区发病，发病前身体健康，无基础疾患，无医院、医疗保健机构或护理院等接触史，亦无透析、手术、留置导管或人工医疗装置等诱发因素。CA-MRSA 感染中约 80%～90%为皮肤软组织感染，少数可为肺炎、坏死性筋膜炎、骨髓炎、血流感染等严重感染。由于 MRSA 患者在医院和社区间不断流动，出现了 MRSA 感染病原菌中 CA-MRSA 和 HA-MRSA 的混杂现象，从临床和流行病学背景区分两者的难度增加，目前多倾向于以分子生物学的方法来鉴别和明确菌株克隆来源，结果较为可靠。有葡萄球菌 mec 盒式染色体（staphylococcal cassette chromosome mec, SCCmec）分型、多位点基因序列（multilocus sequence types, MLST）分型、脉冲场凝胶电泳（pulses field gel electro-phoresis, PFGE）分型、葡萄球菌 A 蛋白（staphylococcal protein A, SPA）分型、杀白细胞素（Panton-Valentine leucocidin, PVL）基因检测等。目前鉴别 CA-MRSA 和 HA-MRSA 较为常用和可靠的方法应依据 SCCmec 分型及 PVL 检测并经 PFGE 或 MLST 等实验技术鉴定其种系（不同于 HA-MRSA）来确定。

上述 MSS 或 MRS 所致感染治疗药物的选择不同，因此临床微生物实验室的正确报告对临床合理选用抗菌药物十分重要。目前已知葡萄球菌属的大多数菌株可产青霉素酶，金黄色葡萄球菌中约有 90%以上的菌株产生青霉素酶，凝固酶阴性的葡萄球菌中亦有约 85%以上的菌株产生青霉素酶，故目前青霉素已不用于治疗葡萄球菌感染。葡萄球菌属中的 MSS 菌株（MSSA 和 MSCNS）对苯唑西林、氯唑西林等耐酶青霉素、第一代头孢菌素和 β-内酰胺酶抑制剂复方等仍敏感；但如果临床微生物实验室报告确证为 MRS 菌株时均应视为对所有 β 内酰胺类抗生素耐药，即使

体外药敏试验对头孢菌素、酶抑制剂复方以及碳青霉烯类显示敏感，但临床应用往往失败，需根据细菌药敏选用万古霉素等糖肽类、利奈唑胺等抗菌药物治疗。

长期以来万古霉素是治疗 MRSA 感染的首选药物。但目前对万古霉素不敏感的金黄色葡萄球菌在世界范围内已有报道。万古霉素不敏感金黄色葡萄球菌指的是 hVISA、VISA、VRSA 等 MRSA 菌株。近年许多报道聚焦于万古霉素对金黄色葡萄球菌的 MIC 值有所增高以及在万古霉素 MIC 为 1～4mg/L 的 MRSA 感染中，采用万古霉素治疗失败者增多。其中异质性耐药万古霉素金黄色葡萄球菌，即 hVISA 菌株的存在可能是万古霉素 MIC 增高和治疗 MRSA 感染失败的主要原因。目前已报道的检测 VISA 和 hVISA 方法大多因方法本身的灵敏度和特异性不同，或存在假阳性和假阴性等问题，或方法较烦琐、费时，或价格昂贵等因素限制它们在常规实验室应用。但有专家提议临床遇到万古霉素治疗 MRSA 无效或不理想时，宏量 E-试验法可用于 MRSA 分离株中 hVISA 的筛选。如发现该 MRSA 为 hVISA 可疑菌株时，再用改良的 PAP 法确证，以明确治疗方向。由于万古霉素纸片法药敏结果与万古霉素最低抑菌浓度（MIC）测定结果不完全相关，往往出现假敏感现象，2009 年 CLSI 推荐万古霉素对葡萄球菌属常规药敏试验必须采用 MIC 测定法代替以往的纸片法药敏，以避免漏检 VRSA 和 VISA，贻误临床治疗。目前虽然有些抗菌药物对 MRSA、hVISA、VISA 和 VRSA 有很好的体外抗菌活性，如利奈唑胺、达托霉素、替加环素和头孢洛林等，但临床资料极少。因此尚须有更多前瞻性随机对照临床试验以确证其疗效。

2. 万古霉素耐药肠球菌（vancomycin resistant enterococcus, VRE）　肠球菌属中对万古霉素的耐药性有 VanA 型、VanB 型、VanC 型、VanD 型、VanE 型、VanG 型、VanL 型、VanM 型和 VanN 型等，对糖肽类的万古霉素和替考拉宁显示不同程度的耐药性。药敏试验用 30μg/片的万古霉素纸片抑菌圈直径≥17mm 者为敏感株，≤14mm 者则为耐药株，15～16mm 者为中介，在抑菌圈内出现薄雾状或任何其他生长现象者均应视为耐药。除敏感株外所有被视为不敏感的菌株均应遵照 CLSI 的规定进行菌株的再鉴定和万古霉素的 MIC 测定。此外，CLSI 推荐在实验室内可采用含 6μg/ml 万古霉素的 BHI 琼脂平皿进行 VRE 菌株的筛选试验。如临床微生物实验室报告为万古霉素耐药的肠球菌，特别是 VanA 型的耐药肠球菌，目前有效的治疗药物很少，治疗十分困难，可进一步进行氯霉素、红霉素、利福平、四环素等药物的敏感性试验；VanB 型的耐药肠球菌，通常对替考拉宁敏感，VanC 型和其他类型耐药菌株在临床上少见。

肠球菌属细菌中还有菌株可产生质粒介导的氨基糖苷钝化酶 AAC(6′)-APH(2″)，对氨基糖苷类抗生素呈高度耐药或称为高水平氨基糖苷耐药肠球菌（high-level aminoglycoside resistant enterococcus, HLARE）。此种耐药的肠球菌对青霉素和糖肽类与氨基糖苷类联合呈现耐药。测定该菌对氨基糖苷类的敏感性对临床治疗具有重要意义。临床微生物实验室可采用 120μg/片的庆大霉素或 300μg/片的链霉素贴于常规药敏平板上，35℃过夜 24 小时培养后，抑菌圈直径≥10mm 者为敏感，≤6mm 者为耐药，7～9mm 者为中敏。中敏的菌株应使用肉汤稀释法或琼脂稀释法确定其耐药性。

HLARE 检测试验结果呈敏感者提示采用庆大霉素等氨基糖苷抗生素与β-内酰胺类或糖肽类药物联合具有协同抗菌作用。试验结果为耐药者则上述药物联合后无协同抗菌作用。

3. 青霉素耐药肺炎链球菌　长期以来肺炎链球菌对青霉素高度敏感，青霉素的 MIC 在 0.005～0.01mg/L。低水平青霉素耐药肺炎链球菌首次于 1967 年报道，青霉素的 MIC 为 0.5mg/L。高水平青霉素耐药肺炎链球菌于 1977 年南非首次报道，该菌除对青霉素高度耐药外，并对红霉素、四环素、林可霉素、链霉素和利福平等多种抗菌药耐药。目前按青霉素对肺炎链球菌的 MIC 值：2007 年前的 CLSI 标准，青霉素的 MIC≤0.06μg/ml 者为青霉素敏感株（PSSP）；MIC 为 0.125～1μg/ml 者为青霉素中度敏感株（PISP）或称低度耐药株；MIC 为≥2μg/ml 者为青霉素耐药株（PRSP）。2008 年 CLSI 修改了肺炎链球菌的药敏判断标准，分为非脑膜炎（如肺炎或血流感染）分离株和脑膜炎分离株。青霉素对后者的 MIC≤0.06μg/ml 为敏感，≥0.125μg/ml 为耐药；前者 MIC≤2μg/ml 为敏感，4μg/ml 为中介，≥8μg/ml 为耐药。纸片法筛选耐青霉素肺炎链球菌：1μg/片苯唑西林纸片的抑菌圈直径≥20mm 者为青霉素敏感株（青霉素 MIC≤0.06μg/ml）；抑菌圈直径≤19mm 者则必须进行青霉素的 MIC 测定，因为抑菌圈直径≤19mm 的现象也可以发生在青霉素敏感株中。CLSI 建议对于肺炎链球菌非脑膜炎分离株，如青霉素对该菌株的 MIC≤0.06mg/ml（或苯唑西林抑菌圈直径≥20mm）提示该菌株对氨苄西林（口服或注射）、氨苄西林-舒巴坦、头孢克洛、头孢地尼、头孢托仑、头孢泊肟、头孢丙烯、头孢唑肟、头孢呋辛、氯碳头孢、亚胺培南和美罗培南均敏感；如青霉素对该菌株的 MIC≤2μg/ml 提示该菌株对阿莫西林、阿莫西林-克拉维酸、头孢吡肟、头孢噻肟、头孢曲松和厄他培南也敏感。对于肺炎链球菌脑膜炎分离株，应尽快用可靠方法检测和报告青霉素和头孢噻肟（或头孢曲松）或美罗培南的 MIC 值。

青霉素高度耐药株对青霉素耐药性并非因产青霉素酶引起，所以对β-内酰胺酶抑制剂复方制剂同样耐药，部分菌株对第三代头孢菌素亦可耐药。因此对于该类菌株应进行青霉素、头孢噻肟、头孢曲松、美罗培南等药物的 MIC 测定，并测定其对万古霉素和左氧氟沙星或莫西沙星或加替沙星等的敏感性。此外利奈唑胺对青霉素高耐药株也有良好作用。

（四）血清杀菌滴度　采取患者给药后的血浓度峰值

和谷值时的两份血清标本，与患者分离菌采用试管稀释法或杀菌浓度测定法进行试验。患者血清能抑制细菌生长的(无肉眼可见生长的)最大稀释度，即血清抑菌滴度(serum inhibitory titre)。患者血清能够使检测菌菌量减少 99.9% 的最大稀释度，称血清杀菌滴度(serum bactericidal titre)。一般认为用药后患者血清的杀菌滴度在 1∶8 以上者提示治疗有效，在 1∶4 以下者提示治疗可能失败。本试验对于严重感染患者，如感染性心内膜炎或中性粒细胞减低伴血流感染的患者可能有一定参考意义，但进行本试验必须获得患者的病原菌。

5

第四章　细菌耐药机制和耐药性变迁

朱德妹　汪复

(一) 细菌耐药性的类型　随着抗菌药物在临床上的广泛应用，细菌常会出现耐药性。细菌耐药性可分为：①天然或固有的耐药性，即耐药性为某种细菌所固有的。其原因可能是由于细菌缺少对药物敏感的作用靶位，或细菌具有天然细胞壁屏障而致抗菌药物无法进入细菌体内。例如万古霉素不能穿透革兰阴性杆菌的外膜进入菌体，致革兰阴性细菌对万古霉素天然耐药。肠球菌属的青霉素结合蛋白不易与头孢菌素类结合，造成肠球菌属对头孢菌素类天然耐药。②获得耐药性：由于细菌获得耐药基因，使原来敏感的细菌变为耐药。耐受性细菌指原来敏感的细菌仍可为一定浓度的药物所抑制，但在常规剂量下不能达到杀菌浓度。通常其最低杀菌浓度＞32 倍其最低抑菌浓度，即 MBC/MIC＞32，亦应视为一种获得性耐药。获得性耐药是目前临床面临的最主要的耐药问题。以下叙述获得性耐药的有关问题。

(二) 细菌耐药性的分子遗传学基础　为适应抗菌药物的广泛应用产生的强大选择性压力，细菌可通过不同机制产生遗传变异，导致对抗菌药物耐药。通常细菌对抗菌药物的耐药性可分成两类：染色体介导或突变产生的耐药性和质粒介导的耐药性。

1. 染色体介导或突变产生的耐药性　细菌的耐药性可由细菌的遗传基因 DNA 自发突变所致。突变的发生率很低(10^{-5}～10^{-9})。由突变产生的耐药性，通常只对一种或两种相类似的药物耐药，且比较稳定，其产生或消失(即回复突变)与药物接触无关。由突变产生的耐药菌的生长和细胞分裂变慢，对其他细菌包括未发生突变的细菌的竞争力也变弱。因此，在自然界中耐药菌不占重要地位。

2. 质粒介导的耐药性　质粒是一种染色体外的 DNA，其 DNA 分子呈双股、闭环状、超螺旋结构存在，独立于染色体而自我复制。质粒具有多种功能包括毒力、代谢能力等。如其 DNA 分子上带有耐药基因的质粒称之为耐药质粒。常用"R"表示。耐药质粒广泛存在于革兰阳性和阴性细菌中，几乎所有致病菌均具有耐药质粒。因此在自然界发生的细菌耐药(antimicrobial resistance)现象中通过耐药质粒传播的耐药现象最为主要，也最多见。耐药质粒有两种主要类型：①接合型质粒，质粒能通过细菌间以接合方式转移者称为接合型质粒(conjugative plasmid)。②非接合型质粒，质粒不能通过细菌间接合转移者为非结合型质粒(non conjugative plasmid)。接合型质粒的耐药因子包括两部分：①耐药决定因子，具有一个至数个耐药基因，通过破坏抗生素、改变细菌细胞壁或细胞膜的通透性，或阻断抗生素到达作用靶位等机制，使细菌对抗生素产生耐药性。②耐药转移因子，负责耐药因子转移时所需物质的制备和合成，最主要者为性纤毛(sex pili)。性纤毛为接合的必须物质，如细菌性纤毛脱落，则不再出现接合过程。此外耐药转移因子尚与质粒 DNA 的复制、接合过程中耐药基因的转移等有关。非接合型质粒的耐药因子仅有耐药决定因子而无耐药转移因子，故不能通过细菌接合转移，而系通过转化、转导或由共存的接合型质粒"动员"(mobilization)等方式转移。

耐药质粒在细菌间的转移方式有：①转化(transformation)：即耐药菌溶解后释放出的 DNA 进入敏感菌体内，与敏感菌体内同种基因重新组合，使敏感菌成为耐药菌。此种传递方式基本限于革兰阳性细菌，在革兰阴性菌中仅嗜血杆菌属有此种方式的耐药传递现象。此种传递方式在临床上并无重要性。②转导(transduction)：即耐药菌通过噬菌体将耐药基因转移给敏感菌，转导是金黄色葡萄球菌中耐药性转移的唯一方式。由于噬菌体有种的特异性，故耐药性转导的现象仅能发生在同种细菌内；通常仅能传递对一种抗生素的耐药基因。耐药基因的转导现象在其他细菌中的发生率很低，除在葡萄球菌属外，其临床意义可能不

大。③接合(conjugation)：通过耐药菌和敏感菌的直接接触，由耐药菌将耐药基因转移给敏感菌。接合转移是革兰阴性杆菌耐药性转移的主要方式，但近有报道此种方式偶亦可以发生在肠球菌属中。通过接合方式，一次可完成对多种抗生素的耐药性转移。接合转移不仅可在同种细菌间进行，亦可在属间不同种细菌中进行，其转移频率介于 10^{-8}～10^{-2}供受体菌之间；并已证实亦可在人和动物的肠道内进行。动物的肠道细菌有广泛的耐药质粒转移现象，这种耐药菌又可传递给人。由接合传递的耐药性也称感染性耐药(infectious resistance)。在自然界接合转移频率不高，且并非十分有效。但也应注意，接合转移在某些地区个别临床单位曾造成耐药菌的暴发流行。④转座(transposition)或易位(translocation)：新近的研究证实，有两种遗传片段可发生转座，即转座子(Tn)和插入顺序(Is)。其中转座子主要介导具有表型特性的耐药性，例如细菌对某种抗生素的耐药性标志。两者在各自的两侧均带有一小段相同而次序相反的顺序，并且各自均可作为独立的单位参与转座过程；可从一个质粒转移到另一个质粒，自质粒到染色体或从质粒到噬菌体等。转座子中所带的耐药质粒可以通过插入顺序中碱基顺序的重新组合，使耐药基因扩大，因而提高细菌的耐药水平。耐药基因转座的方式可在不同属和不同种的细菌中进行，或从革兰阳性菌转座至革兰阴性菌，是造成多重耐药菌产生的重要原因，且易于传递播散，造成医院内或医院外耐药菌的传播和流行。⑤整合子：即 DNA 整合元件(DNA intergration elements)，称为整合子(integron)。一种存在于细菌中可移动的基因捕获和表达的遗传单位，通过转座子和质粒在细菌中传播遗传物质。目前已知整合子均由 3 部分组成：5′保守区(5′ conserved segment，5′CS)、3′保守区(3′ conserved segment，3′CS)和两保守区之间的可变区(variable region)。5′CS 含有 3 个功能元件：①1 个编码整合酶的基因 intI；②1 个基因重组位点 attI；③1 个启动子 Pc。可变区可携带数量不等、功能各异的基因盒，基因盒由单一功能基因和基因盒重组位点(attC)构成。3′CS 可因整合子种类不同而异。整合子根据整合酶基因序列的不同，目前发现的整合子分为 5 类，其中Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ类整合子与细菌耐药性有关。耐药基因盒位于整合子中的可变区，是一种可移动的遗传因子。一个基因盒由一个耐药基因和一个紧随其后的 attC 位点组成。整合子在整合酶的催化下，可识别耐药基因盒 3′端的 attC 位点，从而将游离的耐药基因盒整合到自身基因组，不断捕获各类外源基因，并将它们转变为基因盒整合入可变区，由 Pc 启动成为可正确表达的功能基因。耐药基因组的表达则依赖于整合子 5′保守端的启动子。整合子本身并不能移动，但有时可借助于转座子和质粒而参与移动；整合子也可能存在于细菌的染色体，随着细菌的繁殖复制到子代细菌的 DNA 中，整合子存在方式和传播方式的灵活性为细菌耐药性及多重耐药性的加速传播提供了有利条件。

(三) 耐药性的产生机制　细菌可通过一种或多种机制对一种或多种不同类的抗菌药产生耐药性，或一种耐药机制可能导致细菌对几种不同类的抗菌药耐药(表 5-4-1)。

表 5-4-1　细菌对抗菌药物的耐药机制

耐药机制	耐药性举例
1. 减少细菌体内药物浓度	
增加药物外排	β-内酰胺类、氨基糖苷类、氯霉素、大环内酯类、林可霉素、四环素(tet A 基因)
	喹诺酮类(nor A 基因)
减低外膜通透性(革兰阴性杆菌)	β-内酰胺类(外膜蛋白 OmpF，OprD)、喹诺酮类(外膜蛋白 OmpF)、氨基糖苷类、氯霉素、大环内酯类、糖肽类、四环素、TMP、林可霉素
减低细胞膜转运	氨基糖苷类(减少能量供应)
2. 使抗菌药物灭活(可逆或不可逆)	β-内酰胺类(β-内酰胺酶)、氨基糖苷类(钝化酶)、氯霉素、大环内酯类(灭活酶)、林可霉素(灭活酶)
3. 作用靶位改变	喹诺酮类(旋转酶修饰)、利福平(改变 DNA 多聚酶结合)、β-内酰胺类(青霉素结合蛋白改变)、大环内酯类(rRNA 甲基化)、氨基糖苷类(核糖体改变)、糖肽类(VanA、VanB)、林可霉素(核糖体变异)、TMP(二氢叶酸还原酶)
4. 保护靶位	四环素、喹诺酮类
5. 靶位产生过多	磺胺类、TMP、糖肽类
6. 建立被抑制过程的旁路	磺胺类、TMP
7. 与抗生素结合	糖肽类
8. 其他	磺胺药；甲氧苄啶(高产酶) 硝基咪唑类(还原减少)

表 5-4-2 β-内酰胺酶的结构与功能分类(Bush-Jacoby，2009 年)

Bush-Jacoby 分类（2009 年）	Bush-Jacoby Medeiros 分类（1995 年）	分子分类	特殊底物	酶抑制剂作用		特　点	代表菌
				CA 或 TZB	EDTA		
1	1	C	头孢菌素类	–	–	水解头孢菌素类作用大于水解青霉素及头霉素	大肠埃希菌 AmpC，P99，ACT-1，CMY-2，FOX-1，MIR-1，LAT-1，LAT-2
1e		C	头孢菌素类	–	–	易水解头孢他啶及其他氧亚胺基 β-内酰胺类	GCI，CMY-37
2a	2a	A	青霉素类	+	–	水解青霉素作用大于水解头孢菌素类	PCI
2b	2b		青霉素类，第一、二代头孢菌素	+	–	水解青霉素及第一、二代头孢菌素	TEM-1，TEM-2 SHV-1
2be	2be	A	超广谱头孢菌素类 单环类	+	–	易水解氧亚胺基 β-内酰胺类(CTX，CTZ，CRO，FEP，AZT)	TEM-3，SHV-2，CTX-M-15 PER-1，VEB-1
2br	2br	A	青霉素类	–	–	对 CA，TIB，SUB 耐药	TEM-30，SHV-10
2ber		A	超广谱头孢菌素类 单环类	–	–	水解氧亚胺基 β-内酰胺类，耐 CA，TZB，SUB	TEM-50
2c	2c	A	羧苄西林	+	–	易水解羧苄西林	PSE-1，CARB-3
2ce		A	羧苄西林 头孢吡肟	+	–	易水解羧苄西林，FEP 头孢匹罗	RTG-4
2d	2d	D	氯唑西林	不定	–	易水解氯唑西林或苯唑西林	OXA-1，OXA-10
2de		D	超广谱头孢菌素类	不定	–	水解氯唑西林，苯唑西林及氧亚胺基 β-内酰胺类	OXA-11，OXA-15
2df		D	碳青霉烯酶	不定	–	水解氯唑西林，苯唑西林及碳青霉烯类	OXA-23，OXA-48
2e	2e	A	超广谱头孢菌素类	+	–	水解头孢菌素类，被 CA 抑制(除单环类外)	CepA
2f	2f	A	碳青霉烯酶	不定		易水解碳青霉烯类，氧亚胺基 β-内酰胺类及头霉素	KPC-2，IMI-1，SME-1
3a	3	B(B1)	碳青霉烯酶	–	+	广谱 β-内酰胺类，包括碳青霉烯类(除外单环类)	IMP-1，VIM-1，CcrA，IND-1
		B(B3)					L1，CAU-1，GOB-1，FEZ-1
3b	3	B(B2)	碳青霉烯酶	–	+	广谱，更易水解碳青霉烯类	CphA. Sfh-1
	4	未知					

注：CA：克拉维酸；TAZ：他唑巴坦；SUB：舒巴坦；CTX：头孢噻肟；CTZ：头孢他啶；CRO：头孢曲松；FEP：头孢吡肟；AZT：氨曲南

此表引自 Bush K，Jacoly GA. Antimicrob Agents Chemother 2010；54(3)：969-976

1. 灭活酶或钝化酶的产生　细菌可通过耐药基因编码产生水解或破坏抗生素的活性基团或修饰抗生素的活性基团使之失去抗菌作用的酶，使药物在作用于细菌之前已被破坏或失效。如细菌可产生β-内酰胺酶，使β-内酰胺类抗生素的活性基团β-内酰胺环的酰胺键断裂形成无抗菌活性的青霉噻唑酸。细菌也可产生氨基糖苷钝化酶，对氨基苷类抗生素分子结构中的活性基团进行修饰而使其与作用靶位核糖体的亲和力大为降低而失去抗菌作用等。

(1) β-内酰胺酶(β-lactamase)：目前已报道的各种β-内酰胺酶已不下1000余种(至2012年5月)，每年还不断有新的酶发现。目前以Bush、Jacoby与Medeiros(1995年)根据酶的底物谱和克拉维酸的抑酶作用等进行的功能分类法最为广泛采用(表5-4-2)。根据氨基酸组成和核苷酸序列的分子分类可分为：①A组β-内酰胺酶，其活性部位具有一丝氨酸残基，为质粒介导；主要水解青霉素类，有的也可水解头孢菌素类或其他β-内酰胺类，但可为酶抑制剂抑制。②B组金属酶，其活性部位是结合锌离子的硫醇基，为染色体介导；主要水解包括碳青霉烯类在内的各种β-内酰胺类，但氨曲南对之稳定；可为EDTA所抑制。③C组β-内酰胺酶，其活性部位亦带有丝氨酸，但与A组酶缺乏同源序列，为染色体介导；但近年来已有报道质粒介导的AmpC酶；除碳青霉烯类之外的所有β-内酰胺类抗生素菌均可水解，不能为β-内酰胺酶抑制剂抑制，但可为氯唑西林抑制。④D组β-内酰胺酶，即苯唑西林水解酶，其活性部位亦带有丝氨酸，为染色体或质粒介导；其中有的也可水解碳青霉烯类等其他β-内酰胺类。

革兰阳性菌中葡萄球菌属是产β-内酰胺酶的主要致病菌，此种酶主要水解青霉素类，为一种胞外酶，多数可诱导。肠球菌属很少产酶，其产酶率<1%。1981年美国已报道一株肠球菌产生质粒介导的β-内酰胺酶，该耐药基因常与庆大霉素耐药基因同时存在于转座子或质粒。几乎所有革兰阴性细菌均可产生某些染色体介导的β-内酰胺酶，其中多数能水解头孢菌素类。革兰阴性杆菌产生的β-内酰胺酶远较革兰阳性菌所产者多而广泛(表5-4-2)。

临床上重要的β-内酰胺酶见表5-4-3。在各类质粒介导的β-内酰胺酶中，超广谱酶(ESBLs)是最多见和重要的

表5-4-3　临床上重要的β-内酰胺酶

酶家族	功能组或亚组	酶数量	代表酶
CMY	I，Ie	50	CMY-1至CMY-50
TEM	2b，2be，2br，2ber	172	
	2b	12	TEM-1，TEM-2，TEM-13
	2be	79	TEM-3，TEM-10，TEM-26
	2br	36	TEM-30(IRT-2)，TEM-31(IRT-1)，TEM-163
	2ber	9	TEM-50(CMT-1)，TEM-158(CMT-9)
SHV	2b，2be，2br	127	
	2b	30	SHV-1，SHV-11，SHV-89
	2be	37	SHV-2，SHV-3，SHV-115
	2br	5	SHV-10，SHV-72
CTX-M	2be	90	CTX-M-1，CTX-M-44(Toho-1)至CTX-M-92
PER	2be	5	PER-1至PER-5
VEB	2be	7	VEB-1至VEB-7
GES	2f	15	GES-2至GES-7(IMC-1)至GES-15
KPC	2f	9	KPC-2至KPC-10
SME	2f	3	SME-1，SME-2，SME-3
OXA	2d，2de，2df	158	
	2d	5	OXA-1，OXA-2，OXA-10
	2de	9	OXA-11，OXA-14，OXA-15
	2df	48	OXA-23(ART-1)，OXA-51，OXA-58
IMP	3a	26	IMP-1至IMP-26
VIM	3a	23	VIM-1至VIM-23
IND	3a	8	IND-1，IND-2，IND-2a，IND-3至IND-7

注：此表引自Busk K，Jacoby GA. Antimicrob Agents Chemother 54(3)：969-976，2010

一类，截至2009年末已发现的ESBLs至少在220种以上，其中并有多种产酶菌株在多个国家的医院内引起暴发流行，造成治疗困难。目前ESBLs又可分为5类：①TEM型ESBLs，由广谱酶TEM-1和TEM-2的基因发生突变形成；②SHV型ESBLs，由广谱酶SHV-1的基因发生突变而成；③OXA型ESBLs，主要来源于OXA-2和OXA-10基因发生突变而形成；④CTX-M型ESBLs，是1990年后报道的对头孢噻肟水解活性极高的ESBLs；根据基因同源性的不同又可分为5组：CTX-M-1组包括CTX-M-1、CTX-M-3、CTX-M-15 like、CTX-M-10、CTX-M-11、CTX-M-12等16种；CTX-M-2组包括CTX-M-2、CTX-4、CTX-M-20、CTX-M-6、CTX-M-7、Toho-1等8种；CTX-M-8组，包括2种；CTX-M-9组，包括CTX-M-16等15种；CTX-M-25组包括CTX-M-25、CTX-M-26等4种；⑤其他，如PER、SFO、GES、TLA、VEB、BES、CME、IBC等。ESBLs主要在大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌中发现，也可在其他肠杆菌科细菌及铜绿假单胞菌中发现。产ESBLs菌的出现与临床上广泛应用第三代头孢菌素密切有关，导致细菌对第三代、第四代头孢菌素和氨曲南耐药，因此医疗单位加强对产ESBLs菌株的检测极为重要。

质粒介导的AmpC酶亦是一种重要的β-内酰胺酶。即原本由染色体编码的AmpC酶基因与质粒结合并通过质粒传播到大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等肠杆菌科细菌中。现已在美洲、欧洲、亚洲等多个国家中均有发现。CMY是近年来已报道的质粒介导AmpC型酶中类型最多的一种，包含CMY1～CMY50。质粒介导AmpC型酶还包括如MIR、ACT、LAT、MIR、AAC、LAT、FOX、MOX、ACT、DHA及CFE。这些质粒介导的AmpC的出现以及大肠埃希菌等肠杆菌科细菌中的稳定的去阻遏高产AmpC酶菌株的出现可对第三代头孢菌素、头霉素类及β-内酰胺酶抑制剂复方均耐药，造成治疗困难。临床上大量应用第三代头孢菌素等抗生素容易选择出此种突变株，并可造成耐药菌的暴发流行。

碳青霉烯酶是革兰阴性杆菌对碳青霉烯类抗生素产生耐药性的最常见的耐药机制之一，具有广泛的水解底物谱，可以水解包括亚胺培南等碳青霉烯类抗菌药物在内的所有β-内酰胺类抗生素，导致该菌所致感染治疗困难。该类酶主要有两种。一种是以金属锌离子为活性部位的金属酶。代表酶有IMP型酶和VIM型酶等，多见于葡萄糖非发酵菌，亦可见于肠杆菌科细菌。另一种是以丝氨酸为活性部位的丝氨酸酶，又称非金属酶。丝氨酸酶又可分成两大类。一类为肺炎克雷伯菌等肠杆菌科细菌所产生的KPC系列酶，包括已经报道的KPC1～KPC11；另一类为不动杆菌属产生的OXA酶，包括OXA-23～OXA-27以及OXA-40、OXA-48、OXA-49、OXA-51、OXA-54、OXA-58、OXA-64～OXA-66、OXA-68～OXA-72和OXA-75～OXA-78等众多的OXA酶。金属酶大多为染色体介导；非金属酶中的KPC和一些GES酶等大多为质粒介导，但OXA酶的编码基因大多位于染色体，肠杆菌科细菌中阴沟肠杆菌的KPC酶亦可有染色体介导等。近年来发现并报道多种肠杆菌科细菌产生新的金属酶NDM-1，位于质粒上，可以在菌株之间稳定传播，目前已经成为全球性的公共卫生问题。产碳青霉烯酶菌株的产生与临床上广泛应用碳青霉烯类抗生素有关。一旦细菌对碳青霉烯类抗生素耐药，该菌将对临床所有常用抗菌药物耐药。因此加强细菌对该类抗生素耐药性的监测和该类耐药菌株的检测对防止该类菌株的传播和医院感染的控制均有重要意义。

(2) 氨基糖苷类钝化酶：是细菌对氨基糖苷类产生耐药性最常见和重要的机制。氨基糖苷类抗生素分子结构中都有2个或3个氨基糖分子和脂环族，由配糖键相连接。许多细菌均可产生钝化酶，对这些氨基糖分子的活性基团进行修饰而使之失去抗菌作用。目前已知有三类钝化酶：①乙酰转移酶(AAC)，使游离氨基乙酰化；②磷酸转移酶(APH)，使游离羟基磷酸化；③核苷转移酶(AAD或ANT)，游离羟基核苷化。此三类酶又可按照破坏的抗生素不同和作用点的不同而分为许多种，每种酶还可包括多种异构酶和不同酶蛋白组分(表5-4-4)。

经钝化酶修饰后的氨基糖苷类可能通过下列作用而失去抗菌活性：①与未经钝化的氨基糖苷类竞争细菌细胞内转运系统；②与细菌的核糖体的亲和力大为降低或不能与之相结合；③失去了干扰核糖体功能的作用。不同的氨基糖苷类可为同一种酶所钝化，而同一抗生素又可为多种钝化酶所钝化，这是因为一种抗生素的分子结构中可能存在多个结合点之故。细菌钝化酶的产生由质粒控制，并可通过接合转移或转座子转移到其他敏感菌。产生钝化酶的细菌往往对被钝化的氨基糖苷类显著耐药，因而导致治疗失败。但有时经钝化后的氨基糖苷类仍可具有相当抗菌活性。

2003年发现16SrRNA甲基化酶，该酶可使细菌核糖体30S亚单位中的16SrRNA甲基化，因而使氨基糖苷类不能与之结合而发挥抗菌作用，导致细菌对该类抗生素耐药。此外，2006年发现在革兰阴性杆菌中存在AAC(6')-Ib-Cr酶，导致细菌对氨基糖苷类和喹诺酮类同时耐药。该酶在大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌中均有检出。

(3) 氯霉素乙酰转移酶：某些金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、D组链球菌、革兰阴性杆菌可产生氯霉素乙酰转移酶，使氯霉素转化为无抗菌活性的代谢产物。

(4) 红霉素酯化酶：近年从大肠埃希菌中分离到红霉素酯化酶，可以水解红霉素结构中的内酯环，使之失去抗菌活性，此酶由质粒介导，导致细菌对红霉素高度耐药。自金黄色葡萄球菌和溶血性链球菌中分离获得质粒介导的灭活酶，可使大环内酯类、林可霉素类及链阳性菌素类(streptogramin)失活。

表 5-4-4　主要的氨基糖苷类钝化酶种类

钝化酶种类	酶标记	酶反应底物	基因来源
乙酰转移酶			
AAC(1)		安普霉素、青紫霉素、巴龙霉素、核糖霉素	
AAC(3)-Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ，Ⅳ，Ⅵ，Ⅶ，Ⅷ，Ⅸ，Ⅹ	aac(3)-	庆大霉素、福提霉素、西梭霉素、地贝卡星、妥布霉素	大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、黏质沙雷菌、阴沟肠杆菌等
AAC(6′)-Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ	aac(6′)-	庆大霉素、妥布霉素、地贝卡星、奈替卡星、西梭霉素、阿米卡星	铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、粪肠球菌
AAC(2′)-Ⅰ	aac(2′)-	庆大霉素、妥布霉素、地贝卡星、奈替米星	斯氏普罗威登菌
核苷转移酶			
ANT(2″)-Ⅰ	ant(2″)-	庆大霉素、妥布霉素、地贝卡星、西梭霉素、卡那霉素	肠杆菌科细菌、产酸克雷伯菌、阴沟克雷伯菌
ANT(3″)-Ⅰ	ant(3″)-	链霉素、大观霉素	肠杆菌科细菌
ANT(4″)-Ⅰ	ant(4″)-	妥布霉素、阿米卡星、异帕米星、地贝卡星	
ANT(4″)-Ⅱ	ant(4′)-	妥布霉素、阿米卡星、异帕米星	铜绿假单胞菌
ANT(6″)-Ⅰ	ant(6)-	链霉素	粪肠球菌
ANT(9)-Ⅰ	ant(9)-	大观霉素	金黄色葡萄球菌
磷酸转移酶			
APH(3′)-Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ，Ⅳ，Ⅴ，Ⅵ，Ⅶ	aph(3′)-	卡那霉素、新霉素、巴龙霉素、核糖霉素、青紫霉素、阿米卡星、异帕米星	
APH(2″)-Ⅰ	aph(2″)-	庆大霉素、妥布霉素、地贝卡星、阿米卡星、福提霉素	
APH(3″)-Ⅰ	aph(3″)-	链霉素	灰色链霉菌
APH(6)-Ⅰ	aph(6)-	链霉素	灰色链霉菌、淡青链霉菌
APH(5″)-Ⅰ	aph(5″)-	核糖霉素	
双功能酶			
AAC(6′)-APH(2″)	aac（6′)-aph（2″)	庆大霉素、阿贝卡星	葡萄球菌属、肠球菌
AAC(6′)-Ib-Cr	aac(6′)-Ib-Cr	庆大霉素、卡那霉素、妥布霉素、氟喹诺酮类	肠杆菌科细菌

产生灭活酶是引起细菌耐药性的重要机制，产酶菌往往表现为明显的耐药性。临床上应用青霉素时可诱导金黄色葡萄球菌产酶株产生大量 β-内酰胺酶，导致治疗失败。因此凡产生 β-内酰胺酶的金黄色葡萄球菌，不管其药敏试验结果如何，均应视为对青霉素耐药而改用其他抗菌药。

2. 抗生素的渗透障碍　由于细菌细胞壁或细胞膜通透性改变，抗生素无法进入细菌体内达到作用靶位而发挥抗菌效能。这一机制可能导致细菌对一种或多种抗生素耐药。革兰阴性杆菌细胞壁肽聚糖层外面的外膜上存在着多种孔蛋白，分子量较大者为 OmpF，分子量较小者为 OmpC，为亲水性抗菌药物的通道。细菌发生突变失去某种特异孔蛋白后即可导致药物不能进入细菌体内产生耐药性。例如铜绿假单胞菌的某些菌株失去其外膜上的特异通道 $OprD_2$，使亚胺培南不能进入菌体，导致细菌对亚胺培南耐药。革兰阳性菌可由于质粒控制的细菌细胞膜的通透性改变，使很多抗生素如四环素类、氯霉素、磺胺药和某些氨基糖苷类抗生素难以进入细菌体内而获得耐药性。

近年的研究发现细菌中普遍存在主动外排系统，能将

进入细胞内的多种抗菌药物主动泵出细菌体外，导致细菌获得耐药性。细菌中的主动外排系统分为5类：①MF类（major facilitator）：与四环素类、氯霉素、氟喹诺酮类、萘啶酸等的排出有关。②RND类（resistance-nodulation-division）：与四环素、氯霉素、氟喹诺酮类、β-内酰胺类的排出有关。③Smr类（staphylococcal multidrug resistance）：与季铵类化合物的排出有关。④ABC类（ATP-binding cassette）：与大环内酯类的排出有关。⑤MATE家族（multidrug and toxic compound extrusion）。其中尤以RND家族中的药物转运蛋白在革兰阴性菌耐药性起着关键性作用。主动外排系统是由内膜转运载体、外膜通道蛋白和连接两者的辅助蛋白（连接蛋白）组成。这种三联体结构能将细胞内物质直接排出细胞外。药物外排泵包括特种药外排泵（drug specific efflux）和多药外排泵（multidrug efflux pump，MDR efflux pump），前者系对某类药物的专属外排泵，例如Tet基因编码的外排泵仅可排出四环素。主动外排系统并非只存在于耐药菌，它也存在于敏感细菌中，但其功能状态较耐药株大为降低。主动外排系统参与细菌对许多药物的耐药过程，在许多情况下主动外排系统与外膜通透性或其他耐药机制协同形成细菌的多重耐药。

3. 靶位的改变　细菌可改变抗生素与核糖体的结合部位而导致四环素、大环内酯类、林可霉素类与氨基糖苷类等抗菌药物不能与其作用靶位结合或阻断抗菌药抑制细菌合成蛋白质的能力，使细菌不能生长繁殖。不同的耐药决定因子可位于质粒或细菌染色体。细菌对大环内酯类-林可霉素类-链阳性菌素类耐药主要由于其核糖体50S亚单位的23S核糖体RNA上腺嘌呤甲基化，使药物不能与核糖体结合并抑制蛋白质的合成。细菌对四环素耐药可由于tetM基因的存在合成新的蛋白保护了核糖体，使四环素不能与之结合而起作用。万古霉素和替考拉宁主要与细菌细胞壁的主要成分肽聚糖前体末端的D-丙氨酰-D-丙氨酸结合，影响细胞壁的合成。当D-丙氨酰-D-丙氨酸连接酶发生改变时，肽聚糖前体末端变为D-丙氨酰-D-乳酸或D-丙氨酰-D-丝氨酸，上述抗生素不能与之结合，导致细菌耐药。革兰阳性菌可由于其青霉素结合蛋白（PBPs）的改变，使其与β-内酰胺类抗生素的亲和力减低，导致细菌耐药。例如肺炎链球菌可自耐青霉素链球菌属中获得耐药基因片段与自身基因组合成镶嵌式耐药基因，编码PBPs使之成为耐青霉素肺炎链球菌。金黄色葡萄球菌与屎肠球菌中的一些菌株可诱导产生新的PBPs，其与β-内酰胺类的亲和力显著减低，造成细菌耐药。已发现在淋病奈瑟菌、脑膜炎奈瑟菌和流感嗜血杆菌等革兰阴性菌的某些菌株中也存在于β-内酰胺类亲和力减低的PBPs而导致细菌耐药。

4. 其他　细菌可增加对抗菌药拮抗物质的产量而耐药。如金黄色葡萄球菌对磺胺药耐药菌株其磺胺药拮抗剂对氨苯甲酸（PABA）产量可为敏感菌的20倍。此外，细菌代谢状态的改变，营养缺陷和外界环境变化等都可使细菌耐药性增加。

总之，细菌耐药性机制极为复杂，在许多情况下并非是一种耐药机制所致，可能由两种或两种以上机制形成多重耐药菌。无论质粒或染色体介导的耐药性，一般只发生于少数细菌中，难于与占压倒优势的敏感菌竞争，故其危害性不大；只有当广泛使用抗菌药后，敏感菌因抗菌药物的选择性作用而被大量杀灭后，耐药菌才得以大量繁殖而成为优势菌，并导致各种感染的发生。因此，细菌耐药性的发生和发展是抗菌药广泛应用，特别是无指征滥用，使细菌对许多抗生素产生耐药性（表5-4-5）。

（四）一些重要致病菌的耐药机制

1. 耐甲氧西林葡萄球菌（MRSA）　金黄色葡萄球菌可产生一种特殊的青霉素结合蛋白PBP2a，其与β-内酰胺类抗生素的亲和力减低，因而产生耐药性。PBP2a由mecA基因编码，由转座子携带并整合至葡萄球菌染色体的mec部位。每株MRSA都有mecA基因，而敏感株则无。MecA基因广泛分布于金黄色葡萄球菌及凝固酶阴性葡萄球菌。带有mecA基因的菌株对青霉素类、头孢菌素类和其他β-内酰胺类抗生素均呈耐药。由于其所在的转座子常带有对其他抗生素的耐药基因，使MRS常可对红霉素、四环素、氨基糖苷类及氟喹诺酮类等同时耐药，但上述抗生素的耐药机制各不相同。

1996年欧洲首次报道了对万古霉素中度敏感金黄色葡萄球菌，MIC为8～16μg/ml，称为VISA（vancomycin intermediate susceptible S aureus），其机制可能由于该菌产生过多的细胞壁，阻断了药物到达靶位，使之不能起抗菌作用。2002年美国报道首列万古霉素耐药株（vancomycin resistant S aureus，VRSA），从糖尿病足患者中分离，MIC＞32μg/ml。经研究显示该菌携带VanA基因，系自患者分离的肠球菌中经Tn1546转座子转入患者的万古霉素敏感MRSA而成为耐药。

2. 耐万古霉素肠球菌（vancomycin resistant enterococci，VRE）　肠球菌属对万古霉素的耐药性主要有9种基因型，即VanA、VanB、VanC1/C2/C3、VanD、VanE、VanG、VanL、VanM和VanN。其中VanA对万古霉素和替考拉宁均耐药；VanB、VanC、VanE、VanG、VanL和VanN对万古霉素耐药，但对替考拉宁多数敏感，或呈耐药。最近澳大利亚报道在粪肠球菌中分离到一种新的VanG型耐药株，该菌对万古霉素中度敏感，MIC为2～16μg/ml，对替考拉宁敏感，MIC为0.5μg/ml。2008年加拿大报告粪肠球菌中分离到一株万古霉素低度耐药株，MIC为8μg/ml，对替考拉宁敏感，命名VanL型耐药。2010年中国分离到一株万古霉素MIC＞256μg/ml，替考拉宁的MIC为0.75～256μg/ml的肠球菌命名VanM型耐药。其中VanA、VanB、VanD、VanE、VanG、VanL和VanM型为获得性耐药，VanC1/C2/C3和VanN为固有的耐药性。耐万古霉素菌

表 5-4-5　细菌对一些常用抗菌药物的耐药机制

抗菌药物	耐药机制	遗传基础	通常存在的细菌
β-内酰胺类 青霉素类 头孢菌素类 单酰胺菌素	1. 改变青霉素结合蛋白	染色体	葡萄球菌属、肺炎链球菌 流感嗜血杆菌、淋病奈瑟菌、脑膜炎奈瑟菌 大肠埃希菌、铜绿假单胞菌
	2. 破坏抗菌活性 增加 β-内酰胺酶的产生 改变靶位酶(PBP2a) 引入不同底物的 β-内酰胺酶	质粒或染色体	各种革兰阳性和革兰阴性菌
	3. 减少细菌体内药物浓度 外膜孔蛋白缺失 药物外排泵	质粒或染色体	革兰阴性菌
碳青霉烯类	细胞壁及细胞膜渗透性减低 产生 β-内酰胺酶	染色体 质粒和染色体	铜绿假单胞菌、肠杆菌科细菌 葡萄球菌属、肠球菌属 肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌 淋病奈瑟菌、脑膜炎奈瑟菌、卡他莫拉菌 拟杆菌属、不动杆菌属
氟喹诺酮类	DNA 旋转酶或拓扑异构酶Ⅳ改变 细胞壁渗透性减低	染色体 染色体	葡萄球菌属、肠杆菌科细菌、假单胞菌属 肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌
	产生 qnr 蛋白 减少药物与 DNA 旋转酶结合	质粒	肠杆菌科细菌
	产生 AAC(6′)-Ib-Cr 酶 只水解环丙沙星和诺氟沙星	质粒	大肠埃希菌
	药物外排泵	染色体	革兰阴性杆菌
氨基糖苷类	与核糖体结合减少 药物摄入减少 产生钝化酶,减少与核糖体的结合	染色体 染色体 质粒	链球菌属 肠杆菌科细菌、假单胞菌属、拟杆菌属 葡萄球菌属、肠球菌属、链球菌属 肠杆菌科细菌、假单胞菌属
红霉素	靶位改变(23sRNA 的腺嘌呤甲基化)	质粒或染色体	链球菌属、葡萄球菌、肠球菌属、肺炎链球菌
林可霉素类	靶位改变(23sRNA 的腺嘌呤甲基化)	质粒或染色体	肠球菌、链球菌、葡萄球菌等属
	核苷化	质粒	溶血葡萄球菌(少)
四环素类	细胞膜药物外排	质粒	肠杆菌科细菌、假单胞菌、链球菌、葡萄球菌、肠球菌、拟杆菌等属
	破坏或合成新的蛋白(抑制核糖体与药物结合)	质粒	淋病奈瑟菌、支原体、革兰阳性菌等
氯霉素	产生氯霉素乙酰转移酶	质粒或染色体	肠杆菌科细菌、葡萄球菌属、链球菌等属
磺胺药	改变双氢叶酸合成酶 产生过量 PABA,与磺胺药竞争结合点	质粒 染色体	链球菌属 肠杆菌科细菌、链球菌属、葡萄球菌属
甲氧苄啶	改变双氢叶酸还原酶 胞壁渗透性改变	质粒或染色体	肠杆菌科细菌 假单胞菌属、弯曲杆菌
利福平	改变 RNA 多聚酶	染色体	肠杆菌科细菌、假单胞菌属、奈瑟菌属、葡萄球菌属、链球菌属

续表

抗菌药物	耐药机制	遗传基础	通常存在的细菌
万古霉素及替考拉宁	肽聚糖末端合成 D-丙氨酰-D-乳酸，万古霉素不能与之结合	质粒 染色体	肠球菌属、乳糖球菌、金黄色葡萄球菌 溶血性葡萄球菌
多黏菌素类	改变细胞壁的磷脂成分使药物不能进入	染色体	肠杆菌科细菌、奈瑟菌属
甲硝唑	改变硝基还原酶 减少甲硝唑摄入	染色体 质粒?	拟杆菌属 梭状芽胞菌属
硝基呋喃类	硝基呋喃还原酶Ⅰ缺失	染色体	肠杆菌科细菌
夫西地酸	改变与 G 因子的亲和力	染色体	葡萄球菌属
磷霉素	改变药物转运	染色体 质粒	葡萄球菌属 肠杆菌科细菌 假单胞菌属
莫匹罗星	改变异亮氨酸-tRNA 合成酶	质粒	葡萄球菌属
达托霉素	不能通过革兰阴性菌的细胞外膜，故革兰阴性菌均耐药；革兰阳性菌通过靶位改变或产生某种物质保护核糖体，使药物不能与靶位结合	染色体	葡萄球菌属
利奈唑胺	不能通过革兰阴性菌的细胞外膜，故革兰阴性菌均耐药；革兰阳性菌通过靶位改变(核糖体甲基化或 23S rRNA 突变)或药物外排泵而对本品耐药	染色体	葡萄球菌属、肠球菌属
替加环素	可通过外排泵(AdeABC)或外膜渗透性减低而导致耐药	染色体	不动杆菌属

株中 VanA、VanB、VanD 和 VanM 型可产生一组功能相似的连接酶，导致合成 D-丙氨酰-D-乳酸取代正常细胞壁肽聚糖末端的 D-丙氨酰-D-丙氨酸，使万古霉素不能与其靶位结合，造成细菌对万古霉素耐药。VanC、VanE、VanG、VanL 和 VanN 型则导致合成 D-丙氨酸-D-丝氨酸取代正常细胞壁的结构，造成细菌对万古霉素耐药。目前临床上常见的 VRE 肠球菌中主要为 VanA 基因型的屎肠球菌，VanA 基因型的粪肠球菌亦有发现。由于这些耐药基因位于质粒或转座子(Tn1547 或 Tn1549)，可以在细菌中间传播，现已发现这种 VanA 基因可传播到金黄色葡萄球菌中引起 VRSA 的产生，应引起重视和警惕。

3. 耐青霉素肺炎链球菌　目前肺炎链球菌仍是社区获得性肺炎、中耳炎、鼻窦炎、化脓性脑膜炎等常见感染的最重要病原菌。1977 年南非首次报道耐青霉素肺炎链球菌暴发流行，此后许多国家地区均有报道，且耐药率迅速上升。2008 年 CLSI 按脑膜炎肺炎链球菌和非脑膜炎肺炎链球菌分别设定青霉素的判断标准[见本篇第三章(三)3 的描述]。肺炎链球菌对青霉素的耐药机制是细菌 PBP 的改变，或吸收并整合异种细菌的 DNA 片段，使其与青霉素的亲和力减低形成耐药株。肺炎链球菌共有 6 种 PBP，即 PBP-1a、PBP-1b、PBP-2x、PBP-2a、PBP-2b 和 PBP-3，其中以 PBP-2x 和 PBP-2b 最重要。PBP 的改变在 9V、19A、23F 和 6B 等血清型最为常见。在一些青霉素高耐菌株中还出现了对第三代头孢菌素耐药的菌株，产生的机制为：①青霉素和其他 β-内酰胺类抗生素的选择性压力造成 PBP2x 与 PBP2b 发生改变；②头孢菌素类的选择作用使 PBP2x 和 PBP1a 发生改变。近年已有报告肺炎链球菌对氟喹诺酮类药产生了耐药性，其耐药机制为细菌 DNA 旋转酶的编码基因 gyrA 和拓异构酶Ⅳ的编码基因 parC 和 parE 等所在的喹诺酮类耐药决定区(quinolone resistance determining region，QRDR)发生突变所致。

4. 耐药革兰阴性杆菌　近年来由于许多广谱 β-内酰胺类抗生素尤其是第三代头孢菌素在临床上广泛使用，导致细菌产生许多新的 β-内酰胺酶，可以水解各种广谱 β-内酰胺类，其中最主要者为产 ESBLs 的肠杆菌科细菌。产 ESBLs 株往往同时带有氨基糖苷类、四环素类、氯霉素、甲氧苄啶及磺胺药等其他抗菌药的耐药基因。由于各种 ESBLs 对不同 β-内酰胺类抗生素的水解能力不同，同时一株细菌可能产生多种 β-内酰胺酶，因此常规的药敏试验方法不易准确检测出 ESBLs 产生菌，应采用美国临

床实验室标准机构（CLSI）推荐的初筛和确证试验进行检测。

AmpC 酶也是临床上重要的 β-内酰胺酶，该酶主要存在于肠杆菌属、普罗威登斯菌属、莫根菌属、沙雷菌属和铜绿假单胞菌中，导致细菌对头霉素类、第三代头孢菌素和 β-内酰胺酶的复方制剂耐药，并往往同时对氨基糖苷类及氟喹诺酮类耐药。AmpC 酶主要由染色体介导，近年来发现也可由质粒介导。细菌高产 AmpC 酶合并外膜孔蛋白缺失时尚可引起对亚胺培南等碳青霉烯类耐药。

此外，具有广泛水解底物谱的碳青霉烯酶如 KPC 酶以及 IMP 和 VIM 等金属酶，可以水解包括亚胺培南等碳青霉烯类抗菌药物在内的所有 β-内酰胺类抗生素。因此多种 β-内酰胺酶的产生，外膜孔蛋白的缺失，细菌存在主动药物外排泵以及抗菌药物作用靶位的改变等机制均可导致细菌产生耐药性。一种细菌中可同时存在多种耐药机制，致使临床上产生多重耐药菌（MDR）、广泛耐药菌 XDR（即对目前常用抗菌药全部耐药，但可能对多黏菌素类或替加环素仍呈敏感的菌株）和泛耐药菌 PDR（即对目前常用抗菌药全部耐药，包括对多黏菌素类和替加环素）。在肺炎克雷伯菌、弗劳地柠檬酸杆菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌中均有发生，造成治疗上的难题。常见病原菌的耐药机制见表 5-4-6。

表 5-4-6 常见病原菌的耐药机制

病原菌	耐药表型	主要耐药机制
肺炎链球菌	β-内酰胺类	靶位改变（PBPs）
	大环内酯类、林可霉素类	改变核糖体的位置[ermB，核糖体 23S rRNA 甲基化，外排泵（mefE）]
	四环素	保护核糖体靶位（tet M）
	磺胺药与 TMP	改变靶位酶（DHFR-TMP；DHPS 合成酶-磺胺药 Sul 1 和 Sul 2）
	氟喹诺酮类	改变靶位酶（DNA 旋转酶 gyrA 突变，拓扑异构酶Ⅳ-parC 突变）
金黄色葡萄球菌	青霉素	酶抑制（产生青霉素酶）
	甲氧西林、苯唑西林 萘夫西林、头孢菌素类（MRSA）	改变靶位酶-PBP2a（mecA）
	糖肽类 GISA	改变细胞壁前体靶位（使增厚的细胞壁与药物结合，阻止药物到达靶位）
	糖肽类 GRSA	改变细胞壁前体靶位（获得质粒介导的 VRE 的 Van A 基因，产生肽聚糖前体 D-丙氨酰-D-乳酸或 D-丙氨酰-D-丝氨酸）
肠球菌属	氨苄西林	改变靶位酶（屎肠球菌 PBP5）；酶抑制剂-少见（粪肠球菌青霉素酶）
	氨基糖苷类	核糖体靶位突变；酶抑制剂（氨基糖苷类钝化酶导致高水平耐药）
	万古霉素	改变细胞壁前体靶位（高水平耐药：Van A、Van B、Van D 表型）；低水平耐药：Van C、Van E、Van G、Van L 表型
	利奈唑胺	改变核糖体靶位（23S rRNA V 区 G2576U 突变）
	奎奴普汀/达福普汀	酶抑制，外排泵，靶位改变（屎肠球菌）
淋病奈瑟菌	青霉素类	PPNG：酶抑制（质粒介导青霉素酶；CRNG：改变靶位酶（PBPs））
	四环素	保护核糖体靶位（tet M 基因）
	大环内酯类	外排泵，改变核糖体靶位（23S rRNA V 区 C2611T 突变）
	多重耐药	外排泵（MtrR-CDE 系统，导致对青霉素、四环素和大环内酯类耐药）
铜绿假单胞菌	β-内酰胺类	酶抑制（ampC、ESBLs、MBLs）；主动外排泵（MexAB）；外膜渗透性降低（OprD 缺失）
	氨基糖苷类	酶抑制（氨基糖苷类钝化酶）；外排泵（MexXY）；改变核糖体靶位（核糖体甲基化）

续表

病原菌	耐药表型	主要耐药机制
	氟喹诺酮类	外排泵（MexAB、CD、EF、XY、GH、VW）；DNA 旋转酶突变-gyrA
	多重耐药	外排泵 MexA-MexB-OprM 过度表达（喹诺酮类、四环素、TMP 耐药）
鲍曼不动杆菌	β-内酰胺类	酶抑制（ampC，质粒介导 β-内酰胺酶 TEM、SHV、CTX-M、PER、VEB 族；金属酶 IMP、VIM、SIM 族；OXA 碳青霉烯酶；靶位酶改变（PBPs）；外膜渗透性降低；外排泵等
	氨基糖苷类	酶抑制（氨基糖苷类钝化酶）；外排泵
	氟喹诺酮类	外排泵
	替加环素	外排泵
嗜麦芽窄食单胞菌	β-内酰胺类	外膜渗透性减低；酶抑制（金属酶 L1、L2）
	TMP/SMZ	改变磺胺靶位酶（质粒或Ⅰ类整合子内 Sul 1、Sul 2 基因）
	氟喹诺酮类	改变靶位酶（DNA 旋转酶突变）；外排泵
	多重耐药	多重耐药泵（Sme DEF 导致四环素、红霉素、氯霉素、NFX、OFX 耐药）
肺炎克雷伯菌	β-内酰胺类	酶抑制（体质性青霉素酶；ESBLs；KPC 型碳青霉烯酶）；外膜渗透性减低
	氟喹诺酮类	改变靶位酶（DNA 旋转酶突变-gyrA）；外排泵；保护靶位（质粒介导 qnr 基因）
	氨基糖苷类	酶抑制（氨基糖苷类钝化酶）；改变核糖体靶位（核糖体甲基化）
拟杆菌属	β-内酰胺类	酶抑制（染色体编码 Cep 头孢菌素酶；金属酶）；外排泵（RND 超家族同系物）；改变药物靶位（PBPs）
	大环内酯类、林可霉素类	改变核糖体靶位
	四环素	保护核糖体靶位（tet Q）；外排泵
	喹诺酮类	改变靶位酶（DNA 旋转酶-gyrA）；外排泵

注：CRNG：染色体介导耐药淋球菌；DHFR：二氢叶酸还原酶；DHPS：二氢叶酸合成酶；ESBLs：超广谱 β-内酰胺酶；GISA：糖肽类中介金黄色葡萄球菌；GRSA：糖肽类耐药金黄色葡萄球菌；MRSA：甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌；PBPs：青霉素结合蛋白；PPNG：产青霉素酶淋球菌；MBLs：金属 β-内酰胺酶；rRNA：核糖体 RNA；TMP/SMZ：磺胺甲噁唑；VRE：万古霉素耐药肠球菌

5. 耐药结核分枝杆菌　结核分枝杆菌的耐药性主要是由于染色体基因发生点突变所致。利福平主要与结核分枝杆菌 RNA 多聚酶的 β 亚单位结合，抑制 mRNA 的转录。某些突变株的 RNA 多聚酶 β 亚单位的基因 rpoB 发生点突变，使利福平不能与之结合。异烟肼可抑制结核分枝杆菌细胞壁的分枝菌酸合成酶，使分枝菌酸的合成减少，细胞壁缺损，细菌死亡。但这一过程有赖于分枝结核杆菌体内的过氧化氢-过氧化物酶（即 heme-con-ring 酶）对其的激活作用。编码该酶的 katG 基因发生点突变，使结核分枝杆菌成为异烟肼耐药株。吡嗪酰胺在结核分枝杆菌体内需经吡嗪酰胺酶所激活后转化成活性型吡嗪酸对结核分枝杆菌发生抗菌作用。编码该酶的 pncA 基因发生突变后结核杆菌即对吡嗪酰胺产生耐药。编码阿拉伯糖转移酶的 embB 基因发生突变，乙胺丁醇和阿拉伯糖转移酶的亲和力降低，结核分枝杆菌阿拉伯糖半乳聚糖的合成不受抑制，致使结核分枝杆菌对乙胺丁醇耐药。

6. 真菌的耐药机制　随着抗真菌药物在临床上的广泛使用产生的选择性压力，耐药真菌的数量和种类也不断增加。真菌的耐药性可分为原发性耐药（primary resistance），指宿主体内真菌未接触药物发生的耐药；继发性耐药（secondary resistance），亦称获得性耐药，指使用抗真菌药物后引起的耐药；固有性耐药（intrinsic resistance）指某种真菌对特定药物耐药；“临床耐药性”（clinical resistance）指实验室分离真菌对抗真菌药物敏感，但由于患者体内环境如免疫系统的改变引起治疗失败。研究显示真菌对唑类药物的耐药机制是由于真菌通过改变细胞膜上的固醇和鞘磷脂 2 个主要组分，阻止药物进入。此外，外排泵作用增强亦是真菌对唑类药物耐药的主要原因。有报道白色念珠菌的 cdr1 和 cdr2 基因、都柏林念珠菌的 cdcdr1、光滑念珠菌的 cgcdr1、cgcdr2 以及新型隐球菌的 cncdr 基因等均与唑

类耐药相关。真菌对两性霉素 B 和制霉菌素等多烯类耐药者极为少见。偶有葡萄牙念珠菌、光滑念珠菌和季也蒙念珠菌对其耐药性的报道。目前对其耐药机制尚不清楚。多数白念珠菌和新型隐球菌发生突变丧失了胞嘧啶脱氨酶或尿嘧啶磷酸核糖基转移酶，使氟胞嘧啶进入真菌细胞内后不能转变成氟尿嘧啶发挥抗真菌作用，因而对氟胞嘧啶耐药。

7. 厌氧菌的耐药机制　目前已发现厌氧菌可以通过产生灭活抗菌药物的酶、靶位结构的改变以及外排泵等途径而对抗菌药物耐药。如口腔产黑色素拟杆菌和其他多数拟杆菌属可产生青霉素酶而对青霉素耐药。肠道中的脆弱拟杆菌可产生能水解头孢西丁和亚胺培南的β-内酰胺酶而对两者耐药。多数拟杆菌属菌株具有编码四环素外排系统的 tet 膜蛋白而对四环素耐药。某些厌氧菌可改变细菌体内的硝基还原酶，使甲硝唑在菌体内不能还原成活性型而发挥抗菌作用，导致细菌对甲硝唑耐药。厌氧菌的耐药株也可通过转移接合方式，传递携带耐药基因的质粒，使敏感菌株耐药。

（五）细菌耐药性的变迁　抗菌药物应用于临床后，细菌对抗菌药物的耐药性常随之发生。细菌耐药性是否易于发生和耐药性获得后是否稳定因不同菌种和不同抗菌药物而异。获得耐药性的发生和播散与抗菌药物应用所造成的选择性压力有关。金黄色葡萄球菌、结核分枝杆菌等对抗菌药物最易产生耐药性，β溶血性链球菌和其他链球菌属等则对抗菌药物较少产生耐药性。细菌对链霉素和利福平、真菌对氟胞嘧啶等在短期内即可出现高度而稳定的耐药性。细菌对四环素、氯霉素等产生的耐药性相当稳定。细菌对多黏菌素 B 及万古霉素等不易产生耐药性。

青霉素开始用于临床时，对绝大多数葡萄球菌属的 MIC 在 0.03mg/L 以下。20 世纪 50 年代以后，出现产青霉素酶的金黄色葡萄球菌，导致对青霉素和氨苄西林耐药，发生率高达 70%，但对苯唑西林、甲氧西林和头孢氨苄等抗生素仍敏感。目前我国产青霉素酶的耐药菌株已达 90%以上。20 世纪 70 年代后期，一部分金黄色葡萄球菌对甲氧西林产生耐药，同时对所有β-内酰胺类抗生素均耐药。近年国外报道耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin resistant Staphylococcus aureus，MRSA）的发生率为 1%～50%不等。上海地区一些医院 1977—1979 年的金黄色葡萄球菌中 MRSA 占 5%，1985—1986 年增至 24%，至 20 世纪 90 年代以后已激增至 50%～60%。值得注意的是 MRSA 菌株对红霉素、四环素、多西环素（强力霉素）和庆大霉素等耐药性也显著增高。甲氧西林敏感菌株对各种抗菌药物除青霉素及氨苄西林外，对苯唑西林、头孢菌素类仍极敏感；对庆大霉素敏感者约 80%以上，对阿米卡星敏感株亦在 90%以上。但甲氧西林耐药葡萄球菌对上述抗菌药耐药率基本均在 90%以上。部分菌株对磷霉素、复方 SMZ-TMP、阿米卡星和奈替米星敏感，甲氧西林敏感和耐药金黄色葡萄球菌对万古霉素和替考拉宁均呈敏感。国外近年已出现少数耐万古霉素的菌株（hVISA、VISA、VRSA）的报道。1997 年日本报道第一例 VISA（Mu3），目前已报道有 VISA 或 VRSA 菌株的国家有美国、法国、英国、德国、巴西、约旦和印度等，迄今已报道 VISA 超过 100 株，VRSA 16 株。国内报道 200 株血培养分离对万古霉素敏感的 MRSA 中采用菌群谱型分析法（PAP-AUC）发现 26 株（13%）hVISA 和 1 株 VISA，并发现 MRSA 对万古霉素的 MIC 有逐步增高的趋势，应引起重视。MRSA 是医院内感染的重要病原菌之一，1982 年国外已有社区发生 MRSA 感染暴发流行的报道，当时认为系医院获得 MRSA（HA-MRSA）在社区播散所致。1990 年后，美国一些社区感染患者中也分离出 MRSA 菌株，这些患者无住院史，也无 MRSA 感染的危险因素。多数患者临床表现为皮肤软组织感染，少数可为严重侵袭性感染。1999 年美国 CDC 曾报道 4 例儿童患者死于 CA-MRSA 引起的脓毒症，其中 3 例合并坏死性肺炎和（或）脓胸，由此引起临床上高度关注。该菌株携带有 SCCmecⅣ型或Ⅴ型、Ⅵ型染色体盒和 PVL 毒力因子，有别于以往医院感染患者中分离获得的 MRSA，称为 CA-MRSA（community-associated MRSA）。目前许多国家地区都有关于 CA-MRSA 感染逐渐增多的报道。CA-MRSA 引起最常见的感染是皮肤软组织感染，亦可引起乳腺炎、慢性骨髓炎、心内膜炎、坏死性筋膜炎等。

通常化脓性链球菌（A 组β-溶血链球菌）和肺炎链球菌对青霉素高度敏感，但是南非和欧、美等许多国家和地区已出现对青霉素中敏和耐药肺炎链球菌。2008 年美国 CLSI 调整了肺炎链球菌药敏试验的判断标准，将该菌分为脑膜炎分离株和非脑膜炎分离株，青霉素对前者的 MIC≤0.06μg/ml 为敏感，≥0.125μg/ml 为耐药；后者 MIC≤2μg/ml 为敏感，4μg/ml 为中介，≥8μg/ml 为耐药。中国 CHINET 细菌耐药性监测网报道 2010 年检测的 944 株肺炎链球菌中含 13 株脑膜炎分离株（儿童组 8 株、成人组 5 株）。13 株脑膜炎分离株中 84.6%为 PRSP 株（儿童和成人分别为 7 和 4 株）。另 931 株非脑膜炎分离株中，儿童组和成人组分别为 666 株和 265 株。儿童株中非脑膜炎分离株 PSSP 约占 70.3%，PISP 约占 15.9%，PRSP 约占 13.8%；成人株中非脑膜炎分离株 PSSP 约占 95%，PISP 约占 3.8%，PRSP 约占 1.3%。国内耐药监测资料显示耐青霉素肺炎链球菌儿童分离株较成人中多见。肺炎链球菌青霉素敏感株对红霉素、克林霉素、氯霉素、四环素、SMZ-TMP 等抗菌药的耐药率均较高，但对青霉素类和头孢菌素类仍甚敏感。青霉素耐药株（PISP+PRSP）对红霉素和克林霉素的耐药率可达 90%～100%，部分菌株对某些β-内酰胺类包括头孢噻肟和头孢曲松耐药，但对万古霉素和碳青霉烯类均呈敏感。各组β溶血链球菌对青霉素、氨苄西林、氯霉素、头孢氨苄、克林霉素等仍高度敏感，对红霉素及克林霉素的耐药率均达 50%以上。

20世纪80年代后，临床上广泛使用第三代头孢菌素导致肠球菌属引起的感染显著增加，其中粪肠球菌感染占85%左右，屎肠球菌约为5%～10%。近年来屎肠球菌的检出率持续增高，据上海地区细菌耐药性资料2010年两者的检出率分别占肠球菌属的50.9%和42.6%，其他肠球菌约占8%(鹑鸡肠球菌、坚韧肠球菌、铅黄肠球菌等)。80%以上的粪肠球菌对氨苄西林敏感，但仅10%的屎肠球菌对之敏感。粪肠球菌对呋喃妥因的耐药率<10%，但屎肠球菌则达40%，提示呋喃妥因仍可用于粪肠球菌的下尿路感染。近年来肠球菌属中HLARE(high-level aminoglycoside resistant enterococcus)菌株的检出率亦显著增多。高浓度庆大霉素(120μg/片)对该类菌株的检出率约40%～70%，提示庆大霉素和氨苄西林联合对这些菌株无协同抗菌作用。喹诺酮类、亚胺培南和美罗培南等碳青霉烯类抗生素对肠球菌属的作用均较差。自20世纪80年代首次报道万古霉素耐药肠球菌后，目前万古霉素耐药肠球菌属已在许多国家和地区出现。国内自2006年起亦有VRE的个别报道，粪肠球菌和屎肠球菌对万古霉素的耐药率分别为<1%和<5%，多数为van A型屎肠球菌。

5

近20年来革兰阴性杆菌产生β-内酰胺酶是导致细菌对β-内酰胺类抗生素耐药率增高的主要原因。其中尤以细菌产生的ESBLs和质粒介导的AmpC酶最为常见。此外，肠杆菌科细菌中有些细菌产生的KPC等碳青霉烯酶导致细菌对碳青霉烯类耐药。国内报道肠杆菌科细菌除伤寒沙门菌外对氨苄西林普遍耐药，耐药率可高达70%～97.0%；对氨苄西林/舒巴坦的耐药率则较低，约在20.0%～70.1%。对哌拉西林的耐药率约为21.1%～78.7%，但对哌拉西林/他唑巴坦的耐药率为2.6%～20.0%。肠杆菌科细菌对第一代和第二代头孢菌素的耐药率现均已超过50%。其中肠杆菌属、沙雷菌属、摩根菌属和柠檬酸杆菌属等耐药率可高达70%～90%。肠杆菌科细菌对第三代头孢菌素的耐药率亦有显著增高。如大肠埃希菌、克雷伯菌属、肠杆菌属和柠檬酸杆菌属对头孢噻肟的耐药率为50.4%～65.7%，对头孢他啶的耐药率为31.5%～36.8%；上述肠杆菌科细菌对头孢吡肟的耐药率大多<20%，但大肠埃希菌和克雷伯菌属的耐药率分别为24.7%和30.5%。大肠埃希菌对哌拉西林、庆大霉素、氟喹诺酮类的耐药率可达50%以上。各种肠杆菌科细菌对亚胺培南、美罗培南和厄他培南等碳青霉烯类抗生素仍十分敏感，耐药率大多不超过5%；但部分细菌对厄他培南的耐药率为8%～15.2%。

临床分离的伤寒和副伤寒沙门菌对氨苄西林和氯霉素大多敏感，耐氯霉素菌株属少数，通常耐药问题不严重。国内大城市中志贺菌属(痢疾杆菌)已显著减少。它们对磺胺药、链霉素、四环素和氯霉素的耐药率高达70%～90%；对氨苄西林耐药率可达90%～100%，但福氏志贺菌对磷霉素均甚敏感，耐药率为2.6%。宋氏志贺菌对氨苄西林/舒巴坦、环丙沙星、磷霉素和氯霉素耐药率均很低，<10%。

20世纪90年代初国内非发酵糖革兰阴性杆菌的检出率约占革兰阴性杆菌的1/4，2006年已上升到30%，2010年为40%。其中嗜麦芽窄食单胞菌1993年的检出菌株数占非发酵糖革兰阴性杆菌的1%，2006年已上升到12%。目前不动杆菌属和铜绿假单胞菌在非发酵糖革兰阴性杆菌中约各占40%。铜绿假单胞菌对哌拉西林、庆大霉素、阿米卡星、头孢他啶的耐药率近年来保持稳定状态，无明显增高趋势。但该菌对亚胺培南和美罗培南等碳青霉烯类抗生素的耐药率有较显著的增加。1995年该菌对亚胺培南的耐药率仅为7.7%，至2000年该菌对亚胺培南、美罗培南的耐药率为15.5%和12.9%；至2010年耐药率分别为25.1%和19.2%；国内有的报道可高达30%和25%。不动杆菌属中近90%为鲍曼不动杆菌。该菌对临床常用β-内酰胺类抗生素耐药率均甚高。对亚胺培南和美罗培南的耐药率2008年约为15.5%和17.0%，至2010年已近60%。在某些医院中已出现碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌感染的暴发流行。但舒巴坦和头孢哌酮/舒巴坦对之具有良好的抗菌活性。据2011年细菌耐药性监测资料泛耐药鲍曼不动杆菌属菌株的检出率已达21.2%。以重症监护病房、烧伤病房、神经外科等病房患者中的检测率高。

嗜麦芽窄食单胞菌在国内临床分离菌中约占3%，占非发酵糖革兰阴性杆菌的12%。嗜麦芽窄食单胞菌的增多与临床上广泛应用碳青霉烯类和第三代头孢菌素有关，该菌对临床多数常用抗菌药天然耐药。头孢哌酮-舒巴坦、氟喹诺酮类、米诺环素和复方磺胺甲噁唑对之有较好作用。

20世纪70年代欧洲首次报道流感嗜血杆菌对氨苄西林耐药的菌株，耐药株携带产青霉素酶的耐药质粒，产TEM-1型β-内酰胺酶占流感嗜血杆菌的10%～30%或以上，引起流感嗜血杆菌对氨苄西林耐药，但产酶株对阿莫西林/克拉维酸和氨苄西林/舒巴坦以及第二代和第三代头孢菌素敏感，耐药率低于10%。此外也出现了耐氯霉素菌株。1980年并出现了青霉素酶阴性，但对氨苄西林耐药的BLNAR(β-lactamase negative and ampicillin resistant)菌株。

淋病奈瑟菌中存在三种主要的耐药类型：①产青霉素酶的淋病奈瑟菌(penicillinase-producing N. gonorrhoeae，PPNG)主要产TEM-1型β-内酰胺酶，为质粒介导；②染色体介导的青霉素耐药性(chromosomally-mediated penicillin resistant N. gonorrhoeae，CMPRNG)，主要由于青霉素结合蛋白的改变；③耐四环素淋病奈瑟菌(tetracycline-resisiant N. gonorrhoeae，TRNG)具有tetM基因，为质粒介导，表现为对四环素、多西环霉素的高水平耐药。gyrA和parC基因突变主要与喹诺酮类药物耐药密切相关。1993—2000年全国范围监测显示淋病奈瑟菌对青霉素和四环素的耐药率分别为71.6%和93%，对喹诺酮类耐药率亦已达50%～100%；目前青霉素、四环素和喹诺酮类已不再用于治疗淋

病奈瑟菌感染。近年来，淋病奈瑟菌对头孢曲松的敏感性也在下降。个别菌株对大观霉素耐药。

微生物病原对于抗菌药物产生耐药性是一种自然生物现象，完全消灭耐药性的产生是不可能的。临床上应用抗菌药物造成的选择性压力是导致和加速耐药性产生的最主要因素，不适当的选用抗菌药、剂量不足、疗程不足、药品质量低劣等均可导致并加速耐药性的产生。采取适当限制措施减少或延缓对抗菌药物的耐药性则是可能的。为减少或延缓细菌耐药性的产生，应采取和加强以下措施：

1. 建立细菌耐药性监测系统　包括建立国家、地区和各城市的细菌耐药性监测网，掌握重要病原菌对抗菌药物敏感性的准确资料，供临床选用抗菌药物参考，并制订防治细菌耐药性的措施。

2. 细菌耐药性的预防和控制　①制订合理应用抗菌药物的政策与策略，加强对医务人员和公众有关正确使用抗菌药物的教育，制订临床合理用药指南；②改进诊断方法，建立快速病原菌诊断方法，提高病原诊断和耐药菌的检测水平等；③医院中严格执行消毒隔离制度，防止耐药菌的交叉感染；④对农牧渔业采用的抗菌药物应加强管理，制订有关条例，避免在农牧渔业中使用人用抗菌药物。

3. 加强对抗菌药物的作用机制研究和病原菌的耐药机制研究。

4. 研制具有抗菌活性，尤其对耐药菌有活性的新抗菌药等。

参考文献

1. 汪复，张婴元. 实用抗感染治疗学. 第 2 版. 北京：人民卫生出版社，2012.

2. 陈东科，孙长贵. 实用临床微生物学检验与图谱. 北京：人民卫生出版社，2011.

3. 朱德妹，张婴元，汪复. 2010 年上海地区细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志，2011，6：436-445.

4. 朱德妹，汪复，胡付品. 2010 年中国 CHINET 细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志，2011，5：321-329.

5. Versalovic J. Manual of Clinical Microbiology. 10th ed. Washington D. C.：American Society of Microbiology，2011.

6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Fifteenth Informational Supplement，2011，M100-S21.

7. Bush K，Jacoby GA. Updated Functional Classification of β-Lactamases. Antimicrob Agent Chemother，2010，54(3)：969-976.

5

第六篇　临床药理学概论

第一章　临床药理学的发展概况和任务

程能能　汪复

6

药物治疗是临床医师治疗疾病的基本手段。药物从医师处方到产生临床疗效会经历生物药剂学(biopharmaceutics)过程、药代动力学(pharmacokinetics,PK)过程、药效动力学(pharmacodynamics,PD)过程和药物治疗学(pharmacotherapeutics)过程(图 6-1-1)。

临床药理学(clinical pharmacology)是研究人体与药物之间相互作用及其规律的一门新兴学科,是药理学紧密联系临床医学的桥梁学科。临床药理学研究的两个基本内容是:药物对人体的作用,即药效动力学,包括药物对疾病的治疗原理、药物剂量-效应关系、临床疗效与药物不良反应;人体对药物的作用,即药代动力学,包括人体对药物的吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)与排泄(excretion)规律,可概括为 ADME 过程。临床药理学与药物治疗学是密切联系的两个学科:临床药理学为临床药物治疗提供理论基础与科学研究方法,而药物治疗学是研究药理学理论在各治疗领域的具体应用的学科,并不断对基础理论与方法进行验证与完善。两者互相依存、互相促进。

临床药理学应用的四个主要领域是(DDRU):新药的发现(discovery)、新药的开发(development)、药品的有效监管(regulation)和药品的合理使用(use)。①现代药物研究越来越重视在基础研究与临床医疗之间建立更直接紧密的联系,近年快速兴起的转化医学(translational medicine)就是"实验台到病床旁"(bench-to-bedside)的一个连续、双向、开放的研究过程。其中,临床药理学作为一门桥梁学科发挥着重要作用。传统意义上新药发现是临床前基础研究的内容,但随着分子生物学技术在临床药理学研究中的广泛应用,从对患者标本的分析中寻找和确定"药物靶点"、"生物标记物",再指导新化合物合成和活性筛选,正在成为一种新的、高效的新药发现途径。②新药开发中,临床药理学研究与评价的结果是决定药物能否获准上市的关键。③运用最新的科学技术和理论知识,对已上市药物和开发中的新药作出有效性与安全性评价,为药品的质量监督和应用管理提供决策依据。④临床药理学的研究结果是循证医学的重要证据,在此基础上形成临床用药的共识意见,制订药物治疗指南,更精确地界定用药对象(适应证、禁忌证、警示与注意等)和优化给药方案(剂量、间隔、配伍等),从而不断提高现有药物治疗的效益/风险比(benefit/risk ratio)。可见临床药理学在现代医药学的发展中占有极为重要的地位。

【临床药理学的发展概况】

临床药理学的概念最早于 20 世纪 30 年代由美国学者 Harry Gold 和 Walter Modell 提出,但直到 1947 年 Harry Gold 教授在美国 Cornell 大学举办临床药理学讲座开始才逐渐形成一门独立学科。同年 Harry Gold 教授被美国政府授予院士称号,成为临床药理学的代表人物。1954 年美

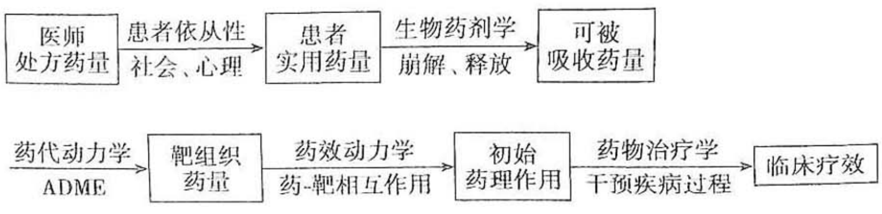


图 6-1-1　药效的产生过程

国 Johns Hopkins 大学在 Lasagna 教授领导下建立了第一个临床药理实验室，并开始讲授临床药理学课程。随后一些欧美国家以及澳大利亚、日本等国也先后建立了临床药理学研究机构，开设临床药理学课程，培养专业人员，创办临床药理学杂志及出版临床药理学专著等。1980 年在英国伦敦召开了首届国际临床药理与治疗学会议，标志着这一学科已获得普遍承认。国际药理联合会(IUPHAR)也建立了临床药理专业组，许多国家的药理学会也相继建立了临床药理专业组织，以推动本国临床药理学术活动和进行国际间学术交流。世界卫生组织于 1982 年成立基本药物应用专家委员会，对临床合理应用基本药物提出原则性指导意见。

临床药理学之所以发展迅速，其原因主要是：

(一) 制药工业迅速发展 每年研制和申报上市的新药数量激增。这些新药的疗效是否都超过现有的同类药品？应用于临床后可能引起哪些不良反应？由于人与动物存在种属差异，这些问题无法通过动物实验获得满意答案。因此临床药理学评价被明确规定为新药上市申报的必需内容。这一要求推动了临床药理学的快速发展。

(二) 在药物临床治疗中发生了一些严重的不良反应 影响最大的是 20 世纪 60 年代初联邦德国新药沙利度胺(thalidomide)在西欧引起 5000 例新生儿海豹肢畸形，在各国引起极大的震惊。这些惨痛的教训使临床药理学研究的重要性得到广泛认同。

(三) 药理学研究方法学的进步 20 世纪 60 年代中期以后，许多先进技术和检测方法的建立和应用，例如高效液相色谱仪及其他微量药物的测试技术、影像学检查等非创伤性检测技术等，促进了临床药理学的发展。

(四) 循证医学(evidence-based medicine, EBM)的兴起 EBM 就是正确地运用最佳证据为患者作出医疗决策的医学。而 EBM 所依赖的直接证据主要来源于随机对照临床试验的结果，这正是临床药理学研究的重要内容。在此基础上制订出药物治疗指南，借以规范临床药物治疗。代表了现代临床医学发展的一种趋势。

(五) 医师提高医疗水平的需要 临床实践证明，要做到安全有效地使用药物，必须充分掌握药物在人体的作用规律及临床药理学特性，制订合理的用药方案，摆脱经验式治疗，才能提高临床治疗的水平。广大临床医师对临床药理学知识的孜孜追求和对临床药理学研究的积极参与，直接推动着这一学科的发展。

我国临床药理学的研究始于 1960 年初期。1961 年我国药理学工作者在全国药理学术会议上就曾进行了有关临床药理学的介绍和讨论，呼吁在全国范围内组织专业队伍，推动与开展临床药理学工作。1963 年卫生部委托北京医学院和上海第一医学院成立抗生素临床应用研究室，从事抗菌药物的临床药理和临床评价工作，对我国抗生素事业的发展和应用起了重要作用。由于种种原因，其他药物的临床药理研究则起步较晚。1979 年第一次全国临床药理学专题研讨会在北京召开，重点讨论了"临床药理研究的重要性及其内容"和"新药临床前药理与临床药理研究的项目、指标和要求"，对我国临床药理专业的发展起了推动作用。1980 年北京医学院成立了我国第一个临床药理研究所，此后在上海医科大学、武汉医学院、湖南医学院、浙江卫生实验院、南京军区总院、安徽、四川、广州、天津等地相继成立了 20 多个临床药理研究机构。《中国临床药理学杂志》亦于 1985 年起发刊。现在我国已建立起了一支较大规模、受到良好培训的临床药理研究队伍，医药学院校也普遍开设了临床药理学课程，并已出版了临床药理学高等医药院校教材和大型参考书《临床药理学》。随着中国经济实力的增强，各大跨国制药企业纷纷进入我国开展药物临床试验，建立药物研究中心，在客观上也有力地促进了我国临床药理学的发展和与国际研究水平的接轨。可以预期，在各方面的共同努力下，我国的临床药理学事业必将得到更快更好的发展，为促进新药开发和药物治疗学的发展作出贡献。

【临床药理学的主要研究内容】

(一) 临床药效学(clinical pharmacodynamics) 研究药物对人体(包括各年龄组的正常人与患者)生理与生化功能的影响和临床效应，以及药物剂量与效应之间的关系。通过临床药效学研究确定最佳治疗剂量，在此基础上制订合理的给药方案，使药物发挥最大疗效，避免或减少不良反应的发生。临床药效学研究中，药效指标的选择与测定是研究中的关键内容。传统上一般采用临床终点(clinical endpoints)作为药效指标，例如生存率、严重并发症发生率等。这类指标具有明确的临床意义，但观察时间长、成本高。如何根据流行病学、治疗学与病理生理学证据确定更快捷、方便的效应标志或称生物标志物(biomarker)是临床药效学研究的热点之一。合适的生物标志可以作为临床终点的替代终点(surrogate endpoints)大大提高临床试验的效率。例如冠心病患者的血清胆固醇水平与其发生心肌梗死的几率密切相关，可以作为评价降脂药的替代终点。而慢性充血性心力衰竭患者的心排血量并不能很好预测其临床预后(生存)，因而不能完全代替临床终点用于评价强心药的临床效应。现代医学模式除了生物学观点外，还必须考虑人的心理和人与社会环境的关系。因此能反映患者对治疗的主观满意度的指标，如生命质量(quality of life, QOL)，也越来越多地作为临床药效学研究的观察指标。

(二) 临床药代动力学(clinical pharmacokinetics) 研究药物在正常人与患者体内吸收、分布、代谢和排泄的规律，将机体模拟为数学模型(房室模型)，用数学公式计算出各种参数，对于制订和调整给药方案具有重要参考意义。群体药代动力学(population pharmacokinetics, PPK)将药代动力学基本原理与统计学方法相结合，研究某一疾病群体的药代动力学参数分布特征以及患者生理、病理因素造成的变异情况。由于通过稀疏采样即可获得研究用的药物

浓度数据，大大提高了运用药代动力学原理进行临床个体化给药的可行性。

（三）药物流行病学与药物警戒（pharmacoepidemiology and pharmacovigillance）　药物流行病学是由临床药理学与流行病学两个学科相互渗透而发展起来的新的医学研究领域，运用流行学原理与方法研究药物在人群中的利用及效应，是药物上市后评价的重要手段。药物警戒是发现、评价、理解和预防药物不良反应或其他任何可能与药物有关问题的科学研究与活动。药物警戒不仅涉及药物不良反应，还涉及与药物相关的其他问题，如不合格药品、药物治疗错误、药物的滥用与错用、药物中毒与药源性疾病等。其目的是早期发现非预期的药品不良反应，分析药品不良反应的风险因素和可能机制，对药物治疗的风险/效益进行定量评价，促进药品监督管理和指导临床安全用药。

（四）药物基因组学（pharmacogenomics）　药物反应（包括疗效和不良反应）存在着极大的个体差异，给临床用药的风险/效益带来很大的不确定性。临床药理学研究的一个核心问题就是确定造成药效变异的因素及机制，这对于临床合理用药和新药开发都具有重要意义。现在认识到，大部分的药物反应个体差异是由遗传因素造成的。药物基因组学（pharmacogenomics）就是研究个体基因遗传因素如何影响机体对药物反应的学科。随着人类基因组计划的顺利实施，以及分子生物学和生物信息学技术的广泛应用，药物基因组学快速发展。根据基因分型选择治疗药物及制订给药方案将可提高药物的有效性，避免或减少不良反应的发生。

（五）药物相互作用（drug interaction）　是指两种或两种以上的药物同时或先后序贯使用时，所引起的药物作用和效应的变化。药物相互作用可以是药物作用的增强或减弱，作用时间的延长或缩短，因而导致有益的治疗作用，或产生有害的不良反应。通常所谓药物相互作用系指两药在人体内相遇而产生的不良反应，研究药物相互作用的目的主要是防止严重不良反应的发生。

【临床药理学的主要任务】

（一）指导临床合理用药　即不断优化现有药物的临床应用。根据临床药理学对药物的有效性、安全性、经济性所出的评价结果，可以对各种药物特别是同类药品进行定量比较，为遴选国家基本药物、制订基本医疗保险药品目录和编制临床用药指南等提供依据，可以规范群体的药物治疗。在临床上开展治疗药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM），根据药代动力学原理制订合理的用药方案，调整药物剂量和给药间隔，或根据患者基因分型的结果指导药物及剂量的选择，都可以最大限度地发挥药物的治疗作用并减少不良反应的发生，实现个体化药物治疗。临床药理学专业人员还可通过咨询服务、会诊等方式协助临床医师制订复杂的药物治疗方案、诊断药物不良反应和药物相互作用、监测药物治疗反应。

（二）新药的临床研究　对新药进行临床试验。在新药已完成其药学研究、临床前药理、毒理等研究的基础上，根据中华人民共和国药品管理法的有关规定，并经药政管理部门（中国食品与药品监督管理局）批准进行临床试验。新药的临床试验分4期进行。Ⅰ期临床试验以健康志愿者为受试对象（某些药物如抗肿瘤药的Ⅰ期临床试验亦可在患者中进行），研究新药在人体的耐受性与药代动力学。Ⅱ期临床试验以患者为对象进行。应根据Ⅰ期临床试验的结果设计给药方案，进行临床随机对照盲法试验，考察新药的有效性和安全性。Ⅲ期临床试验是扩大的多中心随机对照临床试验，目的是在较大范围内对新药进行评价。Ⅳ期临床试验在新药批准上市后进行，对已在临床广泛应用的新药进行社会性考察和评价，以便发现少见的不良反应或新的治疗用途等。并可在部分患者中进行药代动力学研究或在正常人中进行不同制剂的生物利用度研究。

（三）上市药物的再评价　由于新药品种的不断增加，使临床上应用的药物不可避免地面临优胜劣汰的问题。为此需要为解决这一问题提供科学依据。上市药物的再评价可以根据对象品种存在的问题进行实验或临床对比研究，决定对该品种的处理。

（四）药物不良反应的监测　监测范围包括正在评价的新药与已上市药物。这已成为临床药理学人员的一项经常性工作。据信每年由药物不良反应（adverse drug reactions，ADRs）造成的人身损害和经济损失在世界各国都相当严重，许多国家都建立了不良反应监测系统，1968年还成立了国际药物不良反应监测组织，目的在于及时掌握各种药物产生的不良反应情况，及早作出判断并采取必要的措施，防止或减少药物不良反应的危害。例如英国医学安全委员会（CMS）1967年提出氯霉素可引起血液恶病质（dyscrasia）的警告。在此以前，每年约有50万张处方使用氯霉素，每月至少有1例因此而死亡。提出警告后氯霉素的处方减少到每年1万张以下，引起血液恶病质致死者已少见。

（五）协助有关部门加强药政管理　临床药理研究的资料对于药品的生产与管理、提高药品质量都具有重要意义。①新药的鉴定和审批，必须有充分的临床药理研究资料；②药物不良反应报告制度是药物上市后监督的重要手段，例如及时发现反应停引起的致畸毒性，普拉洛尔对结缔组织的严重不良反应等；③生物利用度的研究对于保证制剂质量有重要作用，例如棕榈氯霉素可因不同工艺而成A晶型或B晶型，前者口服后的生物利用度极低，临床疗效差，因而不宜生产。

（六）教学与培训　包括对医学生的临床药理学教学和对临床医师进行的临床药理学专业培训。

参考文献

1. 王永铭，李端. 临床药理学. 第3版. 上海：复旦大学出版

社，2004.

2. Atkinson AJ Jr, Abernethy DR, Daniels CE, et al. Principles of Clinical Pharmacology. 2th ed. San Diego: Academic Press, 2007.

3. Van Boxtel CJ, Santoso B, Edwards IR. Drug benefits and risks: International textbook of clinical pharmacology. 2nd ed. Uppsala Monitoring Centre: IOS Press, 2008.

4. McGraw MJ, George AN, Shearn SP, et al. Principles of Good Clinical Practice. London: Pharmaceutical Press, 2010.

5. Hans Gerhard Vogel, Jochen Maas, Alexander Gebauer. Drug Discovery and Evaluation: Methods in Clinical Pharmacology. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2011.

第二章 临床药代动力学

李端 汪复

6

临床用药为达到治疗目的，必须使药物在其作用部位达到一定的浓度，以期在体内产生并维持一定的药理效应。其所期望的药物浓度高低或者所需剂量的大小，则决定于患者的疾病、病情严重程度、并发症、联合用药及其他因素等。根据药物作用原理，药物在作用部位的浓度与其所产生的药理效应取决于该药的药效学（pharmacodynamics）特性，而在作用部位达到并保持适当的浓度，则取决于药物的药代动力学（pharmacokinetics）特性，简称药动学特性。前者主要反映药物对机体的作用，后者则侧重于反映机体对药物的作用，即药物在体内的动态变化。临床药理学研究药物与人体间量的变化，它同样包括了药效学与药动学的变化。临床药动学则专司研究人体内药量或浓度随时间所发生的动态变化。

在临床以往大多仅凭经验用药，即根据用药后的临床反应调整剂量。如用药过量易引起不良反应，剂量不足则会延误治疗。近年来，由于药动学的发展，使有可能根据药物的体内过程（包括吸收、分布、代谢和排泄等）的变化规律制订合理的用药方案，并可通过血药浓度监测加以调整，以确保临床用药的安全有效。为此，这就需要了解与掌握一些临床药动学知识。本章主要叙述药动学的基本概念，以及药物的体内过程与影响因素，并希望结合患者的实际情况如：年龄，体重，肝、肾功能，心血管疾病等，用以拟订合理的给药方案：调整给药剂量或给药时间间隔。

【临床药动学的基本概念】

（一）房室模型和药动学参数 进行药物的药动学研究，需要建立房室模型与计算药动学参数。

1. 房室模型 药动学运用房室概念模拟人体，即将身体视为由许多房室组成的一个体系。房室是组成模型的基本单位，凡体内转运性质相似的组织和器官都归在同一个房室内，它不受解剖位置和生理功能的限制。房室的划分主要决定于器官组织的血流量、膜的通透性以及药物与组织的亲和力等因素。

房室模型常有“一室模型”与“二室模型”之分。所谓一室模型是假设给药后药物能立即分布至全身体液和组织，并瞬即达到动态平衡。但事实上仅少数药物的体内过程符合这一情况（图 6-2-1）。二室模型是假设身体被划分为分布速率较大的“中央室”和分布速率较小的“周边室”，药物首先进入中央室（包括血液、细胞外液以及肝、肾、心、腺体等血液供应丰富）而易于达到瞬时平衡的组织，然后再与“周边室”（包括脂肪、皮肤及静止状态的肌肉等血流缓慢的组织）即药物不易达到瞬时平衡的组织建立动态平衡关系。虽然这一模型的建立与计算药动学参数较为复杂，但它却符合多数药物进入人体后的动力学性质（图 6-2-1）。另外，有少数药物如地高辛、双香豆素等甚至具有“三室模型”的特征，其药动学特征可以用“三室模型”推导出的三指数项函数来描述。即

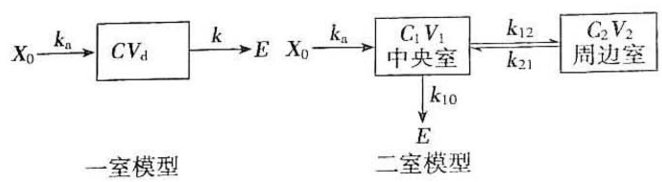


图 6-2-1 药物的房室模型示意

X_0 代表给药剂量。如为静脉外给药则有一吸收过程，k_a 代表吸收速率常数；一室模型：C 代表血药浓度，V_d 代表分布容积，CV_d 等于体内药量，E 代表消除药量，k 代表药物消除速率常数；二室模型：C_1 与 C_2、V_1 与 V_2、C_1V_1 与 C_2V_2 分别代表中央室和周边室中的药物浓度，表观分布容积，药量；k_{12} 与 k_{21} 分别表示药物自中央室至周边室以及自周边室至中央室的转运速率常数，k_{10} 表示中央室的消除速率常数

在二室模型的基础上再附加一个“周边室”：它包括一个相当于血液的中央室和两个具有不同摄入和释放速率的周边室；与中央室转运药物速率较快的周边室称为“浅室”，与中央室转运药物速率较慢的周边室称为“深室”。中央室的药物浓度的时间过程反映三个同时存在的过程的速率，即药物从中央室的消除及中央室向周边室之间的分布。

2. 表观分布容积（V_d）　药物在体内分布达到动态平衡时，体内药量和血药浓度的比值称表观分布容积（V_d）。用公式表示：

$$V_d=\frac{X_t}{C_t}\quad 或\quad V_d=\frac{X_0}{C_0} \tag{1}$$

于是

$$X_t=V_dC_t\quad 与\quad X_0=V_tC_0 \tag{2}$$

X_t 与 C_t 分别表示 t 时的体内药量和血药浓度；X_0 与 C_0 分别表示静脉注射剂量与注射即刻的血药浓度。

6

表观分布容积是指体内药物按血中同样浓度分布所需体液的总容积，并不代表具体的生理空间。事实上药物进入人体后，常以不同的浓度分布于各组织，只是为了便于药动学计算，而假设药物是均匀地分布于各种组织与体液中，其浓度与血浆药物浓度相同，故此时药物分布所需的容积加了“表观”两字，以示与真实的容积有所区别。由于表观分布容积对某一个体来说，常为一固定的生理参数，因此它决定着用一定剂量后的血药浓度。

V_d 值的大小反映药物在体内分布的广泛程度以及组织结合程度。V_d 大表示药物分布广或组织摄取多；V_d 小则提示组织内药量少。一般人体重 60kg，V_d 最小为 3L，约等于血浆容积。如果算得 V_d＝5L，说明主要分布在循环系统中；V_d＝10～20L，在细胞外液分布；V_d＝100～200L，占体重 1.5～3 倍，表示药物在组织中有大量储存。有机酸如水杨酸、青霉素类、磺胺药等水溶性大，或与血清蛋白结合率高，不易进入组织细胞，其 V_d 常较小；反之，有机碱类药物如苯丙胺、氨基糖苷类等易被组织所摄取，血药浓度及蛋白结合率均较低，V_d 常较大。

3. 速率过程与血药浓度的动态变化　速率是指体内药量（或血药浓度）随时间的瞬时变化率。药物进入生物系统后，有许多速率过程控制着“作用部位”的药物浓度，而影响作用的发生、作用的持续时间，以及生物效应的强度。这些速率过程涉及药物穿过生物膜的转运（包括吸收、分布、排泄过程）或在体内代谢过程的药量变化速率。从而决定着药物的体内动态变化规律。

在药动学中常见的速率过程，可用以下通式表示：

$$\frac{dX}{dt}=-kX^n\quad 或\quad \frac{dC}{dt}=-kC^n \tag{3}$$

式（3）中变量 X 为可转运（或可代谢）的药量（或浓度 C），对被动扩散通过生物膜的过程均是如此。其表示在时间 t 时，所转运（或代谢）的药量 X（或浓度 C）的变化速率等于比例常数 k 乘以 X（或 C）的 n 次方的积。k 称为速率常数，通常可用图解法测定。幂 n 称为该过程的级数。

（1）一级速率过程：一级速率过程是指药物在体内的变化速率与当时体内的药量或血药浓度成正比。对一级过程，式（3）中的幂 n 为 1。经积分得指数式（4）。用式（4）可描述体内药量或血药浓度的动态变化（图 6-2-2，A）。

$$X=X_0e^{-kt}\quad 或\quad C=C_0e^{-kt} \tag{4}$$

若将式（4）写成以自然对数 e 为底的对数式，则为一条直线方程：

$$\ln X_t=\ln X_0-kt\quad 与\quad \ln C_t=\ln C_0-kt \tag{5}$$

写成常用对数形式，则为：

$$\log X_t=\log X_0-\frac{k}{2.303}t\quad 与\quad \log C_t=\log C_0-\frac{k}{20303}t \tag{6}$$

据此，应用式（5）与式（6）均可计算一级速率常数 k 值：

$$k=\frac{\ln X_0-\ln X_t}{t}\qquad 与\qquad k=\frac{\ln C_0-\ln C_t}{t} \tag{7}$$

或

$$k=\frac{\log X_0-\log X_t}{t}\times 2.303\ 与\ k=\frac{\log C_0-\log C_t}{t}\times 2.303 \tag{8}$$

无论以 lnX 与 logX（或 lnC 与 logC）对时间 t 作图，应是斜率为 k，截距为 $\ln X_0$ 与 $\log X_0$（或 $\ln C_0$ 与 $\log C_0$）的直线。

如在半对数图纸作图，即纵坐标以对数值标示，横坐标以普通坐标表示，可直接以 X_t（或 C_t）对 t 作图，也应为一条直线（图 6-2-2，B）。如果得到的图形基本呈一条直线，则可初步断定该过程是一级动力学过程。

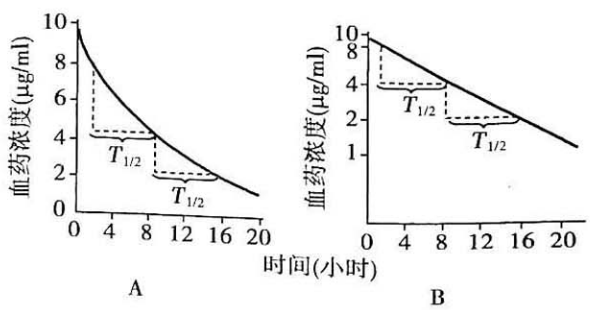


图 6-2-2　静注一次剂量的血药浓度-时间曲线

（2）零级速率过程：零级过程可描述以恒定速率发生转运（或代谢）的系统。药物在体内的主动转运和易化扩散都需要载体或酶的参与，故有饱和现象。当药物浓度远低于转运载体或酶的作用浓度时，其转运过程属于一级速率过程；当药物浓度远大于转运载体或酶的作用浓度时，药物浓度的变化速率将受到主动转运系统饱和的容量限制，而成为一定值，则变成了零级速率过程。在临床上，恒速静脉滴注的给药速率以及控释制剂中的药物释放，也属于零级速率过程。式（3）的幂 n 变为 0 时，则成为零级速率过程的表达式：

$$\frac{dX}{dt}=-k_0 \quad 与 \quad \frac{dC}{dt}=k_0 \tag{9}$$

式(9)中，k_0 为零级速率常数。写成积分式，则分别得：

$$X_t=X_0-k_0t \quad 与 \quad C_t=C_0-k_0t \tag{10}$$

或
$$k_0=\frac{X_0-X_t}{t} \quad 与 \quad k_0=\frac{C_0-C_t}{t} \tag{11}$$

用式(10)可描述体内药量或血药浓度的动态变化。用式(11)可计算零级速率常数 k_0 值。

(3) Michaelis-Menten 动力学：在临床常见有一些药物在体内的降解速率受酶活力的限制，在高浓度时呈零级速率过程，在低浓度时呈一级速率过程。联系到具体药物(如苯妥英钠、高剂量的巴比妥类、地高辛、水杨酸类、双香豆素等)在体内的转运或转化，除了出现一级或零级的特定速率过程外，有时还出现一级与零级混合的速率过程，此类似于酶动力学的 Michaelis-Menten 速率过程。其在数学上又称非线性动力学过程。可用以下方程描述：

$$-\frac{dC}{dt}=\frac{V_mC}{K_m+C} \tag{12}$$

式中 V_m 表示该过程的最大速率常数，K_m 是米氏常数，其 K_m 值是变化速率为最大速率一半时的浓度。

4. 消除速率常数(k)和药物清除率(CL)　消除速率常数 k，表示单位时间内药物从体内消除的分数，单位为时间的倒数(h^{-1})。例如 $k=0.1h^{-1}$，表示剩余药量中每小时约有 10%从体内消除。这种消除与血药浓度成比例关系的变化，称它属于一级动力学过程。

一室模型药物的血药浓度随时间发生动态变化的数学方程式为：

$$C=C_0e^{-kt} \tag{13}$$

式中 C 为 t 时间的血药浓度，C_0 为测得的血药浓度-时间曲线外推与 Y 轴相交时的初始血药浓度(图 6-2-3)。

二室模型药物的血药浓度随时间发生动态变化的数学

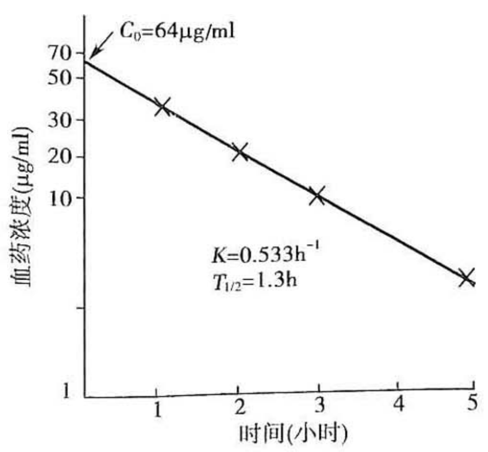


图 6-2-3　静脉注射一室模型药物的血药浓度-时间曲线

方程式为：

$$C=Ae^{-\alpha t}+Be^{-\beta t} \tag{14}$$

式中 α 为分布相斜率，A 为 α 相曲线外推至 Y 轴的交点，β 为消除相斜率，B 为 β 相曲线外推至 Y 轴的交点(图 6-2-4)。

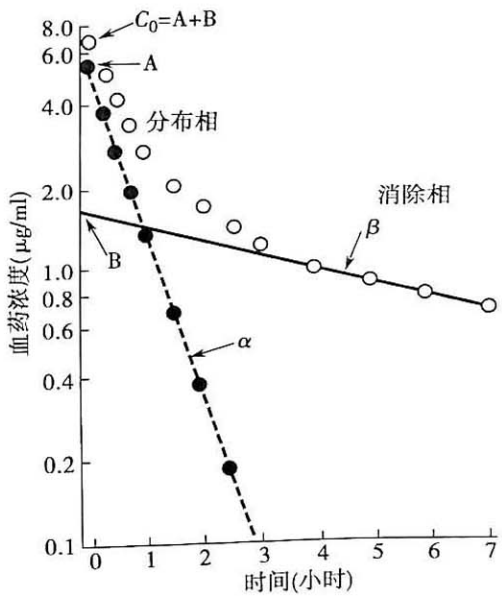


图 6-2-4　静脉注射二室模型药物的血药浓度-时间曲线

由图可见，初期的血药浓度迅速下降，主要由于药物从中央室分布至全身组织器官中，称为分布相。其后的血药浓度缓慢下降，称为消除相或后分布相，此时血药浓度与组织中浓度逐步达到平衡，最终各组织和体液内药量按比例消除。

消除速率常数包括肾排泄、肝脏内代谢转化以及其他途径的消除，即表示其具有加合性：

消除速率常数＝肾排泄速率常数＋肾外消除速率常数。

药物清除率表示单位时间内机体清除血中药量的能力，单位是 ml/min。它是反映药物经各种途径从体内消除的速率与血药浓度关系的一种参数。其关系式为：

$$CL=kV_d \tag{15}$$

药物清除率＝肾清除率＋肾外清除率(主要为肝清除率)

药物经肾排出速率与体内总消除速率之比，或药物经肾清除率与药物清除率之比，即为药物以原形排泄的部分，可用于估计肝、肾疾病对药物清除的影响。

5. 消除半衰期($T_{1/2}$)　血药浓度减低一半所需的时间称为消除半衰期。$T_{1/2}$ 可用目测法求得，即在画出血药浓度-时间曲线或对数浓度-时间曲线(又简称半对数曲线)后，测量血药浓度下降至一半时在 X 轴上投影的时间值即得(图 6-2-2)。

对于一级动力学过程，可用公式计算：

一室模型的药物：$T_{1/2}=\frac{0.693}{K}$　　(16)

二室模型的药物：$T_{1/2}=\frac{0.693}{\beta}$　　(17)

$T_{1/2}$反映药物自体内消除（包括肝内代谢、肾脏排泄等）的速度，常与k或β成反比。

对于零级动力学过程，则用公式计算：

$$T_{1/2}=\frac{C_0}{2K_0} \quad (18)$$

由此式可见，在零级动力学过程中$T_{1/2}$与计算时的药量或浓度有关。初期体内药量或血药浓度高，$T_{1/2}$长，后随着体内药量或血药浓度的减少，$T_{1/2}$也随之缩短。

对于 Michaelis-Menten 动力学过程，系用公式计算：

$$T_{1/2}=\frac{0.5C_0}{V_m} \quad (19)$$

在临床常规用药剂量，多数药物服从一级动力学变化规律，其$T_{1/2}$从理论上讲常有其相对固定值，而与给药剂量和体内药量多少无关。因此，药物的半衰期是决定给药次数和给药间隔时间的重要依据。一般而言消除快、$T_{1/2}$短的药物给药次数应比$T_{1/2}$长的药物多一些。肾功能或肝功能减退时，不少药物的$T_{1/2}$有明显延长，因此$T_{1/2}$的改变可作为调整患者给药方案的重要依据。

然而，药物的$T_{1/2}$存在着个体差异，故无论是V_d或$T_{1/2}$，血药浓度-时间曲线在不同的个体均应分别进行计算，得出参数后还应检验其范围及变化，切不可先将实验资料相加求得平均值后计算药动学参数，也不要以均数代替个体值。

6. 血药浓度-时间曲线和曲线下面积（AUC）　根据给药后不同时间测得的血药浓度可绘出血药浓度-时间曲线（或药-时曲线）。各种不同的给药方式，将可绘出不同形态特征的药-时曲线。

利用药-时曲线分析血药浓度的变迁情况和维持时间，可借以作为判断药物疗效和毒性的参考；药-时曲线下面积则可反映药物的吸收程度，即被用于表示吸收入血液循环中的药量（图 6-2-5）。

7. 生物利用度（F）　指药物被吸收入血液循环的速度和程度。生物利用度（F）有绝对生物利用度（$F_{绝对}$）与相对生物利用度（$F_{相对}$）两种。

$$绝对生物利用度(\%)F=\frac{AUC_{口服}}{AUC_{静脉注射}} \quad (20)$$

如果所给的剂量不同，需用下式计算：

$$F_{绝对}=\frac{AUC_{口服}}{AUC_{静脉注射}}\cdot\frac{X_{0静脉注射}}{X_{0口服}} \quad (21)$$

式中$X_{0静注}$和$X_{0口服}$分别表示静注和口服剂量。

有些药物不宜静注，这时就得另选“参比”剂型。通常

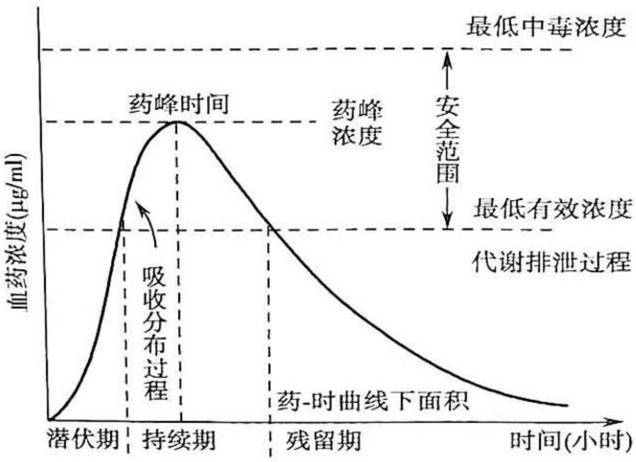


图 6-2-5　肌内注射给药的血药浓度-时间曲线

选用公认的某吸收较好的参比剂型作标准，按下式计算相对生物利用度：

$$F_{相对}=\frac{AUC_{口服,试验}}{AUC_{口服,标准}}\cdot\frac{X_{0标准}}{X_{0试验}} \quad (22)$$

式中下标“试验”代表试验的剂型，“标准”代表参比剂型。

药物的绝对生物利用度取决于药物制剂的理化性质和药物进入人体循环前在肠壁和肝内的代谢过程。相对生物利用度主要反映不同制剂对于药物吸收的影响，后者常因制剂的理化性质，剂型性质以及制造工艺等而影响其生物利用度，因此可作为评价一种制剂有效性的指标，也更具临床重要性。

生物利用度包括吸收程度和吸收速率两个方面。血药浓度-时间曲线下面积（AUC）可根据实验数据用梯形法计算，并可用其面积大小反映药物制剂的吸收程度。吸收速率以往多用吸收速率常数k_a表示，但现在却更加直观地用峰浓度（C_{max}）和达峰时间（T_{max}）两个参数来反映吸收速率（图 6-2-5）。k_a越大，T_{max}越短，C_{max}也越高。多次给药的药物吸收程度较重要，因其与平均血药浓度的水平有关；但对于一次给药见效的药物，则以吸收速率较重要，吸收快者有望迅速达到有效血浓度。

8. 稳态血药浓度（C_{ss}）　在多数情况下，临床用药常需按规定的间隔时间多次用药。当给药的间隔时间（τ）较一次给药后药物从体内消除的时间短时，血药浓度即逐渐上升，直至达到稳态血药浓度（图 6-2-6）。如按$T_{1/2}$间隔给药，该药的血浓度积累比值见图 6-2-6。

从临床用药的角度分析，则达到C_{ss}所需的时间约为所用药物的4～5个半衰期。药物的$T_{1/2}$越短，则C_{ss}越容易在较短时间内达到。某些$T_{1/2}$短的药物，如青霉素 0.5 小时，普鲁卡因胺 2.2 小时，若要频繁地给药则不切实际；而按每 6 小时给药一次，则最大血药浓度（C_{max}）与最小血药浓度（C_{min}）的波动幅度大，可能影响疗效。因此可考虑研制缓释剂型，使药物缓慢地释出，避免血药浓度波动过大。

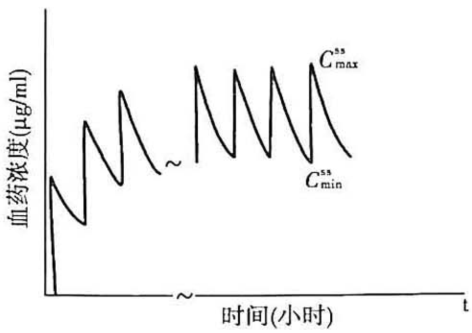


图 6-2-6　多次静脉注射药物时的血药浓度积蓄过程

$T_{1/2}$较长的药物如洋地黄毒苷(120～216 小时)、多西环素(24 小时)、胍乙啶(120～240 小时)、胺碘酮(10～40 天),或肾功能不全者用链霉素(52～100 小时)、万古霉素(150～240 小时),则达到 C_{ss}所需的时间将延长,易引起积蓄中毒。

9. 平均稳态血药浓度($\overline{C_{ss}}$)　多次给药后的平均稳态血药浓度,它不是最大稳态血药浓度(C_{max})与最小稳态血药浓度(C_{min})的数学均数,而是表示多次用药达到稳态血药浓度时一个给药间隔期间(τ)内的血药浓度-时间曲线下的面积($AUC_{0\sim\tau}$)与给药间隔时间(τ)的比值。$\overline{C_{ss}}$可通过下式计算:

$$\overline{C_{ss}}=\frac{AUC_{0\to\tau}}{\tau} \tag{23}$$

或用下式计算　$\overline{C_{ss}}=\frac{X_0}{kV\tau}=1.443T_{1/2}\frac{X_0}{V\tau}$　(24)

式中 X_0 为给药剂量,V 和 k 分别为一次静脉注射测得的表观分布容积和消除速率常数,τ为给药间隔时间。如为口服药,F 为该药物制剂的生物利用度,则:

$$\overline{C_{ss}}=\frac{FX_0}{kV\tau}=1.443T_{1/2}\frac{FX_0}{V\tau} \tag{25}$$

10. 给药方案的调整　疾病治疗成败的关键,常与给药方案有关。鉴于不少药物在临床上常有明确的安全有效的血药浓度范围,为获得预期的疗效,必须考虑如何确定合理的用药剂量和给药间隔。简言之,患者经明确诊断,在选定的药物后,可先根据该药在人群的药动学参数资料,按所期望的治疗浓度如 $C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ 或$\overline{C_{ss}}$,拟订用某个剂量和一定给药间隔 τ 给药。给药后,根据临床观察并按需要检测血药浓度-时间数据求出患者个体的药动学参数,对给药剂量和给药间隔作进一步调整,使之适合于所预期的治疗浓度范围。

(1) 给药方案的调整方法举例:现以$\overline{C_{ss}}$为目标浓度(或称靶浓度),若在肾功能减退情况下,药用后的血药浓度超过$\overline{C_{ss}}$,则给药方案的调整的方法:一是剂量固定,给药间隔延长;二是给药间隔固定,剂量减少。

由于在一般情况下,药物的生物利用度及表观分布容积与肾功能减退无关,因此,根据公式:

$$\frac{X_0}{k\tau}=\frac{(X_0)_r}{k_r\tau_r} \tag{26}$$

式中 X_0 与$(X_0)_r$、k 与 k_r 以及 τ 与 τ_r 分别代表肾功能正常与肾功能减退患者的给药剂量,药物消除速率常数和给药间隔时间。于是,可计算需用的剂量或给药间隔:

$$\tau_r=\frac{k\tau}{k_r}\quad 与\quad (X_0)_r=\frac{k_rX_0}{k} \tag{27}$$

又如:普萘洛尔口服,其 $k=0.277h^{-1}$,$V_d=2.1L/kg$,$F=0.3$,患者体重 70kg,为维持普萘洛尔血药浓度为 0.05μg/ml,每隔 4 小时给药一次,需多少剂量?

根据式(25)可得:

$$X_0=\frac{0.05\times2.1\times0.277\times4}{0.3}=0.39mg/kg$$

体重 70kg 的患者,应给剂量为:0.39mg/kg ×70kg =27.3mg

每日总量:27.3mg ×6≈164mg。

若给予 40mg 的普萘洛尔片剂,多次给药,间隔时间应多少?

根据式(25)同样可得:

$$\tau=\frac{(0.3\times40)}{0.277\times2.1\times7\times0.05}=6h$$

(2) 负荷剂量(X_0^*):临床用药为使血药浓度尽快到达稳态,发挥治疗作用,则需要加大首次剂量,这在抗生素应用中尤为常见。凡用首次剂量即能达到稳态血药浓度的剂量称为负荷剂量,其计算方法为:

$$X_0^*=X_0\times\frac{1}{1-e^{-k\tau}}=\frac{X_0}{1-e^{-k\tau}} \tag{28}$$

或用式计算　$X_0^*=V_dC_{预测血药浓度}$　(29)

例如:某药的维持剂量为 1g,如果τ=4h=$T_{1/2}$,则:

$$X_0^*=\left[\frac{1}{1-e^{-(0.693/4)\times4}}\right]=2g$$

由此例可见,在给药间隔时间等于半衰期时,首次剂量加倍即达到稳态血药浓度。

公式(28)中的$\frac{1}{1-e^{-k\tau}}$称为积蓄因子(R)。其 R 表示多次给药后,药物在体内逐步积累最终达到稳态时,药物浓度将在一定的范围内波动。在这期间,给药后的任一时间 t 与一次给药后的经历相同时间 t 时的血药浓度分别为 $c_{ss,t}$ 与 c_t,其比值 $R=\frac{c_{ss,t}}{c_t}$。

公式(28)中的分母项 $1-e^{-k\tau}$称为波动系数(P),其 P 的数值在 0～1 之间。P 值越大,说明波动越明显。这主要取决于给药间隔时间 τ 的长短,τ 值大,波动也大。因此,可以根据药物的半衰期和可能容许的波动率范围的相对关系,调节给药间隔时间 τ。

(二) 影响药动学参数的因素　许多因素可影响药物

的体内过程,从而影响药动学参数,临床治疗应根据患者的情况,适当调整用药剂量和方法,并注意观察患者治疗后的反应,必要时还应监测血药浓度。

1. 年龄与体重　有些药物在人体的药动学过程随年龄与体重而变化。6个月以上至20岁时,肾功能按体表面积而变化;主要以原形经肾脏排泄的药物,其清除率亦随年龄增长。20岁以上成人的肾小管清除率约每年递减1%,30岁以上者肾小球滤过率在每年每1.73m^2中以1ml/min的速度减少。因此在使用主要经肾排泄的药物时,剂量应按不同年龄段调整。此外,在儿童有不少药物的代谢清除率与体表面积有关。新生儿和婴儿的肝脏与肾脏功能尚未充分发育,用药需按不同日(或月)龄而调整。

2. 肝功能减退　肝功能改变可影响药物的代谢清除率,但尚无规律和明确的指标可作为调整剂量的依据。例如肝硬化患者的药物代谢清除率可显著降低,同时由于血浆白蛋白减低致使药物的蛋白结合率减低。

6

3. 肾功能减退　多数药物的肾清除率随内生肌酐清除率而变化,而与肾脏疾病的性质无关。肾脏疾病时药物总清除率的变化取决于肾脏对该药在总消除过程中的作用。某些完全以原形经肾排泄的药物,其总清除率与内生肌酐清除率成正比;但主要经体内代谢清除的药物,有肾功能损害时,其清除率几乎不变。

肾功能衰竭时某些药物的分布容积发生改变,例如洋地黄毒苷在肾功能衰竭时的组织结合量减低,因而分布容积亦减低;但苯妥英钠、水杨酸等药物,则因与血浆蛋白结合量减少而分布容积反有增加。

4. 其他疾病　如充血性心力衰竭、肺炎、甲状腺功能亢进等疾病,可改变药物的药动学特性。此外,在某些生理应激状态,如心肌梗死、手术、溃疡性结肠炎、局限性回肠炎等,血液中α_1酸性糖蛋白增加,致一些碱性药物如奎尼丁、普萘洛尔、丙吡胺等与之结合的量亦增加,而使分布容积相应减少。

5. 药物相互作用　根据作用机制可能出现两种类型的变化:一是在两药合用时,可使其中一药的血药浓度提高或降低,从而影响药物的效应,属于此类的例子常可见药动学参数的改变。因此,药物相互作用的程度取决于药物各自的浓度,在用药时应注意适当调整剂量。二是药物作用靶部位的敏感性发生变化,如喹诺酮类药物与非甾体抗炎药合用,虽然前者的血药浓度变化不大,但在药效增强的同时副作用也增强,有可能引发抽搐。

6. 剂量与时间的相关　一些药物的药动学参数随剂量、血药浓度而变化。例如灰黄霉素在肠道中的溶解度随剂量增加而减低,因而其生物利用度亦随剂量增大而减小;在临床用药物过程中,保泰松与血浆蛋白和组织蛋白的结合常见已达饱和状态;肝脏药酶对苯妥英钠的代谢能力有一定限度,常规采用的给药方案已接近其最大代谢速率,因此进一步增加剂量其稳态血药浓度相对而言将以更大的比例增高。口服普萘洛尔时肝脏代谢功能已达饱和;用大剂量青霉素治疗时,肾小管分泌功能也已达饱和。

给药的时辰对药物的药动学参数也可产生影响。鉴于人体的节律变化,其生理指标如体温、血糖、基础代谢率、肾上腺皮质激素的分泌等在24小时内常呈有节律的波动。研究发现许多药物的动力学及药效学变化常与给药时间有关,同一剂量药物在不同时间给药,可以获得不同的治疗效果。例如消炎镇痛药早7时口服比晚7时口服的血药浓度峰值高;肾上腺皮质激素分泌:上午8时分泌率达高峰,之后逐渐降低,午夜达到最低值,故用皮质激素治疗时应在上午8时一次给予每天所需的治疗量,这样可增加疗效,而不至于抑制垂体分泌促皮质激素,而且对长期服药者突然停药时也较少发生不良反应。

【药物的体内过程】

药物的体内过程包括药物的吸收、分布、代谢和排泄四个过程。它们在体内常同时进行着,并随着时间的推移而在不断发生动态变化。

(一)药物的吸收　药物必须吸收入血,在作用部位达到一定浓度,才会产生药理效应。不同的给药途径以及不同的剂型等均可影响药物的吸收,从而影响疗效。

1. 药物的跨膜转运方式　临床常用给药途径有口服、舌下、直肠、肠道外、局部、气溶吸入等。除静脉给药外,以其他途径给药后药物必须通过单层或多层半透性生物膜,如毛细血管壁、胃肠道黏膜、肾小管壁等才能被吸收入血,并分布到作用部位或受体部位。这些细胞膜具有相似构成,主要由脂质和蛋白质组成。膜的组成和结构决定其选择性的渗透特性并保持其稳定性。药物通过生物膜的转运机制有:①简单扩散;②滤过;③主动转运;④易化扩散;⑤胞饮作用。前两者属被动转运,后三者为特殊转运。

(1)简单扩散:是指药物由膜的高浓度一侧通过扩散穿过细胞膜向低浓度一侧转运。该过程不消耗细胞的能量,扩散速度取决于药物的浓度梯度、药物脂溶性、离子化程度、相对分子质量大小以及吸收面积的大小等。细胞膜具有类脂质特性,脂溶性药物容易透过细胞膜(如巴比妥类);药物的油/水分配系数越大,在脂质层的浓度越高,也越容易扩散。简单扩散受药物解离度的影响很大。由于多数药物为弱酸性或弱碱性,在液体环境中以解离型和非解离型两种形式存在。非解离型的脂溶性强,容易透过细胞膜;而解离型的极性增加,脂溶性小,不易穿过细胞膜。

$$\underset{\text{非解离型}}{[HA]} \longleftrightarrow \underset{\text{解离型}}{[H^+]+[A^-]}$$

弱酸性或弱碱性药物通过生物膜的速度取决于药物的解离常数pK_a、周围环境的pH以及解离型和非解离型的比例$[A^-]/[HA]$。三者的关系为:

$$pH = pK_a + \log\frac{[A^-]}{[HA]}$$

当环境 pH 改变时，药物的解离程度将发生明显改变，从而影响其吸收。例如某弱酸性药物的 pK_a 为 4.4，在血液中（pH 7.4）非解离型与解离型之比为 1∶1000，而在胃液中（pH 1.4）两者之比则为 1000∶1，因此口服该药后易于从胃内吸收入血；当吸收到达平衡状态时，胃和血浆中非解离药物的浓度相等，但血浆中解离型的浓度为胃腔中的 1000 倍。口服 pK_a 为 4.4 的弱碱性药物时，情况则完全相反。因此，弱酸性药物（如阿司匹林）在酸性环境中容易吸收，弱碱性药物（如奎尼丁）在碱性环境中容易吸收。

（2）滤过：直径小于膜孔的水溶性药物借助膜两侧的流体静压和渗透压差通过亲水孔道。各种细胞膜的孔道大小不同，相对分子质量较小的物质可通过细胞间通道滤过，毛细血管内皮细胞之间的空隙相当大，可通过较大相对分子质量的物质。控制药物经毛细血管扩散的是血流，而不是药物的脂溶性或 pH 梯度。

（3）主动转运：为一种载体转运，膜上载体对药物有特异选择性，需消耗能量，药物浓度高时载体可达饱和。其特点是可以逆浓度梯度通过细胞膜，主动转运限于药物的结构与正常人体成分密切相似者，并可为某些物质抑制或竞争。

（4）易化扩散：细胞膜上有些蛋白质可作为载体，与膜外侧的某些药物分子呈可逆性结合后，能迅速扩散通过细胞膜。易化扩散也是顺着浓度梯度进行的，但需要有载体，在药物浓度高时，载体可被饱和。该过程不消耗能量。

（5）胞饮作用：细胞壁凹入、包围和吞没细胞外液的液滴和溶质，在细胞内形成空泡运走。胞饮作用在药物转运中不占重要地位。

2. 给药途径与药物吸收

（1）经口给药

1）口服给药：整个消化道均可吸收药物，但由于小肠黏膜表面面积巨大，多数药物主要在小肠吸收。有的药物亦可从胃部吸收，通常酸性药物较易在胃中吸收；由于胃的吸收表面积较小，药物在胃内滞留时间较短，故吸收量通常有限。口服法是最常用的简便、安全和经济的给药方法。

2）舌下给药：口腔黏膜也可吸收药物，如硝酸异山梨醇酯片舌下给药、异丙基肾上腺素片舌下给药，均可有良好治疗效果。

3）影响消化道吸收的因素有：①消化道 pH 的影响：消化道上皮细胞仅能吸收非解离型药物，各种药物在不同 pH 时的解离度不同，弱酸性药物如水杨酸类、双香豆素类、呋喃妥因、巴比妥类等在胃内解离度小、分子型较多，故从胃中吸收多；弱碱性药物如奎尼丁、麻黄碱、安替比林等在肠道中（小肠中 pH 为 5～8，大肠中为 8 时）的解离度小，分子型多，吸收多。②胃肠道功能的影响：多数药物在十二指肠及空肠上段吸收较多，回肠及胃次之，结肠最少。年龄、性别可影响胃肠道中药物的吸收量，妊娠期消化液的分泌量和胃肠蠕动功能均有改变，因而可影响药物的吸收。进食或同服其他药物可能加速或延缓某些药物在消化道的吸收。③首关效应：药物经肠道吸收或随血流首次进入肝脏时，有些药物可被肠液或肠道细菌产生的酶破坏，或在肝脏受到药酶代谢等影响，使进入体循环的药量减少，这种现象称首关效应。具有首关效应的药物如硝酸甘油等，可通过改变给药途径避免。④药物制剂的生物利用度：近年发现含有同量活性成分的药物，由于制剂的生物利用度不同，口服后可显著影响临床疗效。例如棕榈氯霉素 A 晶型的生物利用度仅为相同剂量 B 晶型的 1/3；不同剂型多西环素与市售商品比较，其生物利用度为 45%～123% 不等。临床上可能出现生物利用度变化的药物有：对乙酰氨基酚、保泰松、氨苄西林、青霉素 V、氨茶碱、氯霉素、氯氮䓬、地高辛、乙硫异烟胺、灰黄霉素、甲苯磺丁脲、莨菪碱、苯丙醇胺、苯妥英钠、戊巴比妥、泼尼松、多西环素、磺胺异噁唑、螺内酯等。因此临床用药时，需考虑药物制剂生物利用度变化的药物，主要存在于：水溶性差者；治疗指数狭窄者；制剂中活性成分所占比重极小者；药物的绝对生物利用度极低者，即药品本身不易被吸收者；用于治疗危重患者的药物；以及生物利用度的差异常显著影响疗效者。⑤药泵和药物相互作用：药物从肠腔跨膜吸收到血液，需要经过肠上皮细胞膜顶侧膜，通过胞质溶胶，穿过基底外侧膜，最后达到血液。顶侧膜的外排转运体主要是 ATP 结合的盒式转运蛋白，如 P-gp（P-糖蛋白，它由 MRP1 基因编码，它具有能量依赖性“药泵”功能：参与药物转运和血-脑屏障对药物的外排）和 MRP2（多药耐药蛋白 2）。它们是限制药物吸收的第一道屏障。人体的 MRP1 和 MRP2 是能与 ATP 结合的转运蛋白转运体的代表，这种跨膜蛋白质可将内源和外源的化合物转运或分泌到细胞外。例如，口服 P-gp 底物药物如地高辛和紫杉醇，在小肠上皮细胞膜顶侧，经过 P-gp 介导的药物外排作用，生物利用度降低；相反，在口服药物时通过同时给予转运体抑制剂的方法可以提高药物的肠吸收；例如，P-gp 抑制剂维拉帕米，能够增加 P-gp 底物药物的生物利用度。有些制剂的辅料，如聚乙烯、非离子型表面活性剂、脂肪酸、胆盐等，也具有抑制 P-gp 功能的作用。同样，MRP2 作为结合型胆红素向胆管内运输的载体，地塞米松和苯巴比妥通过上调 MRP2 mRNA 表达，增加了此载体，从而影响可结合型胆红素排泄，这可能是其消退黄疸的作用机制之一。许多药物，如抗癌药和抗生素的多药耐药现象，往往就是由这些转运体所造成；但是，也可用维拉帕米逆转肿瘤细胞耐药性。

（2）直肠内给药：可经直肠给药的药物有氨茶碱、水合氯醛、甲硝唑、吲哚美辛等。此法可避免药物对胃的刺激性，直肠内吸收的药物大部分仍通过门静脉进入肝脏。其影响吸收的因素与口服给药基本相同，但多数药物在直肠的吸收较差而不规则，故临床少用。

（3）肠道外给药：昏迷或呕吐的患者不能口服时，或药物在消化道内吸收不良，或易被破坏者，可采用注射法给

药。常用的为肌内注射或静脉注射(或滴注)。肌注的首要条件是该药必须为高度水溶性,能溶于肌肉间质液中迅速被吸收者,常用的部位是臀大肌或肩三角肌;也可根据病情采用皮下、浆膜腔内或鞘内注射等。

肌内注射后药物先沿结缔组织扩散,再经毛细血管和淋巴管进入血液循环;脂溶性药物可通过被动扩散经毛细血管壁吸收入血,进入的速率取决于药物的油/水分配系数;非脂溶性药物除被动扩散外,还可经毛细血管壁的水孔进入血液;大分子物质(如胰岛素)还可经淋巴液进入血液。

肌内注射药物的吸收大多比口服法快而完全,用药剂量也较准确,影响药物吸收的因素也较口服少。但一些溶解度差的药物肌注后吸收慢而不完全,如氯霉素丙二醇、地西泮、苯妥英钠、氯氮草、地高辛等,肌注后可沉积在局部形成硬结,其吸收并不比口服快和完全。休克患者皮下和肌肉血流量显著减低,注射后药物吸收减少,此时应改静脉内给药。

(4) 其他:尚有呼吸道雾化吸入治疗肺部疾病,眼结膜给药治疗眼病等。

(二) 药物的分布　药物进入血液后,通过不同的生理屏障向各种器官和组织转运。药物进入组织的速率取决于该组织的血流量和膜的通透性。当分布到达平衡时,组织和细胞外液的药物浓度随血药浓度的变化而变化;此时组织中的药量取决于组织与血浆的分配比例和组织体积的大小、脂溶性高的药物容易通过细胞膜到达细胞内,水溶性药物则细胞内的浓度较低。肝、肾、肺等血供丰富的组织中药物浓度常较高,可接近或等于血药浓度。分布容积高者可由于:①药物渗透性高;②体内代谢多;③消除快。药物的表观分布容积越大,指示组织中药物的分布越广,血中药量则越少。

1. 蛋白结合　药物在体内的分布决定于药物的理化性质,尤其是脂溶性和蛋白结合率对分布的影响最大。绝大多数药物在血液中以结合型和游离型两种形式存在。结合型的大部分是与血清白蛋白结合,血浆中其他能结合药物的蛋白成分还有α_1-酸性糖蛋白、脂蛋白及γ-球蛋白等。例如α、β脂蛋白可与肾上腺皮质激素结合,γ-球蛋白与胰岛素结合等,但结合量甚微。药物与血浆白蛋白结合的程度取决于药物的分子结构。通常酸性药物与蛋白的结合程度比碱性药物高。血浆白蛋白的分子表面具有一些特殊的结构,可供许多种药物分子与之结合。一般,同一结合点的药物或化合物易发生蛋白结合置换作用,结合率高的药物可把结合率低的药物置换出来,使后者的血浓度增加,因而其疗效或毒性有所增加。如与蛋白结合的降血糖药甲苯磺丁脲可为磺胺药等所游离,使血中游离浓度增加,可诱发低血糖。

血浆白蛋白表面尚有特异性结合脂肪酸的结合点,脂肪酸与白蛋白结合后可影响后者与其他药物的亲和力。例如注射肝素引起的血清脂肪酸浓度增高,可能降低洋地黄毒苷与血浆蛋白的结合。

只有游离型药物可通过被动扩散进入细胞外液和组织中而发挥药理作用;结合型药物的相对分子质量大,不易透过细胞膜和毛细血管壁,实际上起着药库的作用。蛋白结合率高的药物,在血液中清除较慢,血中药量相对也较高;蛋白结合率低者情况正相反。只有当药物的血浆蛋白结合率在90%以上时,才会显著影响药物在组织中的分布量。

当剂量增大时,血中蛋白结合点可达饱和状态,继续加大剂量将导致游离血药浓度继续升高。通常只有游离型药物可在体内代谢,并经肾小球过滤,但也有例外,如普萘洛尔的蛋白结合率很高(93%),在体内可迅速代谢;结合型药物则可通过肾小管分泌或载体转运。

药物与血浆蛋白结合有种属差异,个体间也有不同。年龄、营养状况、疾病等因素都能改变结合程度。如新生儿血浆蛋白与药物的结合远比成人低,血浆游离药物浓度可为成人的1.2～2.4倍。由于血浆蛋白减少等因素,药物与血浆蛋白结合也减少,尿毒症患者血中游离苯妥英钠浓度可比肾功能正常者高4倍。

2. 药物的体内贮存　某些药物能特异地在一定的组织或器官中蓄积,使组织中的药物浓度远远高于血药浓度。例如四环素类易与钙离子结合,在婴幼儿牙齿及骨质中大量沉积。氯喹可贮存于眼部和肝细胞内,该药与细胞核中的核酸大量结合,肝组织中的药物浓度可达血药浓度的200～700倍。氨基糖苷类抗生素能浓集在肾脏,庆大霉素在肾脏皮质中的浓度可为血药浓度的20～40倍。在组织中蓄积的药物与血中药物保持动态平衡,并随血中药物的清除而缓慢释放,但释放的速率往往极慢,并不产生任何药理作用;因此在某种程度上这种药物积聚可视为药物引致的局部毒性,并非是保证药物连续作用的体内贮存。

3. 血脑屏障和血胎盘屏障　药物从血液进入脑组织及脑脊液,必须通过血脑屏障及血脑脊液屏障。由于脑组织中毛细血管壁的内皮细胞排列非常紧密,细胞间的间隙极小;同时毛细血管内皮细胞的基底膜外面有神经胶质细胞的突触紧密包裹,使水溶性药物不能迅速进入脑实质;血中药物进入脑脊液也需通过脉络丛或脑室管膜上皮细胞基底膜。脂溶性物质、离子化程度低及相对分子质量较小的物质易于通过血脑屏障,相对分子质量大(>1000)、水溶性或解离型药物则较难进入。有些药物则必须通过主动运转系统才能完成交换过程。

决定药物进入脑脊液速率的主要因素为:蛋白结合和离子化程度以及药物油/水分配系数。血浆和脑中的pH差异也可影响药物的分布。抗菌药物通过正常脑膜进入脑组织及脑脊液的量较少,炎症时则可增加。

多数药物靠简单扩散由母体转运给胎儿,其相对分子质量在1000以下,许多脂溶性药物及某些抗生素都易于转运,并可在胎儿血中测到。胎儿血液和组织内药物浓度通常与母体相似。有些药物对胎儿有毒性,可引起先天性耳

聋等毒性反应，甚至导致畸胎，故孕妇用药应特别谨慎。

（三）药物的代谢　肝脏是药物在体内代谢的主要器官，但在肺、肾、胃肠道或血液中，药物也能代谢。通常可将药物分为极性高、水溶性的，和极性低、脂溶性的两类。水溶性药物主要以原形从肾脏排出，肾功能减退时体内药物浓度即可积聚，甚至达到中毒水平。因此肾功能减退患者，水溶性药物剂量应减少。脂溶性药物则需先在体内代谢转变成极性较高的化合物，才能经肾排泄。多数药物经体内代谢转变为无活性或低活性的代谢物，但有的药物也能产生有效或有毒性的代谢物。例如抗癌药环磷酰胺必须经过酶的作用才激活成为烃化剂。许多药物本身是有效的，在体内经代谢后的产物仍产生有效或活性较低的代谢物，如地西泮、普萘洛尔、头孢菌素类、保泰松等；哌替啶的去甲基代谢物有毒性。

药物代谢通常分两个阶段进行：①非合成化学反应，即氧化、还原和水解反应；②合成或结合反应。进行结合反应时，分子中须具有能起反应的阴离子基团，许多药物原来并不具备这些基团，必须通过第一阶段的反应使显露或引进这些基团。

1. 非合成反应　包括氧化、还原、水解或上述反应的组合，形成的代谢物仍可具有药理活性。多数氧化、还原反应需通过肝细胞内质网的微粒体酶系统催化，少数氧化、还原反应以及水解反应则通过非微粒体酶系统催化。需经过第一阶段反应的药物如苯丙胺、氯丙嗪、奎尼丁、苯妥英、普鲁卡因胺、丙米嗪、苯巴比妥和华法林等。

2. 合成(或结合)反应　是指具有羧基、羟基或氨基的药物或代谢物与内源性物质（如氨基酸或葡萄糖醛酸）结合的一种反应。形成的结合物大多已失去药理活性，水溶性增加，容易经肝脏（胆汁）或肾脏（尿）排出。主要的结合反应有：①与葡萄糖醛酸结合是最常见的一种结合反应，主要在肝脏经微粒体酶系进行，形成的葡萄糖醛酸苷经胆汁或尿液排泄。水杨酸、吗啡、氯霉素等经此反应代谢；②谷酰胺和甘氨酸与氨基酸结合后经尿液排出；③乙酰化是磺胺药、异烟肼、氨基水杨酸的主要代谢途径；④与硫酸结合，如对乙酰氨基酚的结合反应；⑤甲基化是儿茶酚胺（去甲肾上腺素和肾上腺素）、烟酰胺、硫尿嘧啶等的主要灭活途径。

3. 影响药物代谢的因素　包括：①遗传因素：有些药物的代谢受遗传基因的控制，如异烟肼、磺胺药等的乙酰化代谢有种族差异，在正常人中有快代谢型和慢代谢型，慢代谢型者异烟肼的半衰期为2～4小时，而快代谢型者则为0.5～1.5小时。快代谢型者中部分人可发生异烟肼引起的药物性肝炎，此与体内代谢产生较多的乙酰肼有关。②药酶诱导剂与药酶抑制剂：许多药物的治疗作用与毒性反应明显受代谢速率的影响，通常是由于改变了药酶的量和活性的结果。通过诱导剂加强药酶系统，可以转化另一类药物，也可以转化它本身。③其他因素：如营养状态、年龄、性别、妊娠、各种疾病状态（尤其慢性肝病）等均能影响药酶活性。新生儿的肝脏微粒体酶系尚未完全发育，致许多药物如氯霉素、苯丙胺、氯丙嗪等的代谢不能正常进行，因此氯霉素常用剂量可引起新生儿严重中毒，发生"灰婴综合征"。老年人肝脏代谢药物的能力也往往显著减低。此外，肝脏中药物代谢酶参与药物代谢反应的速率有一定限度，而达到饱和状态。超过此限度，即使药物浓度增加，代谢反应也不再能加速进行。

（四）药物的排泄　肾是重要的排泄器官，负责消除水溶性物质；一部分药物和代谢物经胆汁排泄；某些药物尚可经肠道、唾液、汗腺、乳汁等排泄，但通常排泄的药量极微。挥发性麻醉药的主要排泄途径是通过肺。

1. 肾排泄　多数药物是部分以原形，部分以代谢物形式经肾小球滤过，其滤过速率决定于肾小球滤过率和血浆蛋白结合程度。肾功能减退时可影响药物排出，使血液中药物或其代谢物的浓度增高，甚至达到中毒水平，因此需按肾功能减退的程度调整用量。与血浆蛋白结合的药物则不能通过肾小球毛细血管壁滤出。脂溶性药物虽然从肾小球排出，但大部分从肾小管重吸收，因此以原形从尿中排出的极少，如灰黄霉素几乎全部被重吸收；水溶性药物则重吸收量少，除非同时存在特殊的转运功能，例如肾小管上皮细胞对葡萄糖、维生素C、维生素B等的重吸收。肾小管近端曲细管对少数有机碱类（如美卡拉明）及有机酸类（如青霉素、丙磺舒、水杨酸类）有主动分泌功能，此为一种主动耗能过程，需有载体参与，不受蛋白结合的影响。肾小管细胞具有两类转运系统，有机酸转运系统和有机碱转运系统，前者转运酸性药物，如氢氯噻嗪、青霉素、丙磺舒、吲哚美辛等；后者转运碱性药物，如普鲁卡因胺、链霉素等。分泌机制相同的药物合用时可发生竞争性抑制。例如青霉素与丙磺舒、吲哚美辛的分泌机制相同，临床上合用丙磺舒可减少青霉素或吲哚美辛的排泄，提高血药浓度，增强疗效。

尿液pH的变化可以对许多药物的排泄产生影响，尿液pH变化范围较大（4.5～8.0），通常尿液中有机碱类（如美卡拉明）或有机酸类药物（如青霉素类、丙磺舒、水杨酸类）可迅速被肾小管重吸收，使尿液酸化，可以增加弱酸性药物的重吸收而减少其尿中排泄量，同时减少弱碱性药物的重吸收而增加其尿中排出；使尿液碱化的作用正相反。因此，临床上服用过量酸性药物如苯巴比妥或阿司匹林时，使尿液碱化可加速排泄；反之，弱碱性药物如去氧麻黄碱过量时，通过使尿液酸化，可促进其排泄。

2. 胆汁排泄　许多药物或其代谢物可从胆汁排泄。从胆汁排泄的药物需具有一定的化学基团、相对分子质量在300以上，并已在肝内进行结合反应（如与葡萄糖醛酸结合）者。主要经胆汁排泄的药物如利福平、红霉素、甾体激素等。药物从肝细胞经胆汁排泄为一种主动转运过程。肝细胞至少有三种转运系统，分别转运有机酸类［如青霉素、磺溴肽(BSP)］、有机碱类（如红霉素、奎宁）和中性药物（如强心苷）。经同一转运系统排泄的药物，相

互间可产生竞争性抑制。例如利福平能与磺溴酞竞争同一转运系统，在做磺溴酞功能试验时，合用利福平可增加磺溴酞的潴留。

有的药物由胆汁分泌到肠腔，一部分经粪便排出，一部分又可从肠壁吸收，重新进入血液循环，形成肠肝循环。结合型代谢物在小肠水解后也可被肠壁吸收，重新进入全身循环。药物在胆汁中排出量多时，肠肝循环常能延长药物的作用时间，但肠壁不吸收或很少吸收药物时，胆汁排泄亦为药物消除的途径之一。

3. 肺部排泄　肺是气体及挥发性物质的主要排泄器官，其主要转运机制是简单扩散透过细胞膜。其排泄特点为：①药物排泄速率不恒定，随呼吸速率而变化；②大多药物均以原形排泄，未发生代谢；③排出量随心排血量变化，心排血量增加、肺血流量增加，排泄速率也增加。因此运动和激动可显著增加其排泄速率。

4. 唾液排泄　不少药物可以从唾液排出，如磺胺类、苯巴比妥、可乐定、安替比林、利福平、苯妥英、茶碱、水杨酸盐、扑米酮、奎宁、地高辛等。有的药物的唾液浓度与血药浓度有一定相关性。

5. 其他排泄途径　如乳汁、汗腺等，一般并不重要，但经乳汁排出的药物有时可对婴儿产生不良影响，应予注意。例如母亲服用过量阿托品、溴化物、甲硝唑、麦角碱类等药物可引起婴儿中毒。

参考文献

1. 杨藻宸. 药理学和药物治疗学. 北京：人民卫生出版社，2000.

2. 徐叔云. 现代实用临床药理学. 北京：华夏出版社，1997.

3. 张瑶华，李端. 中国常用药品集. 上海：上海交通大学出版社，2006.

4. 陈西敬. 药物代谢动力学研究进展. 北京：化学工业出版社，2007.

5. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York: McGraw Hill McGraw-Hill Medical, 2011.

6. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2007.

第三章　治疗药物监测

张菁　张婴元

治疗药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM）是通过测定患者治疗用药的血浓度或其他体液浓度，以药代动力学原理和计算方法拟定最佳的适用于不同患者的个体化给药方案，包括治疗用药的剂量、给药间期及给药途径，以达到使给药方案的实施安全而有效。

临床实践证明，治疗药物的疗效与该药到达作用部位或受体的浓度密切相关，而与给药剂量的关系则次于前者，药物在受体部位的浓度直接与血药浓度有关，即两者呈平行关系，因此测定血药浓度则可间接地作为衡量药物在作用部位或受体浓度的指标，此即为治疗药物监测的原理。TDM的实施对确保临床治疗用药安全有效起了重要作用。

【血药浓度与药理效应的关系】

患者经相同途径接受相同剂量药物后，其治疗反应可各不相同，部分患者疗效显著，也有患者可无反应，甚或产生毒性反应者，此均与个体差异有关，即患者生理状态如年龄、体重，病理状态以及遗传因素、饮食、合并用药等不同影响了药物在其体内的吸收、分布、代谢和排泄过程差异，以致相同的给药方案产生的血药浓度各异，导致治疗反应的差异。

多数药物的剂量和血药浓度之间呈平行关系，药物的剂量越大，则血药浓度越高，但也有些药物在一定范围内剂量和浓度呈线性关系，超出此范围，剂量稍有增大，血药浓度即呈大幅度升高，此即为非线性药代动力学特征或称饱和动力学（saturation kinetics）。主要原因在于某些药物经体内代谢，而体内药物代谢酶的代谢能力有一定限度，当剂量超过一定限度时，血药浓度明显上升，过高的血药浓度易导致毒性反应的发生。

【治疗药物监测的条件】

进行治疗药物监测时，必须具备下列条件，其结果方可对临床安全有效用药具有指导意义。

1. 药物的治疗作用和毒性反应必须与血药浓度呈一定相关性者。

2. 在较长时间内保持其治疗作用的药物，而非一次性或短暂性给药者。

3. 判断药物疗效指标不明显者。

4. 已有药物的治疗浓度数据和药代动力学的参数者。

5. 已建立了灵敏、准确和特异的血药浓度测定方法，可迅速获得结果，并可据此调整给药方案者。

【治疗药物监测的适应证】

1. 治疗指数低、毒性大的药物，即药物的治疗浓度范围狭窄，其治疗浓度与中毒浓度甚为接近者。例如地高辛的治疗剂量与中毒剂量接近，由于患者间存在的个体差异，在常规治疗剂量应用时也易发生毒性反应，据报道其毒性反应发生率可达35%左右，TDM的应用可明显降低其毒性反应的发生。氨基糖苷类治疗重症感染时亦可因血浓度升高而导致耳肾毒性反应的发生。属此类情况者还有抗躁狂药碳酸锂、抗癫痫药苯妥英钠等。

2. 具有非线性特性药代动力学特征的药物。属此类情况者有苯妥英钠、阿司匹林、双香豆素、氨茶碱等。

3. 患有肾、肝、心和胃肠道等脏器疾患，可明显影响药物的吸收、分布、代谢和排泄的体内过程时，血药浓度变化大，需进行监测。如肾功能衰竭患者应用庆大霉素等氨基糖苷类药物时，由于对该类药物排泄减少，药物在体内积聚、血药浓度明显升高，可使耳肾毒性发生率升高；肝功能不全者可影响自肝内代谢药物的生物转化，减少与血浆蛋白的结合；心衰患者由于心排血量的降低致使肾、肝血流量均减少，影响了药物的消除；胃肠道疾病患者则可影响口服药物的吸收。

4. 有药物毒性反应发生可能或可疑发生毒性反应者，尤其在某些药物所致的毒性反应与所治疗疾病症状相似，需判断药物过量抑或不足时，血药浓度监测更为重要。如地高辛过量或心力衰竭本身均可发生心律失常，又如苯妥英钠用于癫痫治疗时，如过量亦可发生类似癫痫样抽搐。

5. 在常用剂量下患者无治疗反应者，测定血药浓度查找原因。

6. 需长期服药，而药物又易发生毒性反应者，可在治疗开始后测定血药浓度，调整剂量，在较短时间内建立安全有效的给药方法，如卡马西平、苯妥英钠用于癫痫的发作预防时进行TDM。

7. 联合用药发生交互作用改变了药物体内过程时，如红霉素与氨茶碱同用，前者对肝酶的抑制可使后者血浓度升高而致毒性反应产生，因此需对氨茶碱血药浓度进行监测。

8. 在个别情况下确定患者是否按医嘱服药。

9. 提供治疗上的医学法律依据。

根据上述各种情况需进行TDM者，有下列各类药物：

(1) 抗菌药物：氨基糖苷类包括庆大霉素、卡那霉素、妥布霉素、阿米卡星和奈替米星等；氯霉素、万古霉素等。

(2) 抗癫痫药物：苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平、扑米酮、丙戊酸和乙琥胺等。

(3) 心血管系统药物：地高辛、利多卡因、洋地黄毒苷、普鲁卡因胺、普萘洛尔、奎尼丁和胺碘酮等。

(4) 呼吸系统药物：茶碱、氨茶碱等。

(5) 抗肿瘤药：甲氨蝶呤、环磷酰胺、氟尿嘧啶、巯嘌呤等。

(6) 免疫抑制剂：环孢素、他克莫司、西罗莫司等。

(7) 抗精神病药物：碳酸锂、氯丙嗪、氯氮平、丙米嗪、阿米替林等。

(8) 蛋白酶抑制剂：茚地那韦、沙奎那韦、利托那韦等。

【血药浓度监测与个体化给药方案的制订】

一般情况下，以血药浓度测定结果为依据，调整给药方案；也偶有以测定唾液中药物浓度为调整用药依据者，因唾液中药物浓度与血药浓度在一定范围内呈平行关系。

血药浓度测定结果可参考各类药物的治疗浓度范围（表6-3-1）。如未在治疗浓度范围内时，则可按照下述方法调整给药剂量或间期：

表6-3-1　TDM的治疗药物浓度和中毒浓度参考范围（mg/L）

药物		治疗浓度参考范围		可能的中毒浓度参考范围	
		峰浓度	谷浓度	峰浓度	谷浓度
抗菌药物	庆大霉素、妥布霉素 MDD[1)]：首剂 2mg/kg，然后 1.7mg/kg q8h	4～10	1～2	>12	>2
	庆大霉素、妥布霉素 OD[2)]：5.1（病情危重者：7）mg/kg	16～24	<1		
	阿米卡星、卡那霉素 MDD：7.5mg/kg q12h	15～30	5～10	>35	>10
	阿米卡星、卡那霉素 OD：15mg/kg qd	56～64	<1		

续表

药　　物		治疗浓度参考范围		可能的中毒浓度参考范围	
		峰浓度	谷浓度	峰浓度	谷浓度
	奈替米星 MDD:2mg/kg,q8h	4～10	1～2	>12	>2
	奈替米星 OD:6.5mg/kg,qd	22～30	<1		
	万古霉素	20～40	10[3)]		
	两性霉素 B			>2	
	氯霉素[4)]	20	<5	>25	>5
	氟胞嘧啶	40～60		>80	
抗癫痫药物	苯巴比妥	15～40		>40	
	苯妥英钠	10～20		>20	
		6～14(新生儿,<3个月婴儿)			
	卡马西平	4～12		>12	
	扑米酮[5)]	5～10		>10	
	丙戊酸	50～100		>100	
	乙琥胺	40～100		>150	
心血管系统药物	地高辛	0.9～2.0ng/ml		>2.4ng/ml	
	利多卡因	1.5～5.0		>5	
	普鲁卡因胺[6)]	4～10		>10	
	奎尼丁	2～5		>5	
	普萘洛尔	50～100ng/ml			
呼吸系统药物	茶碱	10～20		>20	
		5～10(新生儿)			
免疫抑制剂	环孢素[7)]	100～450ng/ml			
	他克莫司[7)]	5～20ng/ml			
抗抑郁药物	丙米嗪	0.15～0.25		>0.5	
	阿米替林	0.12～0.25		>0.5	

注:[1)] MDD:每日多次给药;[2)] OD:每日1次给药;[3)] 鉴于金黄色葡萄球菌对万古霉素敏感性下降菌株出现,近年来提出谷浓度宜为10～15mg/L;[4)] 不能测定血药浓度时新生儿、早产儿避免使用;[5)] 同时还应监测活性代谢产物苯巴比妥;[6)] 其活性代谢产物 NAPA 亦应监测;[7)] 不同移植类型、移植后不同时间、不同免疫抑制方案和不同测定方法的免疫抑制剂的参考范围值均不同,另建议口服环孢素微乳制剂后测给药后2小时浓度(C_{2h})

(一) 峰-谷浓度法　以氨基糖苷类抗生素庆大霉素为例,如测定峰浓度过高,即可减少每日给药总量,如谷浓度过高,则可延长给药间期。调整给药方案后在治程中重复测定谷、峰浓度1～2次,如尚未达到预期结果,则可再予调整,直至建立最适宜的个体化给药方案。

(二) 药代动力学分析方法　最常用的方法有稳态一点法或重复一点法。

稳态一点法为患者连续用药达稳态后,在下一剂量给药前采血测定药物浓度(谷浓度),根据所要达到稳态药物浓度求出所需调整的给药剂量。公式为:

$$D(adj)=D\times C(target)/C$$

式中,D(adj)为校正剂量;D为原治疗剂量;C(target)为目标浓度;C为测得浓度。

重复一点法采血2次,比稳态一点法准确性好,此方法先拟定患者初始剂量及给药间期(τ),第1次给药后经过τ后采血并测浓度1次(C_1),经过第2个剂量τ后采血测浓度(C_2)。公式为:

$$C_2-C_1=C_1\times e^{-K\tau}$$

$$D(adj)=Vd\times e^{-K\tau}/C_1$$

式中K为消除速率常数。

治疗药物监测中注意事项：

1. 必须结合临床情况拟定个体化给药方案，不能仅根据血药浓度的高低调整剂量，如结合患者的疾病诊断、肝肾功能等资料、是否联合用药，取血时间以及过去史等综合分析，制订合理的给药方案。

2. 必须掌握好取血标本时间，随意采血不仅毫无临床意义且可导致错误结论。对连续给药者一般应在达稳态浓度时取血，否则所得结果较实际为低。但在给予患者首剂负荷量时，可较早达稳态浓度。如药物半衰期长（如＞24小时），为避免毒性反应的发生，亦可在达稳态浓度之前先测定血药浓度，此后继续进行监测。口服或肌注给药时的峰浓度，取血时间可在给药后约0.5～1小时；静脉给药后瞬时的血药浓度并不能反映药理作用的浓度，仅在0.5～1小时后，体内达到平衡时取血，测定结果方具有临床意义。谷浓度的取血时间均在下一次给药前。

3. 某些药物血清蛋白结合率高，在一些疾病状态下，如尿毒症、肝硬化、严重烧伤、妊娠期时，由于血浆蛋白降低，药物呈结合状态者减少，游离部分增多，后者具药理作用，如显著增高亦可致毒性反应发生。在血药浓度测定时为总含量（结合与游离之和），遇有上述病情时，需考虑游离血药浓度的影响，在调整给药方案时综合考虑。

【治疗药物监测方法简介】

用于治疗药物监测的方法必须具有灵敏度高、特异性强和快速的特点，以适应及时更改给药方案的要求。目前常用分析方法包括四类：①光谱分析法：其包括比色法、紫外分光光度法、原子吸收分光光度法和荧光法；②免疫分析法：其包括放射免疫法、酶免疫法和荧光免疫法；③色谱分析法：其包括高效液相色谱法、气相色谱法和液质联用仪；④微生物测定法：仅适用于抗菌药物血药浓度的测定。这些方法各有优缺点。应根据所测药物的特殊性选择相应的分析方法。如对某些药物进行TDM时，除检测其血样中原型药物外，尚需同时检测具药理活性的代谢产物。因此，宜选择可对血样中进行多组分检测并且灵敏度和特异性高的液质联用仪分析方法。

参考文献

1. 汪复，张婴元. 实用抗感染治疗学. 北京：人民卫生出版社，2012.

2. 邵志高. 治疗药物监测和给药方案设计. 南京：东南大学出版社，2010.

3. Vázquez M, Fagiolino P, Boronat A, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in severe sepsis and septic shock. Int J Clin Pharmacol Ther, 2008, 46(3): 140-145.

4. Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, et al. Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics, Principles of Therapeutic Drug Montioring. A Wolters Kluwer Company, 2006, 839-846.

5. Gross AS. Best practice in therapeutic drug monitoring. Br Clin Pharmacol, 1998, 46: 95-99.

6. Finch R, Greenwood D, Norrby SR, et al. Antibiotic and Chemotherapy, Anti-infective agents and their use in therapy. 8th ed. UK: Churchill Livingstone, 2003.

7. Gilbert DN, Moelering RC, Sande MA. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. USA: Antimicrobial Therapy Inc, 2011.

第四章　药物不良反应及上市后监测

王大猷　汪复

人类在使用药物治疗疾病的同时，也有出现不良反应的风险，这些反应经常被误认为潜在疾病的体征或症状。当诊疗过程中患者出现不明原因的症状或体征时，临床医师应考虑药物不良反应的可能性。

在医疗机构药品的处方、信息传递、药品调配、病房护士执行医嘱的过程中，也可能因为人为的错误而出现药源性损害。解决这一问题应主要着眼于管理体系的改进。

【相关定义】

药物不良反应（adverse drug reactions, ADRs）：世界卫生组织定义为"因预防、诊断和治疗疾病或修复生理功能，人在使用药物正常剂量的情况下出现的有害且非故意导致

的反应”。这一定义范围较窄，仅限定于药物本身性质所致的有害反应。国际上部分国家和地区对这一定义有异议，但大部分国家目前仍沿用这一传统的定义。

不良事件(adverse event，AE)：“患者或临床试验受试者接受医疗用品后出现的任何不利的医学事件，该事件并非一定与使用该医疗用品有因果关系。”这一定义主要在临床试验或其他探索药物或医疗器械的安全性的研究中使用，涵盖了在试验中受试者所有经历的不利的医学事件。

药物不良事件(adverse drug event，ADE)：“与药物相关的医学干预导致的伤害。”这一定义常在涉及用药安全问题时使用。ADE可按是否可防范而区分。ADE是医疗机构监测患者安全和提高医疗质量时使用的一个指标。在药物使用恰当，测定药物本身属性带来的风险时，ADRs的定义更为合适。

药物治疗错误(medication error，ME)：“在药品为医务人员、患者或消费者支配时，任何可以防范的可能引起或导致不恰当地应用药物或伤害患者的事件。”此类事件可能与职业活动、医疗产品、程序和制度相关，如：处方、处方传递、产品标签、包装以及药品的命名、调剂、配方、流通、管理、教育、监测和使用。ME不一定造成伤害，引起伤害的只是ME的小部分，引起伤害的ME也属ADE的范畴，属于可防范的ADE。

【流行病学】

ADRs的发生率和严重程度因患者的特点(如，年龄、性别、种族、现有的疾病、遗传、饮食及地理的因素)而异和因使用的药物(如，药物的类型、用药途径、疗程、剂量和生物利用度)而异。阿司匹林及非甾体抗炎药、镇痛药、地高辛、抗凝药、利尿药、抗微生物药、糖皮质激素、抗肿瘤药、降糖药等使用广泛的药物发现ADRs的报道数目较多。中草药和非处方药也同样会发生严重不良反应。如：关木通等含马兜铃酸成分的一些中草药可引起间质性肾纤维化，苯丙醇胺可引起脑卒中，且都有致死病例。

由于许多ADRs病例尚未被认识或未被报告，ADRs的真实发生率难以测量。ADR发生率的统计也可因统计时应用的定义(包括纳入的反应的轻重程度、因果概率的级别)的不同而不同。国内至今尚无确切的ADRs在中国人口中总体发生率的调查研究。国外有一些大型研究提示门诊患者的发生率约为20%(在同时应用15种以上药品的患者人群中更高)，在住院患者中是2%～7%，应用4种以上药品者则以指数方式升高。美国一项对32年来在美国完成的39项随机研究的荟萃分析表明：住院患者后果严重的ADRs的发生率为6.7%，致死ADRs发生率为0.32%。估计ADRs居美国主要死因的第4或第6位。

国外对ME和不依从用药引起的死亡也有统计。美国曾估计1993年约有7000人因ME致死，且这一数字在逐年上升。如果患者遵医嘱用药，能避免至少23%的入住护理院、10%的入住医院及许多不必要的门诊就诊、诊断试验及治疗。规范药品治疗的方法有助于使复杂的问题条理化，从而明显提高患者的治疗效果。

【分类】

1977年，Rawlins和Thompson从临床角度将ADRs划分为A型和B型，这一分类虽然多年来仍在沿用，但由于在逻辑上并不严密，目前已有修正。

A型不良反应主要指药物和(或)代谢物的药理作用的外延或增强所致的反应，一般在体内药物作用位点的浓度达到正常治疗水平以上时发生，可能发生于给药剂量对于患者个体过大时，也可能发生于药物处置受累时(药动学原因)。药物靶器官对于所给药物浓度过于敏感时也可发生此类反应(药效学原因)。药物本身治疗浓度范围狭窄或者受体特异性差以及受体在体内分布广时，也容易出现A型反应。

A型反应通常随着药物在体内的蓄积逐渐显露，且通常可以预测，因此在许多情况下可以防范。

B型不良反应一般属宿主(患者)依赖性，即与患者的基因的特殊性相关，与药物的药理性质没有明显的相关性，在药物剂量极低的情况下也可出现，较难预防，患者一般有过暴露史。B型不良反应往往突然发生，发病快，甚至致死。

1992年Grahame-Smith和Aronson将ADRs的分类扩展到C型和D型。C型(chronic)反应指药物长期的作用，包括适应性的改变(如药物耐受性)、撤药作用(也称反跳作用)。D型(delay)反应则指滞后的反应，包括致癌作用或与生殖相关的作用。这一以发生时间和机制的特点的扩展分类强调了以往未被充分重视的ADRs。

【机制及病因】

发生ADRs既有药物方面的因素，又有患者本身的因素以及环境的因素。各种因素往往互相渗透(图6-4-1)。

(一)药理学或药剂学的原因　治疗指数低(治疗剂量与中毒剂量接近)的药物容易引发ADRs，如抗凝药、降糖药、某些降血压药、许多细胞毒性药、皮质激素、非甾体抗炎药(NSAIDs)和地高辛。

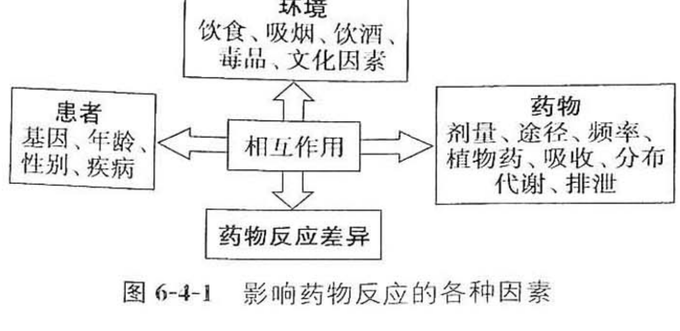


图6-4-1　影响药物反应的各种因素

对乙酰氨基酚氧化代谢后的一种代谢物 N-acetyl-p-benzoquinoneimine，在正常情况下与肝脏的还原型谷胱甘肽(GSH)结合而被迅速解毒。如果产生的毒性代谢物过多，超出了GSH的结合能力，过多的代谢物就直接与肝脏细胞的蛋白结合，造成肝细胞损害。同时使用苯巴比妥或苯妥英，由于增加了对乙酰氨基酚的代谢率，而使用酒精的患者由于耗竭GSH的贮存，都可增加肝脏坏死的风险。而含巯基的化合物(如N-乙酰半胱氨酸)可与该代谢物形成复合物，从而可降低该代谢物游离的数量，从而保护肝脏。

除上述药理学的因素外，ADRs的发生也受到药剂学的影响。有些治疗指数低的药物(如苯妥英和地高辛)由于制剂工艺变化，提高了生物利用度，可导致出现A型反应。制剂工艺还可能引起局部不良反应，国外20世纪80年代曾发生吲哚美辛的某种制剂引发小肠穿孔，20世纪90年代发生大剂量胰酶补充剂引发结肠狭窄。有些药品中表面活性剂、防腐剂、矫味剂、着色剂、赋形剂等辅料占了药品重量的90%，有的A型反应也与此类辅料的使用相关。

(二) 药物遗传学的原因　遗传因素是导致药物反应人群差异和个体差异的决定性因素，与其他影响药物反应的因素不同，遗传因素一般终生存在。

遗传性缺乏6-磷酸葡萄糖脱氢酶的个体不能耐受某些药物引起的氧化应激，导致溶血(参见本书第二十篇 第二章 第八节 红细胞酶缺陷所致的溶血性贫血)。能引起这一临床症状的药物有：阿司匹林、呋喃妥因、伯氨喹、丙磺舒、奎尼丁、奎宁、磺胺类、砜类和维生素K。

高铁血红蛋白还原酶的缺乏可导致血红蛋白失去维持铁的能力，处于亚铁状态，在使用亚硝酸盐、磺胺类和砜类药物后可引起高铁血红蛋白血症(参见本书第二十篇 第二章 第九节 血红蛋白病)。

遗传突变也可引起药物药动学和药效学的变化，主要原因是编码药物代谢酶、受体和药物转运蛋白等的基因的遗传多态性。药物反应的变化往往是由多个不同基因编码的蛋白在药物处置、药物靶位等多方面相互作用产生的综合结果。假如药物的效应取决于两个不同的多态性基因，其中一个编码药物代谢酶，不同基因型的产物代谢药物的能力不同，从而使个体间的血药浓度存在差异。而另一编码药物作用的靶位受体，不同基因型的受体敏感性也不尽相同，即使是同一药物浓度下，个体反应也存在差异。因此，仅仅是两种基因不同的基因型组合便可导致药物反应很大的差异。

(三) 药物处置的原因　药物处置包括药物的吸收、代谢、分布和排泄。许多药物反应的强弱与作用位点的药物量相关，而作用位点的药物量又与药物的血浆浓度相关，而后者又与患者机体对该药的处置相关。药物处置除了下述的疾病和遗传变异的影响之外，也与药物相互作用、个体生活方式的生物学差异和环境因素相关。

1. 各种疾病

(1) 肾病：正常情况下成人的肾小球滤过率(GFR)约为120ml/min，肾功能衰竭时，GFR急剧下降。此时以肾小球滤过为重要排泄途径的药物如地高辛、氨基苷类抗生素、锂、卡托普利、保钾利尿药等，如不相应减少剂量就可能在体内蓄积，导致发生A型不良反应。

(2) 肝病：虽然皮肤、肠道、肺、肾和白细胞也有一定药物代谢能力，但以肝脏代谢最为重要。

分子量大的药物，如利福平、夫西地酸等，通过结合反应可在胆汁中排泌。梗阻性黄疸时肠、肝循环受到损害，此类药物就可在胆汁中积聚。

肝病对Ⅰ相反应比对Ⅱ相反应的影响更大，对于正常情况下通过肝脏代谢的药物(高清除率的化合物)的影响尤为明显。肝病时，不仅肝脏的代谢减少，而且由于门静脉高压，进入肝内的血流减少，导致通过肝脏首过代谢的药物也减少。

此外，严重肝脏疾病时，由于肝脏摄取抑制神经功能的物质的能力下降，可引发脑病。急性或慢性肝病时，依赖于维生素K的凝血因子生成减少，造成出血风险增加，加上在肝病时华法林清除率降低，更可引起出血的风险增加。

(3) 心脏衰竭：心力衰竭时，心排血量减少，肝血流量相应减少，导致药物(如利多卡因)清除量的减少。此外，左心室衰竭引起的右心衰竭(双心室或充血性心衰)可导致静脉压力升高，肝脏充血增加、肝功能紊乱，发展至严重的黄疸。

(4) 感染：出现炎症时，CYP1A2底物(氯氮平、咖啡因、茶碱、他克林、某些三环类抗抑郁药、佐米曲坦等)的血浆浓度可发生变化。呼吸道感染，如肺炎时也有类似情况出现。其机制可能是细胞因子(如：白介素-6)抑制了CYP1A2的活性。动物实验提示血流感染或内毒素引起炎症后，各种CYP450酶的活性都降低。也有认为由于急性期蛋白质反应物α-酸性蛋白结合的增加，导致CYP1A2底物浓度的增加和分布容积的降低。

N-乙酰转移酶(NAT)的活性除了受遗传的影响外，还受到肝病和AIDS的影响。AIDS患者慢乙酰化表型更为多见，发生变态皮肤反应的几率也更高。另外，HIV患者使用的多种药物可抑制NAT的活性，也可能导致慢乙酰化的表型。

2. 遗传变异　遗传多态性可能改变处置药物的蛋白的功能，从而影响在药物作用靶位的药物或其活性代谢物的浓度。例如，遗传多态性导致代谢酶活性降低时，药物的血浆浓度可能升高，其代谢物的血浆浓度则可降低。如果仅药物本身有药理学活性，药效学及其他影响因素未变的情况下该基因的多态性将增强药物的效应，包括药物不良反应。如果仅代谢物有药理学活性，则该基因多态性将降低药物的效应。

(1) 药物转运蛋白：在药物或其代谢物的细胞摄取或

外流的过程中有重要的调节作用。P-糖蛋白(P-glycoprotein,P-gp)是主要的药物转运蛋白。编码P-gp的多药耐药基因具有多态性,发生突变时可引起地高辛血药浓度明显变化。有机阴离子转运多肽(OATP)1B1基因的变化可减少肝对许多他汀类药物的摄取,从而增加他汀类药物引起肌病的风险。

(2) 血浆药物结合蛋白:有遗传多态性特征,因而可改变药物的血浆蛋白结合率,影响游离药物的浓度、药物分布以及作用的时间和强度。α-酸性蛋白(orosomucoid,ORM)能与许多药物,特别是碱性药物结合,分别由ORM1和ORM2两个基因位点编码。人群中ORM1位点的多态性,使得一些药物与不同基因个体的血浆蛋白结合率有差异。

(3) 药物代谢酶:大多数均有临床意义的遗传多态性,可引起药物的药理学作用增强或延长以及增加药物相互作用,继而引发或加重ADRs。

6

(4) 氧化酶的多态性:在细胞色素P450超家族(CYPs)中,CYP2D6和CYP2C19等在人群中的活性呈多态性分布。已发现了4种类型的药物代谢酶,即:"弱代谢者"、"中间代谢者"、"强代谢者"、"超强代谢者"。"弱代谢者"可使血药浓度升高而出现毒性。

表6-4-1为一些CYPs多态性的例子及其与严重药物不良反应的相关性。

表6-4-1　CYPs多态性的例子及其与严重药物不良反应的相关性

多态性	潜在的严重药物不良反应
CYP2C9 PM	巴比妥类中毒;地西泮过度镇静
CYP2C19 PM	苯妥英中毒;华法林或类似抗凝药物过度抗凝;甲苯磺丁脲或格列吡嗪引起出血或低血糖
CYP2D6 PM	抗心律失常药引起心律失常或心律失常加重和其他毒性作用;三环类抗抑郁药在PM中引起QT间期延长/尖端扭转形;经典的抗精神病药物在PM中引起锥体外系症状
CYP2D6UM	可待因在UM中可出现阿片中毒

注:PM:弱代谢者;UM:超强代谢者

(5) N-乙酰转移酶多态性:乙酰化是许多药物在体内灭活的重要代谢途径。一些药物的乙酰化由N-乙酰转移酶(NAT_2)介导。乙酰化的速度受基因控制而表现为快型和慢型两种。慢乙酰化者使药物在体内被乙酰化的速度减慢,代谢减慢。例如在长期服用异烟肼的慢型乙酰化者中,约23%患者患维生素B_6缺乏导致的多发性外周神经炎,而快乙酰化者中的发生率仅3%。慢乙酰化者使用异烟肼由于抑制了苯妥英的代谢而更易发生苯妥英中毒,也更易发生红斑狼疮样综合征,而在快乙酰化者中极为罕见。

(6) 巯嘌呤甲基转移酶多态性:巯嘌呤甲基转移酶(TPMT)是负责巯嘌呤代谢的3种主要酶之一,将活性代谢物6-巯基嘌呤转换成6-甲基巯基嘌呤。TPMT的活性取决于高酶活性(TPMT H)和低酶活性(TPMT L)上的等位基因多态性。在使用巯嘌呤类药物前进行TPMT分型,可以避免在高危患者中出现严重的ADRs。

(四) 药物靶位的原因　药物与受体结合的能力既受到外界因素的影响,也受控于细胞内的调节机制。各组织的受体密度及其激发反应的机制各不相同。疾病与遗传突变能影响受体的数量、结合亲和力、离子通道、受体敏感性和(或)后效应机制。

(五) 免疫学原因

1. 变态反应　即通常所称的超敏反应(hypersensitivity reaction)。大多数药物都是低分子量(＜1000D)的小分子,并不是免疫原。但有的药物在代谢过程中产生代谢物与组织的大分子(如蛋白或DNA)结合后生成的复合物,可直接或是通过激活免疫过程而引起变态反应。

Ⅰ型超敏反应:为速发型反应,人体内脏的肥大细胞以及嗜碱细胞都具有与免疫球蛋白(IgE)Fc片段高度亲和力的受体。当两个IgE分子在细胞壁上结合,组胺、白三烯、前列腺素、血小板激活因子、嗜酸细胞趋化因子等药理学活性物质就从细胞中释放,产生荨麻疹、喘鸣、脸红、鼻涕等症状,有时还出现低血压。严重者可引起全身过敏样反应,出现支气管痉挛、循环抑制甚至死亡。

Ⅱ型超敏反应:即抗体介导的细胞毒性反应。抗原与细胞膜(通常是红细胞或血小板)的表面结合后,循环免疫球蛋白(IgG、IgM或IGA)与该抗原反应,激活了细胞毒细胞和补体,造成靶细胞溶解。甲基多巴引起的溶血性贫血和奎宁、奎尼丁引起的血小板减少,均为这一机制。

Ⅲ型超敏反应:抗原-抗体复合物沉积于湍流和滤过的部位(如肾脏的肾小球),激活补体,多核白细胞释放溶酶体而造成血管损害。此类反应除了引起血清病样反应和肾炎外,还可引起发热、荨麻疹、淋巴结病、关节炎、脑炎、系统性红斑狼疮等。

Ⅳ型超敏反应:即迟发型(细胞介导的)免疫反应。药物作为半抗原与组织的大分子复合,形成抗原,激发特异性的辅助T淋巴细胞,导致细胞因子释放以及其他细胞(尤其是单核细胞)在局部的积累。通常在用药后数天引起肉芽肿、水肿和广泛的皮疹。局部使用的药物可与皮肤的巯基或氨基相互作用,并与致敏淋巴细胞发生反应,引起接触性皮炎。

2. 假性变态反应　该类反应与变态性的超敏反应尤其是Ⅰ型超敏反应相似,又常被称为类过敏样(anaphylactoid)反应。可以在首次暴露于药物(特别是神经肌肉阻断药或放射对比剂)时发生。有些个体易发生此类反应,如哮喘尤其是有鼻息肉的患者。

【危险因素】

(一) 年龄因素　新生儿与老年人较易发生ADRs。

1. 新生儿　即使是健康的足月新生儿，由于涉及药动学的功能尚未成熟，易于发生 ADRs。早产儿更易发生。

新生儿体脂较少体液较多可改变脂溶性或水溶性药物的分布容积。新生儿血浆蛋白和 α-1-酸糖蛋白（AAG）的浓度低，可导致血浆蛋白结合亲和力的降低和与游离脂肪酸和胆红素的竞争结合的增加。这些都可导致药物半衰期的延长。

新生儿肝脏酶系并未发育完全，药物在肝脏的代谢因此可能降低，所以也易出现相关的不良反应。氯霉素所致的"灰婴"综合征就是一例。Ⅱ相最常见的反应是葡醛酸结合反应，使大多数药物更易溶解，易于通过肾脏排泄。新生儿葡醛酸转化较慢，因而有时会导致严重不良反应。

新生儿的 GFR 约为正常成人值的 40%。这就使地高辛和庆大霉素等药物的排泄延迟。婴儿也由于 GFR 下降，经肾消除的药物或其代谢物的排泄变慢，血浆半衰期延长，易发生 A 型反应。

新生儿，特别是早产儿，血脑屏障尚未发育完全，对于阿片类、锂等精神活性药物特别敏感。

2. 老年人　ADRs 在老年人中发生率可能更高，程度也更严重。

年龄因素可分类为：①基本的（生理）年龄因素；②次要的（病理）年龄因素；③第三位的（心理）年龄因素。基本的因素包括随着年龄的增高，代谢过程减慢，脑重量、神经元密度、脑血流量均下降，自身调节能力降低，血脑屏障穿过能力增加。次要的因素包括老年人更倾向于患多种疾病。第三位因素包括心理应激对活动、营养以及其他自我处理方面的作用。所有这三种年龄因素都会影响药物反应。使用作用于中枢神经系统（CNS）的药物后发生 ADRs 的风险与生理年龄相关。人体对应激反应能力（贮备能力）的降低导致维持内环境稳定能力的降低，老年人使用影响平衡（如 CNS 镇静药）、调节体温（如酚噻嗪类）、肠与膀胱功能（如抗胆碱药）和血压（如血管扩张剂）的药物均可在正常成人剂量时引起不良反应。

随着年龄的增高，药动学和药效学都会出现相应变化。血浆白蛋白随着年龄增高而降低，药物进入体内后与血浆蛋白结合减少，游离药物浓度增加，使药效增强。随着年龄增长，肝脏体积缩小和肝血流量的减少，肝脏通过 CYPs 代谢的能力可降低 30%以上。于是，通过这一体系代谢的药物半衰期延长，在老年人的体内浓度会更高，出现 A 型不良反应的可能性也更大。随着年龄增长，GFR 下降，主要经肾消除的药物或其代谢物的排泄变慢，血浆半衰期延长，也易发生 A 型反应。

（二）性别因素　女性比男性更易发生 ADRs。可能是药动学的因素（女性一般体重较轻、器官较小、体脂比例高、GFR 较低、胃运动较慢）和性激素的影响。女性普萘洛尔血浆浓度可高出男性 2 倍。雄激素与雌激素对 QT 间期均有影响，而女性更易出现尖端扭转型室速。

（三）环境因素

1. 吸烟　吸烟诱导 CYP1A2，亦即吸烟者比不吸烟者的 CYP1A2 底物的血浆浓度低。导致这一作用的是焦油，因此在食用烤肉后也可见到这一作用。吸烟对葡醛化也有轻微的诱导作用。环境因素与遗传的因素既能产生协同作用也可引起拮抗作用。CYP1A2 的诱导性可能也存在基因多态性的因素。

服用主要由 CYP1A2 代谢的氯氮平、奥氮平、他克林或茶碱的患者如戒烟，可引起药物中毒，出现癫痫发作、极度镇静、心脏问题和精神问题。

2. 食物　葡萄柚汁与多种口服药物可发生相互作用，特别是与辛伐他汀、阿托伐他汀、洛伐他汀等 HMG-CoA 还原酶抑制剂，可导致横纹肌溶解等严重的不良反应。一些抗高血压药物如与葡萄柚汁同时服用，也有较高发生 ADRs 的风险，如葡萄柚汁与非洛地平或硝苯地平同用可导致血管过度扩张。主要的机制是葡萄柚中呋喃香豆素的成分抑制了小肠 CYP3A4 的代谢途径，以及黄酮类成分与 P-gp 以及吸收转运蛋白[如有机阴离子转运多肽（OATPs）]的相互作用。

（四）使用多种药物　药物相互作用是引起 ADRs 的重要原因。有人统计患者每次住院平均大约使用 10 种不同的药物。患者的病情越重，所给的药物越多，发生药物相互作用的概率也越高。住院患者所给药物＜6 种时，不良反应发生的概率约为 5%，但当＞15 种时，概率就会＞40%。

【诊断】

ADRs 相关的生化指标与许多原发性疾病可以很相似，特异性的组织学依据也很少。由于直接的证据难以获取，间接的证据对于发现 ADRs 就很重要。

1. 用药在前，反应出现在后是反应为药物引起的必需原因（necessary causes）。合理的间隔时间也应充分考虑，如：

（1）A 型反应通常是在药物蓄积的情况下发生，因此 ADRs 达到最严重的程度通常需要药物的 5 个半衰期。

（2）B 型反应通常是免疫性质的反应，所以有时有长达 5 天的潜伏期。大多数都在最初用药后的 12 周内发生。

药源性的粒细胞缺乏症可在最初用药后的 2 周或 2 周以上发生，因此可能在停药以后出现。药源性黄疸往往在药物（如阿莫西林/克拉维酸钾、氟氯西林）短期治疗后发生，症状出现时可能已经停药。有些 B 型反应（氟烷引起的黄疸）在再次使用时比前一次反应出现得更为迅速。

2. 药物减量或停用后反应好转，也可有助于评估因果关系。

3. 药物停用反应消散后，再次用药，反应再次发生。提示不用药反应就不会发生，因果关系的指征极强。但因伦理问题，一般不应进行这种再激发试验。

4. 不存在其他原因也是一项判别指标，但前提是积极地寻找有关信息而不是坐等着排除。没有发现也不等于不存在。

5. 符合生物学原理或有过类似的报道。

根据是否掌握这些间接的证据，可将 ADRs 的因果关系按概率大小判别为肯定（definite）、很可能（probable）、可能（possible）、不大可能（remote）等级别（表 6-4-2）。

表 6-4-2　ADRs 的因果关系等级判断指标

指　标	因果关系等级			
	肯定	很可能	可能	不大可能
用药与事件的发生有合理的时间关系	+	+	+	+
该药或同类药物发生过类似的反应	+	+	+	−
不存在其他可以引起该不良事件的因素	+	+	±	−
药物减量或停用后反应好转	+	+	±	±
再次用药，不良事件再次发生	+	?	?	?

【处理与预防】

A 型反应一般需要减量使用所涉及药物，如果反应严重，也可能需要停用。

对于 B 型反应，由于难以预测，往往很难避免。一旦发生，为尽可能减少损害，必须立即停用所疑药物。如不熟悉相关处理，可邀请专科会诊。有时必须给予支持治疗，特别是对过敏性反应和过敏样反应。有时可用皮质激素来抑制炎症或潜在的纤维化进展。

为避免药理效应叠加导致的 A 型 ADRs，应尽可能避免多药同用，避免药物相互作用。

开始时小剂量，逐渐增加剂量有助于避免不良反应。人体对药物的反应存在很大的变异。有的药物，如华法林和肝素的使用，必须根据患者的情况量身定做。

许多发生 B 型反应的患者之前使用同一药物或同类药物时曾经发生过反应。因此在患者的住院病历首页或门诊病历首页应清晰地记录曾引起不良反应的药物。我国许多医院建立了信息管理系统，应用电脑记录患者以往的 ADRs 发生情况，并在医师处方有关药物时作提示，可以有效地减少 B 型不良反应的发生。

监测血浆的药物浓度对于避免某些 ADRs 有一定价值。在缺乏药效学的测定手段时，血浆的药物浓度（即 TDM，治疗药物监测，参见本篇第三章）可作为有效性和安全性的标记。

【药物不良反应监测】

药物在获准上市时，仅在数量有限的受试者中进行过试验。受试者一般又经过挑选，疾病较单一，受试时间相对较短，一般也不涉及老年、妊娠、哺乳和儿童患者。于是在药物获准上市时还很难获知发生率低、潜伏期长、与其他因素相互作用引起以及仅在患者亚群中发生的不良反应。为了及时、有效控制药品风险，世界卫生组织（WHO）1968 年设立了国际药物监测合作项目，要求各参加国及时将收集到的个例安全性报告（individual case safety reports，ICSRs）汇总至 WHO 国际药物监测合作中心[乌普萨拉中心（Uppsala Monitoring Centre）]进行分析。我国在 1998 年 4 月正式成为该项目的成员国。至 2011 年年底，乌普萨拉监测中心数据库已积累了 700 万份报告，成员国已超过 140 个。历年来我国收集的报告数目不断上升，2011 年我国共收到药品不良反应/事件报告 852 799 份，每百万人口平均报告数为 637 份，在数目上已名列世界前茅。

该监测系统的基础是医务人员在临床发现了可疑的 ADRs 后，志愿向有关部门报告。其优点是：①覆盖了所有的药物、处方者、配方者和患者；②编织了一张最大可能的捕捉药物安全信号的网；③能持续不停地监测；④可以发现非预期的药品不良反应的信号，产生药物安全性问题的假设；⑤可从中发现一些药品生产缺陷、药物治疗错误（ME）等直接的人为错误导致的安全问题。

然而这样的以志愿报告方式（spontaneous reporting system，SRS）的监测未免存在诸多局限性：①很可能出现确认不足（未能认识到是药物引起）或者确认过度（错误地归因于药物）的问题；②对 ADRs 的认识易受外部的因素，比如医学刊物、“药品不良反应通报”、媒体对药物安全问题的讨论等因素的影响；③对 C 型反应无能为力，一般无法发现潜伏期长的不良反应；④对那些与常见疾病的症状相似的不良反应，产生信号的可能性很有限；⑤低报及报告有偏倚（报告者受利益倾向及各种管理因素的影响，有选择地报告）的可能；⑥不能进行量的测定（报告率不稳定，难于在药物之间进行比较）；⑦对用药人群的数量与特点无法准确估计；⑧各国乃至各区域在报告的组织、报告率、报告的完整性、报告人员的业务能力等各方面差异大；⑨各方应用的定义及诊断标准不一致，导致报告的价值下降。因此，目前已认识到志愿报告方式的监测只能产生安全问题的信号（某药品与某反应有联系），既不能对重点关注的具体药品与反应的联系进行信号提纯（signal refinement），更不能用来对高度怀疑的药品与反应的联系作信号评价（signal evaluation）。对以此方式得到的信号的解读，必须慎之又慎。

有鉴于此，近年各国都在发展新的监测方法，如进行定（哨）点（sentinel sites）监测、药物事件监测（drug event monitoring）以及登记（registries）等，通过事前设定的程序，寻

求更全面更完整地发现和确认药物安全性的问题。

其中定(哨)点监测可通过检查病史或通过与患者或与医务人员的接触来确保报告的数据的完整性与准确性，但也存在选择偏倚、定点单位患者数量少和需要一定的费用等问题。正在美国多家医疗机构中试点实施的基层定点(mini-sentinel)监测，是继 SRS 后药物监测的又一创新。在美国国会通过的 2007 年 FDA 修正案授权美国食品与药品管理局(FDA)创建一个上市后风险鉴别和分析的电子系统之后，2008 年 FDA 发布了基层定点监测的启动方案，在 31 个学术和私立机构和几百个科学家合作参与之下，创建了由多个医疗机构的分散型的数据库参建而成的网络。参建网络的各医疗机构(数据合作伙伴)根据基层定点监测中心的通知，应用统一的软件分析各自数据库的数据，在规定的时间内向网站返回结果，但保留对自己数据的管理。基层定点监测以定点医疗机构常规收集的电子医疗信息为基础，主要进行安全问题信号的提纯，包括快速、在第一时间应用标准化的方法与工具，评估积累的医疗产品的使用经验以及对收集的数据前瞻性连续性地监测。此外，基层定点监测还可应用于信号评价，评估医疗用品与不良反应的关联有否可能是因果性质，调查剂量-效应、疗程-效应以及风险在个体之间的变异等问题。药品监管部门还能通过基层定点监测，快速评估医疗用品安全监管的效应，评价新的黑框警告等新的管理活动对处方和健康结局的影响。

【总结】

药物治疗时，药物遗传学、药动学、药效学、病理生理、环境等诸多因素可引起 ADRs。一些药物(如：细胞毒性药、降压药、非甾体抗炎药、降糖药、口服抗凝药)在一些人群(如：虚弱的老人、心衰、肝肾疾病的患者)中使用时发生 ADRs 的风险较高。由于 ADRs 往往与疾病的症状相似且很少有与药物相关的特异性的直接证据，也很少有特异性和敏感性均佳的体外试验的方法，再激发试验也因为可能导致严重反应以及伦理上的原因而不能实施，因此，ADRs 的诊断不得不依靠间接的依据，根据用药和 ADRs 发生的时间顺序，或是对于剂量的改变或是停药的反应、排除其他原因以及有否生物学的合理性来做判断。

凭借基本的药理学原则和对药物和剂量的慎重选择，很多 ADRs 可以避免。当发生可疑的 ADRs 时，向管理部门报告有助于管理部门鉴别风险、交流药物收益/风险的信息，从而有助于保护其他人避免类似 ADRs 的发生。

参考文献

1. Evans BJ. Establishing clinical utility of pharmacogenetic tests in the post-FDAAA era. Clin Pharmacol Ther, 2010, 88: 749-751.

2. Zolk O, Fromm MF. Transporter-Mediated Drug Uptake and Efflux: Important Determinants of Adverse Drug Reactions. Clin Pharmacol Ther, 2011, 89: 798-805.

3. Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. Clin Pharmacol Ther, 2010, 87: 130-133.

4. Seden K, Dickinson L, Khoo S, et al. Grapefruit-drug interactions. Drugs, 2010, 70: 2373-2407.

5. Edwards IR. Considerations on causality in pharmacovigilance. Inter J Risk & Safety in Medicine, 2012, 24: 41-54.

6. Scott SA. Personalizing medicine with clinical pharmacogenetics. Genetics in Medicine, 2011, 13: 987-995.

7. Platt R, Carnahan RM, Brown JS, et al. The U. S. Food and Drug Administration's Mini-Sentinel program: status and direction. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2012, 21(S1): 1-8.

第七篇　循证医学概论

林果为　王小钦

第一章　循证医学的任务和发展简史

7

一、基本概念

循证医学(evidence-based medicine,简称EBM)系遵循证据的临床医学,自20世纪90年代以来获得了蓬勃的发展,现已在临床各领域得到广泛应用,对提高医疗质量、指导临床科研和教育及制订政府卫生决策都有重要意义,被誉为21世纪的临床医学。其核心思想是任何医疗干预都应建立在新近最佳科学研究结果的基础上,其目的是为了临床医疗决策的科学化。它将医师个人临床实践经验与科学的证据结合起来,使患者得到最佳的诊治。循证医学不同于以往的医学实践,它更强调利用发表的文献证据,并进行严格的评价(critical appraisal)和分级,以此为基础制订出具体的临床实践指南,并充分考虑患者的需求和意愿解决具体临床问题。但这绝非认为以前没有遵循证据,事实上循证医学的思想自古以来已逐渐形成,只是程度不同而已。

二、发展简史

循证医学的产生与随机对照试验的方法学发展有密切关系。20世纪上半期,人们往往将动物实验获得的结论直接应用于临床,以后发生了不少问题,逐渐认识到动物实验不能代替人体试验。1948年在英国医学研究会领导下开展了世界上第一个临床随机对照试验(randomized controlled trial,RCT)肯定了链霉素治疗肺结核的疗效,这是世界上首次进行规范的RCT,RCT的出现是临床医学研究史上的里程碑。目前大样本、多中心的RCT和过去分散的、个别的观察性研究和临床经验总结相比,大大提高了临床研究的真实性,已成为近代循证医学证据的主要来源。20世纪70年代,临床流行病学的发展建立了一整套严格评价医学文献的方法,在循证医学发展中起了重要作用,成为循证医学证据分级的基础。1976年美国心理学家Glass首次提出Meta分析的概念和统计学分析方法,1979年英国Archie Cochrane提出要将各领域的RCT通过Meta分析定量综合,成为系统综述(systematic review)应用于临床。1982年英国Chalmers提出了累计性Meta分析概念,将每一项新的RCT研究结果累加到现有该项干预措施的Meta分析中,成为系统综述基本方法,可为临床提供科学性强、可信度大、重复性好的干预措施,系统综述和Meta分析的建立被认为是临床医学研究史上又一个重要的里程碑。

20世纪80年代初,临床流行病学创始人之一David L. Sackett教授的工作对循证医学的发展起了重要的作用。1994年他在英国牛津大学创建了世界上第一个循证医学中心,并和加拿大McMaster大学循证医学工作组合作,于1992年起相继在JAMA等杂志上发表一系列"Users' guides to the medical literature",介绍了众多循证医学的概念,受到医学界的广泛关注。1997年Sackett教授出版了《Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM》,该书为实践循证医学建立了重要理论体系和方法学,很快传遍全球。该书已于2011年出版第4版。

为了生产、保存、传播和更新临床医学各领域防治效果的系统综述以满足临床实践的需要,于1992年首先在英国成立Cochrane中心,1993年成立国际Cochrane协作网。旨在收集全世界范围的RCT,并对其进行Meta分析,向全世界临床医师提供临床决策的最佳证据。1999年3月经国际Cochrane协作网正式批准注册,在原华西医科大学成立我国的Cochrane中心,成为世界上第13个Cochrane中心。

三、实践循证医学的步骤

实践循证医学的基本步骤主要包括以下 5 个方面：

1. 提出明确的临床问题　临床医师每天面对患者，在临床实践中一定会有很多临床问题，涉及您所经治患者的病因推论、诊断和治疗决策及预后的估计等。把问题提得越具体、越明确越好，将有利于进行文献的检索和收集，以获得临床问题明确的答案。构建一个具体的临床问题时可以采用国际上常用的 PICO 格式，即问题中要包括研究人群(population/participants)、需要研究的干预措施(intervention/exposure)、对照措施(comparator/control)、结局变量(outcome)，例如“应用抗血小板药与不用抗血小板药相比能改善急性缺血性脑卒中患者的临床预后吗?”

2. 系统检索相关文献，全面搜集证据　证据的来源多种多样，可通过教科书、专著、专业杂志上发表的原著和二次研究的结论及各种数据库(互联网在线数据库、公开发行的光盘、循证医学中心数据库等)。应采用多种渠道检索，避免遗漏，亦可请教专家。

3. 严格评价(critical appraisal)，并寻找当前最佳证据(current best evidence)　应对证据的真实性、可靠性、实用性进行全面严格的评价，对是否存在偏倚(bias)进行客观分析，并根据证据的质量和可靠程度进行分类分级。

4. 应用最佳证据，指导临床实践　经过严格评价获得真实、可靠并且有临床应用价值的最佳证据，还要根据临床具体情况和患者的具体条件，应用于临床，解决临床具体问题。

5. 循证实践后的后效评价　评价应用当前最佳证据指导解决临床具体问题的效果如何？若成功则可用于指导其他同类患者的治疗，若不成功则需要分析原因，并不断总结经验。

参考文献

1. 林果为，沈福民. 现代临床流行病学. 第 2 版. 上海：复旦大学出版社，2007.

2. 王吉耀. 循证医学与临床实践. 第 3 版. 北京：科学出版社，2012.

3. Straus SE, Glasziou P, Richardson WS, et al. Evidence-based medicine: How to practice & Teach it. 4th ed. London: Churchill Livingstone, 2011.

第二章　临床研究证据的来源和分级

一、临床研究证据的来源

按研究方法不同，临床研究证据(clinical research evidence)分成原始研究证据和二次研究证据。

(一) 原始研究证据　是指直接在患者中进行有关病因、预防、治疗和预后等试验研究所获得的第一手数据，进行统计学处理、分析、总结后得出的结论。主要的研究设计方案包括 RCT、队列研究、病例对照研究、横断面研究、病例分析和病例报道等。有对照组并且给予试验组患者人为设计干预措施的研究方法为实验性研究，没有给予人为设计干预措施的研究方法为观察性研究。如果同时确定暴露和结局即为横断面研究，例如心肌梗死的患者收入院时检测血清胆固醇的水平，研究胆固醇水平与心肌梗死的关系；从暴露开始随访其结局属于队列研究，例如从口服避孕药开始随访卵巢癌的发生为队列研究；如果从结局开始寻找暴露因素为病例-对照研究，例如从卵巢癌患者中调查过去的暴露因素，如是否应用过避孕药(图 7-2-1)。目前全世界约有 2 万余种生物医学期刊，每年发表 200 余万篇文章，其中大多数为基础研究的文章，可供临床医师实践循证医学提供科学证据的文章约有 10%。寻找原始文献最常用的数据库是 Medline，收录了 1966 年以来出版的 4000 余种杂志，其中 70%以上的记录来源于英文期刊，目前被 Medline 收录的中文期刊约 100 余种。Medline 有光盘形式，也可通过互联网查询，最常用的网址是：http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/。国内的文献检索以中国生物医学文献数据库(CBM)应用较广，收录了 1980 年以来 1000 多种中国生物医学杂志。当然 Medline 和 CBM 数据库也发表二次研究证据。

(二) 二次研究证据　是指尽可能收集某一问题的全部原始研究证据，进行严格评价、整合处理、分析总结后所获得的综合结论，是对多个原始研究证据再加工后得到的

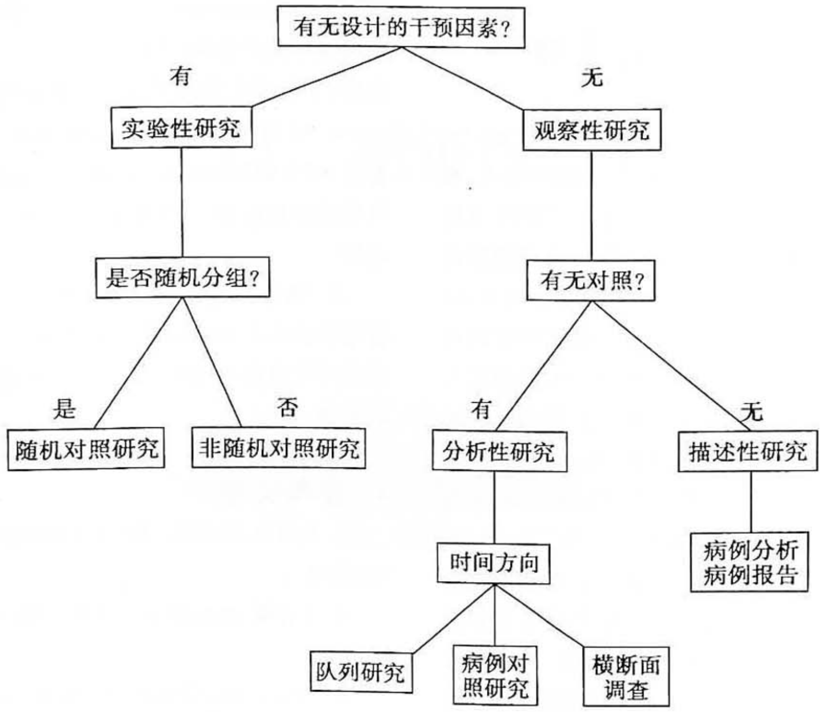


图 7-2-1 临床研究分类法则

更高层次的证据，这种文献结论比较可靠，经过临床流行病学严格评价，对某一问题的回答比较客观。而且节约临床医师的时间，使临床医师在较短的时间内能掌握和应用。系统综述、以循证医学为基础的临床实践指南、决策分析、临床证据汇编手册、卫生技术评估等都是二次研究证据的重要类型。

1. 系统综述和 Meta 分析 系统综述又称系统评价，其基本特点是以问题为基础，按照特定的病种和疗法，全面收集全世界所有已发表或未发表的临床随机对照研究结果，采用临床流行病学方法严格评价文献，筛选出符合质量标准的文献，进行定量合成即 Meta 分析，去粗取精，去伪存真，得出综合可靠的结论。同时，随着新的临床随机对照研究的出现及时进行更新，随时提供最新的知识和信息，作为重要的决策依据，以改进临床医疗实践和指导临床研究的方向，最有效地利用有限的卫生资源为人类健康服务。Cochrane 系统综述是目前国际上质量最高的系统综述，全文可以从 Cochrane 图书馆获得，摘要可以通过互联网获得（www. thecochranelibrary. com）。进行系统综述有七个步骤：①提出问题；②检索并收集所有涉及该问题的随机对照研究，确定纳入和排除标准；③对纳入研究的试验质量问题进行严格的评价；④对纳入的各试验进行资料提取；⑤统计学分析并形成结果；⑥结果的解释，并进行敏感性分析；⑦系统综述的结论和更新措施。Meta 分析（Meta-analysis）是指采用统计学方法，将多个独立的，针对同一临床问题，可以合成的临床随机对照研究综合起来进行定量分析。可以把多个小样本的 RCT 研究合并起来，回答单个研究尚不能回答的问题，在缺乏大样本 RCT 时，Meta 分析是回答某些特殊问题的最好来源。Meta 分析与大样本 RCT 是疗效评价的金标准。当然，Meta 分析并不仅仅局限于 RCT，其他研究如队列研究和病例对照研究也可以进行 Meta 分析，但证据的级别和结论的解释要慎重对待。

举一例说明如何解读 Meta 分析的森林图。Jantunen IT 等（Eur J Cancer 1997 年，33：66）进行了“5-HT_3 受体拮抗剂和传统止吐药预防化疗后急性呕吐疗效的随机对照研究的 Meta 分析”，该文为了比较新止吐药 5-HT_3 受体拮抗剂和传统止吐药在预防化疗后呕吐的疗效，进行了 Meta 分析。经过文献收集、评价等步骤，共收集到符合标准的 15 篇随机对照临床试验文献，共 2634 例病例。用 Meta 分析进行统计学处理后，应用优势比（odds ratio，OR）图显示了结果（图 7-2-2）。

图 7-2-2 左侧方框表示 15 个独立的研究结果，用 OR 和 95%CI 来表示，黑点“•”表示 OR 值，水平线“—”表示 95%CI，如表示 95%CI 的水平线横穿中间的垂直线（代表 OR=1），表明其研究结果尚不能得出肯定结论，即两组之间的差异无统计学意义。如表示 95%CI 的水平线落在方框左侧，即在 OR=0.1～1 的范围内，表明新止吐药 5-HT_3 受体拮抗剂优于传统止吐药，如水平线落于方框的右侧，表明传统止吐药优于 5-HT_3 受体拮抗剂。从单个研究结果来看，各个作者得出的结论不完全一致。

图 7-2-2 右侧方框表示逐个合并后的研究结果，属于累计 Meta 分析，每合并一个试验，都有一个新的 OR 值和 95%CI，随着试验的增加，样本量越来越大，当病例数大于 1000 例后，OR 值趋于稳定，约为 0.6，95%CI 始终位于方框左侧，表明 5-HT_3 受体拮抗剂优于传统止吐药。

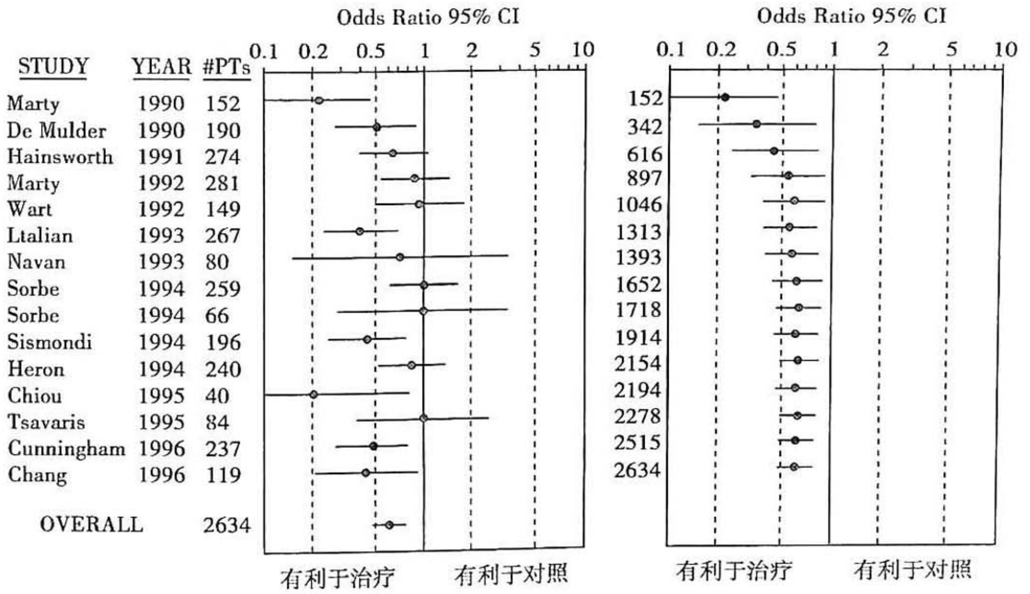


图 7-2-2 Meta 分析比较 5-HT_3 受体拮抗剂和传统止吐药预防化疗后呕吐的疗效

Meta 分析森林图直观明了，使临床医师很快了解研究结论。

目前，国外文献常常将系统综述与 Meta 分析交叉使用，当系统综述采用了定量合成方法对资料进行统计学处理，即称为 Meta 分析。因此，系统综述可以采用 Meta 分析(quantitative systematic review，定量系统综述)，也可不采用 Meta 分析(non-quantitative systematic review，定性系统综述)。所以，系统综述应理解为一种科学研究，所获得的研究成果应和原始研究享受同等地位，从这一点讲，称为系统评价更合理。累计 Meta 分析常可获得单个随机对照研究所不能获得的结论。追溯溶栓治疗心肌梗死有效的结论在 20 世纪 50 年代末已有随机对照研究证实，到 20 世纪 70 年代已有多项随机对照证实有效，然而由于当时无人对这些资料进行有关 Meta 分析和系统评价，溶栓疗法治疗急性心肌梗死未能在临床上推广。直到 20 世纪 80 年代后期两项大规模的临床试验报告有效后，溶栓治疗开始获得全世界学者的承认。事实上进行累计 Meta 分析，在 20 世纪 70 年代初累计到 10 个 RCT，总共纳入超过 2500 例患者，其 OR 的可信区间已不包括 1.0，显示出溶栓治疗降低急性心肌梗死病死率的结论，到 20 世纪 80 年代初，累计 27 个 RCT 纳入 6000 多例病例，OR 趋向固定，可信区间已很狭窄，即显示可信度已很高。因此如有人在 20 世纪 70 年代就进行 Meta 分析，则可以提前 10 年作出溶栓治疗有效结论，从而避免再进行大规模临床试验。

2. 以循证医学为基础的临床实践指南(evidence-based clinical practice guidelines)　是针对某一特定的临床问题，系统制订出的帮助临床医师作出恰当处理的指导性意见，其目的是为了提高医疗质量和控制医疗费用的不断上涨。实践指南往往由官方政府机构或学术组织(医学会等)出面组织制订而形成的医疗文件。制订实践指南是需要多学科参与，全面收集和评价证据，将证据分类分级并与临床具体实践相结合。实践指南和系统综述都需要以循证医学为基础，所不同的只是后者为研究性的，前者为临床应用性的，前者的制订要依靠后者为基础。自 1993 年起在 Index Medicus 可以用“实践指南”作为关键词检索到所需要的内容，目前在因特网上也可以查到，如从“http://www.guideline.gov/index/asp”就可以查到各个专业的临床实践指南。

临床实践指南的产生有重要意义：①可以提高医疗质量，因为指南中形成的诊断治疗决策都是以循证医学为基础，集中了新近最佳临床科学研究和专家意见，所以可以提高医疗机构的医疗质量，给予患者最佳的和最合理的治疗；②可以减少因不同医疗机构和不同临床医师间由于素质不同造成医疗水平的差异；③不少的实践指南都经过临床经济学成本-效果分析，所形成的诊断治疗意见成本-效果分析都是最好的，所以可以减少医疗费用；④实践指南集中了新近最佳临床科研结果，并且不断更新，因此也是继续教育和一本很好的教材；⑤实践指南还可以作为官方政府部门对医疗机构医疗质量检查的依据；⑥可作为医疗保险机构掌握医疗保险政策的凭据。

当前国际上经过专家严格筛选和评价的最新最佳证据主要有四大来源：①Cochrane 图书馆(Cochrane Library)(网址：http://www.cochrane.org)：Cochrane Library 是电子出版物，每年 4 期，可以提供系统综述的来源。②美国内科医师学院(American College of Physicians)组织了一个杂志俱乐部(Journal club)，即 ACPJC，从 1991 年起对国际上著名的 30 余家医学杂志发表的论著，由临床流行病学、临床有关学科及方法学专家进行系统分析与评价，对结论真实而有临床实用价值的文章，以结构摘要的形式二次出版，并附有专家评述，发表于 Annals of Internal Medicine，

网址是：http://www.acpjc.org。③《循证医学》杂志：由英国医学杂志和美国内科医师学院联合主办的《循证医学》杂志，也可获得临床医学研究的最佳证据，为二次发表的摘要文献加专家评述（网址：http://ebm.bmj.com）。建立在原华西医科大学的中国循证医学中心主办的《中国循证医学》杂志，已于2001年6月创刊，为我国临床医师提供最佳证据。④《临床证据》（Clinical Evidence）专集，这是由美国内科学会和英国医学杂志联合主编的最佳临床研究证据集，每年出两集的综合性资料，所收集的资料涉及临床各有关学科和重要疾病的研究成果，对实践循证医学有重要参考价值。

二、临床研究证据的分级

临床研究证据可根据其来源、科学性和可靠程度分为5个等级，其中以联合多项高质量的原始临床随机对照研究进行二次研究所获得证据（系统综述和Meta分析）为最高级（一级）证据。而基于专家意见或基于基础研究所获得的结论，级别最低，为第五级。临床研究证据根据推荐使用的级别分为4个级别，其中一级证据的推荐级别为A，二级、三级证据的推荐级别为B，四级证据的推荐级别为C，五级证据的推荐级别为D（表7-2-1）。表7-2-1的分级标准适用于治疗、预防及病因研究，预后及诊断研究可参考此标准分级，如预后研究中联合多项起始队列所做的同质性系统综述为Ⅰa级，随访率>80%的单项起始队列研究为Ⅰb级，回顾性队列所做系统综述为Ⅱa级等。如诊断研究中联合多项高质量的按临床流行病学方法进行诊断研究所做同质性系统综述为Ⅰa级，单项高质量按临床流行病学方法进行诊断研究的结论为Ⅰb级等。

表7-2-1　临床研究证据的分级

推荐级别	证据分级	证据来源（治疗、预防、病因研究）
A	Ⅰa	从多项RCTs所做同质性的系统综述
	Ⅰb	可信区间窄的单项随机对照试验
	Ⅰc	观察结果为“全或无”（即一种干预措施推行前某病的病死率为100%，推行后病死率小于100%；或推行前病死率大于0，推行后病死率降至0）
B	Ⅱa	从多项队列研究所做同质性系统综述
	Ⅱb	单项队列研究（包括质量较差的RCT，如随访率<80%）
	Ⅱc	结局研究
	Ⅲa	从多项病例-对照研究所做同质性系统综述
	Ⅲb	单项病例-对照研究
C	Ⅳ	系列病例分析（包括质量较差的队列和病例-对照研究）
D	Ⅴ	专家意见或基于生理、病理生理和基础研究的证据

2004年GRADE（Grades of Recommendation，Assessment，Development，and Evaluation）工作组在BMJ上发表了“Grading quality of evidence and strength of recommendations”，提出一个新的证据分级系统——GRADE证据分级系统（表7-2-2），近年来一些临床实践指南已经采用该系统进行证据的分级。和其他的证据质量分级系统一样，GRADE分级方法始于研究设计，一般来说，RCT的证据级别优于观察性研究。设计严谨的观察性研究提供的证据级别高于非对照病例研究。GRADE证据质量分级方法中，无严重缺陷的RCT成为高质量证据，无突出优势或有严重缺陷的观察性研究属于低质量证据。存在研究设计和实施的局限性、估计值不精确（可信区间太宽）、研究结果不一致、间接证据或发表偏倚都可能导致证据质量降级。极显著的疗效（例如OR>5）、存在剂量-效应关系、存在各种可能导致疗效显著性降低的偏倚时，可能提高证据质量（表7-2-3）。

表7-2-2　GRADE证据质量等级及定义

质量等级	定　义
高	未来研究几乎不可能改变现有疗效评价结果的可信度
中	未来研究可能对现有疗效评估有重要影响，可能改变评价结果的可信度
低	未来研究很有可能对现有疗效评估有重要影响，改变评估结果可信度的可能性较大
极低	任何疗效的评估都很不确定

表7-2-3　决定GRADE证据质量的因素

可能降低证据质量的因素：
- 研究的局限性
- 结果不一致
- 间接证据
- 精确度不够
- 发表偏倚

可能增加证据质量的因素：
- 效应值很大
- 存在可能导致疗效显著性降低的偏倚时
- 剂量-效应关系

参考文献

1. 王吉耀. 循证医学与临床实践. 第3版. 北京：科学出版社，2012.

2. Schulz KF，Grimes DA.《柳叶刀》临床研究基本概念. 王吉

耀,译.北京:人民卫生出版社,2010.

3. Jantunen IT, Kataja VV, Muhonen TT. An overview of randomized studies comparing 5-HT$_3$ receptor antagonists to conventional anti-emetics in the prophylaxis of acute chemotherapy-induced vomiting. Eur J Cancer, 1997, 33(1): 66-74.

4. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2004, 328: 1490-1494.

5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008, 336: 924-926.

第三章　循 证 诊 断

一、循证诊断的意义

所谓循证诊断(evidence-based diagnosis)是指临床上选用何种诊断试验,采用何种诊断标准用于您所经治的患者,都必须建立在当前最佳研究结果所获得的证据和最佳临床专业知识基础上,使您经治的患者获得最大的利益。循证诊断的产生一方面是由于生物医学,尤其是分子生物学的巨大发展,临床诊断项目成倍增长,临床医师必然面临如何选择最佳诊断项目,及时淘汰不好的项目。另一方面是在日益上涨的医疗费用中临床检验和影像学诊断的花费占相当比例,但和临床诊断效益的提高并不成比例。因而希望通过循证诊断来解决上述两个问题。

医学科学技术的迅猛发展,促使新的诊断项目不断更新陈旧的诊断项目,但相比之下有关诊断试验的研究和评价却非常落后,特别在方法学上远远落后于治疗性研究和病因学研究。诊断试验的研究与评价,在方法学上多数还停留于旧的方法,即一个新的诊断试验建立后,主要在"正常人"中建立该试验的正常参考值,然后在一定数量的典型病例中考核其临床诊断价值。临床流行病学发展起来的有关诊断试验研究和评价的方法学还没有在诊断试验的研究与评价中得到广泛采用。

在诊断试验真实性评价中,旧方法常过高估计诊断试验的敏感度与特异度,不能正确评价诊断试验确实的临床诊断与鉴别诊断的价值。造成新的诊断试验在刚开始应用于临床时,往往过于夸大其临床价值。随着临床上广泛应用,不断积累经验,发现有些新诊断试验并不理想。如癌胚抗原(CEA)开始用于临床时认为对结肠癌的诊断具有很高的价值,但以后发现其他恶性肿瘤也有这种抗原,非肿瘤的吸烟者中也有近20%阳性。中性粒细胞的四唑氮蓝试验(NBT)开始用于临床时,认为对鉴别细菌性败血症和非感染性疾病、病毒性疾病有很大临床价值,以后也逐渐发现该试验并不理想。这种诊断试验的临床价值在开始报道时被夸大的主要原因是研究方法落后,缺乏科学的评价方法。因此,要实施循证诊断首先必须改变当前旧的诊断试验研究和评价的方法,广泛推广临床流行病学建立起来的研究和评价方法,然后才能谈得上循证诊断。

二、循证诊断证据的来源和意义

循证诊断证据来源于原始文献中符合要求的有关诊断试验评价的文献以及系统评价或Meta分析中有关诊断试验的评价文献。诊断试验评价的内容包括:①诊断试验真实性评价;②诊断试验精确性评价;③诊断试验临床实用性评价。

(一)诊断试验真实性评价获得的证据　真实性又称准确度(accuracy)和效度(validity)。一般而言,真实性反映诊断试验实际测量结果与真值(true value)之间的符合程度,即反映客观事物的正确程度,这是诊断试验研究与评价的主要内容。诊断试验真实性评价的基本方法是将所考核的诊断试验结果与"真实"情况进行比较,真实情况由标准诊断方法来确定。所谓标准诊断方法或称参照标准(reference standard of diagnosis),也有称"金标准"("gold" standard),是指当前为临床医学界公认的诊断该病最可靠的诊断方法,应用标准诊断方法能比较正确地确诊该病。常用标准诊断方法有病理学诊断(活组织检查和尸体解剖)、外科手术发现、特殊影像诊断(如冠状动脉造影诊断冠心病),也可采用公认的综合临床诊断标准(如急性风湿热Jones标准、美国风湿协会系统性红斑狼疮诊断标准)或长期随访获得的肯定诊断。标准诊断方法的选择应结合临床

具体情况决定。例如肿瘤诊断应选用病理诊断；冠心病应选用冠状动脉造影显示主干狭窄程度≥75%；胆石症应以手术发现为标准；铁缺乏症应以骨髓铁染色可染铁消失为标准等。比较诊断试验的结果和标准诊断方法的结果应实施“独立”的“盲法”评价。所谓“独立”是指所有研究对象都要同步进行诊断试验和标准诊断方法的测定，不能根据诊断试验的结果有选择的采用标准诊断方法测定。所谓“盲法”是指诊断试验与标准诊断方法结果的解释相互不受影响。

诊断试验评价中，研究对象应能代表试验检查对象的总体。为此，病例组应当包括该病的各种临床类型：轻、中、重型；早、中、晚期；典型和不典型的；有和无并发症者；治疗过与未治疗过等。对照组应选择确实无该病的其他病例，且应包括易于与该病相混淆的其他疾病。研究对象应是同期进入研究的连续样本或按比例抽样的样本。

诊断试验真实性评价的研究设计大多采用横断面研究(cross-sectional study)方案，也有采用病例对照研究设计方案。可以列出四格表计算各项评价指标(表7-3-1)。除上述指标外，还可应用受试者工作特征曲线(receiver characteristic curve，简称ROC曲线)下的面积(area under the ROC curve，简称AUC^{ROC})来评价不同诊断试验真实性的差异。

表7-3-1　评价诊断试验的四格表

		标准诊断方法		合计
		病例组	对照组	
诊断性试验	+	真阳性 a	b 假阳性	a+b
	−	假阴性 c	d 真阴性	c+d
合计		a+c	b+d	N

注：a. 真阳性，为病例组内试验阳性的例数；b. 假阳性，为对照组内试验阳性的例数；c. 假阴性，为病例组内试验阴性的例数；d. 真阴性，为对照组内试验阴性的例数；N. a+b+c+d

各项评价指标的计算公式：

敏感度＝a/(a+c)

特异度＝d/(b+d)

准确度＝(a+d)/N

患病率＝(a+c)/N

阳性预测值＝a/(a+b)

阴性预测值＝d/(c+d)

阳性似然比＝[a/(a+c)]/[b/(b+d)]

阴性似然比＝[c/(a+c)]/[d/(b+d)]

1. 敏感度和特异度　敏感度(sensitivity)是指由标准诊断方法确诊的病例组中经诊断试验查出阳性人数的比例[a/(a+c)]，余下的即为假阴性患者。假阴性率又称漏诊率，敏感度和假阴性率互补，即敏感度＝1－假阴性率。特异度(specificity)是指由标准诊断方法确诊无病的对照组中经诊断试验检出阴性结果人数的比例[d/(b+d)]，余下的即为假阳性人数。假阳性率又称误诊率，特异度和假阳性率互补，即特异度＝1－假阳性率。当试验方法和阳性标准固定时，每个诊断试验的敏感度和特异度恒定。诊断试验的结果呈连续性数据时，区分正常或异常(即阴性或阳性)的临界点(cut off points)划在哪里，将会影响敏感度和特异度。理论上，敏感度与特异度不受患病率的影响，但在实际临床应用中，敏感度和特异度受疾病严重度的影响很大从而在高患病率的入院患者中敏感度也高，例如入院的系统性红斑狼疮患者病情较重，具有很高抗体滴定度，极易检出阳性者，敏感度几乎可达100%，而在出院的患者中病情较轻，敏感度亦较低。在正常人群中因假阳性人数少，特异度当然升高，但在不典型病例中，尤其有其他自身免疫病或系统性红斑狼疮的一级亲属，就可降低ANA诊断SLE的特异度。不论敏感度或特异度均不能提供试验阳性或阴性患病可能性的信息。

高敏感度的诊断试验适用于：①疾病严重但可治疗者，疾病的早期诊断将有益于患者，而疾病的漏诊可能造成严重后果；②为了排除某病的诊断，有几个诊断假设；③筛检患病率比较低的无症状患者，因此当试验结果呈阴性时高敏感度试验临床价值最大。

高特异度试验适用于：①凡假阳性结果会导致患者精神和肉体上严重危害时，如诊断癌症，准备实施放化疗；②要肯定某病的诊断，高特异度试验阳性结果的临床价值最大。

2. 预测值(predictive value，PV)　是根据诊断试验的结果来估计患病可能性大小的指标。阳性预测值(positive predictive value，PV+)是指试验阳性结果中真正患病的比例[a/(a+b)]，阴性预测值(negative predictive value，PV－)是指试验阴性结果中真正未患病的比例[d/(c+d)]。预测值的高低并不完全取决于试验本身，在很大程度上取决于患病率的高低[(a+c)/(a+b+c+d)]。一般来说，越是灵敏的试验，阴性预测值越高，反之特异性越高的试验，阳性预测值越高，但患病率对预测值的影响要比敏感度和特异度更为重要。当敏感度和特异度不变时，阳性预测值随患病率的上升而上升，阴性预测值随患病率的上升而下降(表7-3-2)。

表7-3-2　不同人群前列腺癌的患病率与前列腺特异性抗原测定的预测值

对象	患病率(1/10万)	阳性预测值(%)
一般人群(男性)	3.50	0.02
高龄无症状男性	500.00	3.40
有可疑症状者(如前列腺结节)	50 000.00	87.50

从表7-3-2可以看出在前列腺癌患病率水平不同的人

群中，应用前列腺特异性抗原（PSA）筛查前列腺癌，其阳性预测值有很大的不同。在一般健康男性中PSA阳性预测值为0.02%，即在每5000个筛查阳性者中最终仅可能有一人被确诊为癌症；在高龄无症状男性中PSA阳性预测值为3.40%，即大约在每33个筛查阳性者中有一人可能被确诊为癌症；在有可疑症状者（如有前列腺结节）中，PSA阳性预测值高达87.50%。总之，由于受患病率的影响，即使试验的特异度很高，当用于患病率很低的人群时，仍会出现大量假阳性病例。同样，一种敏感度非常高的试验，当用于患病率很高的人群，仍会出现大量假阴性病例。因此，在引用文献报道时，应注意该项研究的患病率是否与你自己所在医院情况相同，一项在三级医院阳性预测值很高的试验，在一级医院应用可能就很低。

3. 似然比　诊断试验的测定值常是连续数据，在患病人群和"正常"人群中分布常互相重叠，不同试验临界值具有不同敏感度和特异度，敏感度升高，特异度下降，特异度升高，敏感度下降。因此，评价诊断试验时仅仅描述试验的一对或几对敏感度和特异度远不能反映诊断试验的全貌。似然比（likelihood ratio，LR）也是反映诊断试验真实性的一种指标，是可以同时反映敏感度和特异度的复合指标，即诊断试验的结果在患者中出现的概率与非患者中出现的概率之比。避免了将试验结果简单地划分为正常和异常的弊病，可计算所有试验测定数值的LR，从而全面反映诊断试验的诊断价值。似然比比敏感度、特异度更稳定，更不受患病率的影响。注意它是比而不是率，应用时要换算。

似然比的含义是试验结果使验前概率提高或降低了多少，根据试验前患者的患病率（验前概率）和做了该项试验后得出的似然比，应用下述公式可以得出验后概率。概率必须先转换成比数（odds）后才能与似然比相乘。

验前比（pre-test odds）＝验前概率/（1－验前概率）

验后比（post-test odds）＝验前比×似然比

验后概率（post-test probability）＝验后比/（1＋验后比）

用多个试验计算疾病概率时，如两个试验是互相独立的，可以用以下公式加以综合：

$$验前比\times LR_1\times LR_2=验后比$$

当试验结果只有阴性和阳性两种结果时，似然比分为阳性似然比和阴性似然比：

阳性似然比＝敏感度/（1－特异度）

阴性似然比＝（1－敏感度）/特异度

将连续变量的似然比划分为不同区间进行计算，就可以将二者加以比较，获得更多信息。各区间似然比的计算公式为：

LR＝病例组试验结果在该区间的概率/无病组试验结果在该区间的概率

如前所述，诊断试验的似然比有许多优点。临床上如果事先测出一些诊断试验的似然比，将验前概率换算成验前比，与似然比相乘，获得验后比，再换算成验后概率，就可用于疾病的诊断。我们可以从文献中找出某一症状、体征或实验室检查、影像学检查的似然比，估计患者的验前概率，应用公式及似然比算出第一个诊断试验的验后概率。第一个诊断试验的验后概率又成为做下一项诊断试验的验前概率，再进行重复上述计算，最终可获得最后的验后概率。例如某患者45岁，间歇性胸痛来就诊，需要鉴别冠心病、食管或上消化道疾病、情绪紧张引起的胸痛。根据文献复习了解45岁女性冠心病患病率为1%，计算验前比为：

验前比＝验前概率/（1－验前概率）＝0.01/（1－0.01）＝0.01

如果患者的症状为典型的心绞痛（LR ≈100），可计算验后比和验后概率：

验后比＝验前比×似然比＝0.01×100＝1

验后概率＝验后比/（1＋验后比）＝1/（1＋1）＝50%

说明当患者提供了典型的心绞痛病史后，患冠心病的概率从1%升高到50%。患者又做了心电图运动试验，发现ST段压低2.2mm（LR＝11）。

验前比＝验前概率/（1－验前概率）＝0.5/（1－0.5）＝1

验后比＝验前比×似然比＝1×11＝11

验后概率＝验后比/（1＋验后比）＝11/（1＋11）＝91%

做了运动试验后，患者患冠心病的可能性为91%。

似然比为1，表示验前与验后概率相同，说明没有必要做此试验。似然比＞1表示在做试验后，患该病的可能性增大。似然比越大，患该病的可能性越大。反之，似然比小于1，表示患病的可能性小，似然比越小，患病可能性越小。除运用公式计算外，还可利用似然比应用图（图7-3-1），将直尺的一端放在验前概率，让直尺通过该试验的似然比所在点，直尺另一端所指的就是验后概率，此方法方便易行，有利于临床应用。我们在临床实践中获得了粗略的原则：①似然比＞10或＜0.1，使验前概率到验后概率发生决定性变化，基本上可确定或排除诊断；②似然比5～10或0.1～0.2，使验前概率向验后概率发生中等度变化；③似然比2～5或0.2～0.5，使患病率发生较小程度的变化；④似然比1～2或0.5～1，使患病率基本上不发生变化。

4. 准确度和尤登指数　准确度又称真实度（accuracy），也有称总符合率或粗一致性（crude agreement rate），表示观察值与标准值或真实值符合的程度。作为诊断试验的评价指标，它是真阳性与真阴性之和与受检总人数的百分率[（a＋d）/（a＋b＋c＋d）]。准确度高，真实性好。尤登指数（Youden index），又称准确指数（YI），是敏感度与特异度综合起来的评价指标。尤登指数（YI）＝敏感度＋特异度－1＝1－误诊率－漏诊率。尤登指数值于0～1

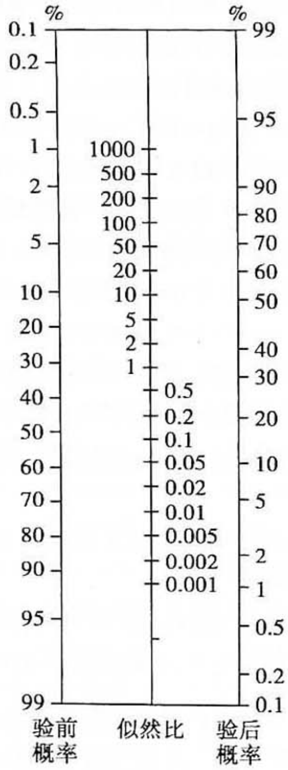


图 7-3-1　似然比应用

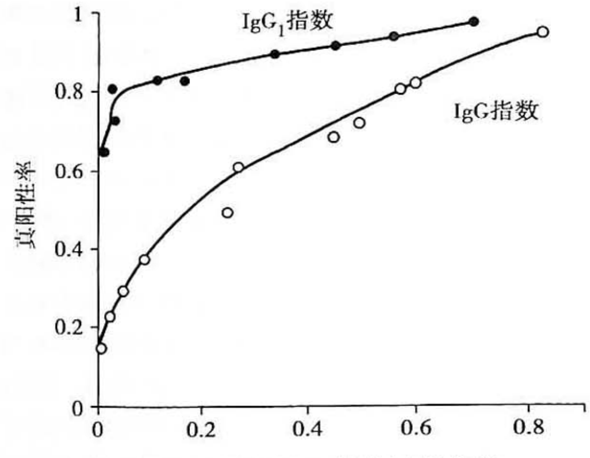


图 7-3-2　IgG 和 IgG_1 指数诊断多发性硬化的 ROC 曲线

之间变动，其值越大，诊断试验的真实性越好。

5. 受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)　简称 ROC 曲线，是用真阳性率(敏感度)为纵坐标，假阳性率(1－特异度)为横坐标作图所得出的曲线(图 7-3-2)，可表示敏感度和特异度的相互关系。ROC 曲线常被用来决定最佳临界点，如患病率接近 50% 左右时，最接近左上角那一点，可定为最佳临界点，其假阳性和假阴性之和最少。如患病率极低或甚高，其最佳临界点可不在最接近左上角那一点。仅靠一、二次试验不可能找到一个敏感度和特异度皆好的临界点。ROC 曲线也可用来比较两种和两种以上诊断试验的诊断价值，从而帮助临床医师对诊断试验作出最佳选择。图 7-3-2 示应用 ROC 曲线比较 IgG_1 指数和 IgG 指数诊断多发性硬化，显然 IgG_1 指数优于 IgG 指数。IgG_1 指数具有极高的特异度(>95%)和较高的敏感度(80%)。可通过肉眼观察两种不同诊断试验的 ROC 曲线，也可通过计算 ROC 曲线下的面积(area under the ROC curve，简称 AUC^{ROC})来比较诊断试验的诊断效率。AUC^{ROC} 越大，越接近 1.0，诊断的真实度越高，AUC^{ROC} 越接近 0.5，则诊断的真实度越差。

(二) 诊断试验精确性评价所获得的证据　诊断试验的精确性(precision)，又称可靠性或信度(reliability)，也有称可重复性(repeatability)，是指诊断试验在完全相同的条件下，进行重复操作获得相同结果的稳定程度(stability)或一致性(consistency)。在研究中所有测量几乎都存在测量变异(measurement variation)，可来自观察者间的变异、观察者的自身变异、测量仪器、试剂的变异及研究对象的生物学变异(个体内及个体间)等，这些变异可同时存在。诊断试验精确性的评价主要就是评价测量变异的大小。一般计量资料用标准差及变异系数来表示，变异系数(CV)系用标准差除以均数所获得的百分数。计数资料用观察符合率与卡帕(kappa)值表示。观察符合率又称观察一致率，指两名观察者对同一事物的观察结果一致的百分率，或指同一观察者对同一事物的两次观察结果一致的百分率，前者称观察者间观察符合率，后者称观察者内观察符合率。kappa 值是判断不同观察者间，校正机遇一致率后观察一致率指标，是实际符合率与最大可能符合率之比。实际符合率为观察符合率减机遇符合率之差；机遇符合率是由机遇所致的符合率；最大可能符合率＝1－机遇符合率。观察符合率与 kappa 值的计算方法可参考相关统计书。应用 kappa 值判断观察者间或观察者内的符合程度，Fleiss 提出三级划分：0.75～1.00 为符合性很好；0.4～0.74 为一般符合；0.01～0.39 为符合性差。

(三) 诊断试验临床实用性评价所获得的证据　诊断试验临床实用性评价包括诊断效果和成本效益的评价。诊断效果的评价需要回答下述 4 个问题：

(1) 该诊断试验是否能鉴别具有目标疾病的人群和正常人群？回答该问题只需在具有目标疾病的人群和正常人群之间测定该诊断试验，获得均值和范围，如两组均值比较具有显著性，且两组测定范围没有或很少重叠，就认为该诊断试验具有鉴别有目标疾病人群和正常人群的能力。

(2) 该诊断试验结果呈阳性，有目标疾病的概率有多少？要回答该问题，首先要制订该诊断试验阳性或阴性的临界点，按临床流行病学方法对诊断试验进行评价。

(3) 在疑似具有目标疾病的病例中，该诊断试验能否鉴别有该病或无该病？研究对象应包括不同层次医疗单位中发现的疑似病例，如基层医疗机构疑似该病与医学中心的疑似病例，因为患病率或验前概率在基层医疗机构和医学中心有很大不同。

(4) 具有目标疾病的病例应用与不应用该诊断试验其结局有何不同？是否采用该诊断试验以后可以获得进一步治疗，从而使预后有很大改观？

其实，有关诊断试验临床诊断效果的评价，前三个问题仍涉及诊断试验本身真实性的评价，只有第 4 个问题才涉及诊断效益，回答第 4 个问题要进行前瞻性研究，将具有目标疾病的研究对象随机分为两组，一组采用该诊断试验，另一组不采用该诊断试验，然后两组病例进行长期随访，观察预后的改变。有关诊断试验成本效益的分析需要进行成本-效果分析(cost-effectiveness analysis)研究。

参考文献

1. 林果为. 诊断性研究证据的应用//李幼平. 循证医学. 北京：高等教育出版社，2003.

2. Dan Mayer. Essential Evidence-Based Medicine. UK，Cambridge：Cambridge University Press，2004.

第四章　循 证 治 疗

7

一、循证治疗的意义

所谓循证治疗(evidence-based treatment)是指临床上选用何种治疗方法治疗您所经治的患者，都必须建立在当前最佳研究结果所获得的证据和最佳临床专业知识基础上，使您经治的患者获得最大的利益。

疾病诊断确立后，临床医师关心的是：①有否最佳治疗方法？有否新疗法？②新药或新疗法是否确实有效？是否比传统治疗或老药的效果好？③新药或新疗法是否安全？是否利大于弊？有何不良反应？④新药或新疗法的远期疗效怎样？能否改善患者的生命质量？⑤新药或新疗法患者经济上可以承担吗？要回答这些问题以便作出治疗决策。按照以往的医学实践模式，临床医师会根据自己的个人经验、参阅有关原始文献依据病理生理原理以及阅读教科书、请教专家获得知识，然后作出治疗决策。但文献资料可能带有不同程度的偏倚，如果没有文献评价的过程，应用质量不高的研究获得的结论，就会导致临床医师作出错误决策。这就是传统的经验医学解决临床问题的缺陷。循证医学要求针对上述问题，广泛全面检索文献，特别是有系统评价的二次研究结论包括系统综述和 Meta 分析以及以循证医学为基础的临床实践指南，经过严格的评价，对结论的真实性、精确性和实用性有了客观的了解，然后结合患者具体情况以及患者的意见作出治疗决策，循证治疗还要求分析和总结该患者治疗后的经验，这就是循证治疗的全过程。

循证治疗较循证诊断发展要快，因为从方法学上，随机对照临床试验，以及以 RCT 为基础的系统综述和 Meta 分析发展已非常成熟，从文献上已很容易找到这方面资料，为实践循证治疗打下了良好基础。以循证医学为基础的临床实践指南从数量上已达数千份以上，其中多数是治疗建议，同时国外制订的实践指南都非常具体，深受国内临床医师欢迎。

二、提高临床治疗研究证据质量的方法

实践循证治疗关键是提高临床治疗研究证据的质量，要提高质量关键是做好下述三方面的工作。

1. **是否实施真正的随机化及随机化隐藏？**　治疗效果的研究方法最常用的是临床试验(clinical trials)，它是一种前瞻性的实验性研究(experimental studies)，或称为干预试验(intervention studies)。临床试验依据对照组设置方法不同，分为以下数种设计方案：①随机对照试验(randomized controlled trials，RCT)：试验组和对照组的分组是采用真正随机化分配方法，RCT 设计还可依据是否施行盲法(blinding)分为单盲试验、双盲试验和开放试验(open 或 open label)，后者不施行盲法。随机对照双盲试验(randomized，controlled，blinded trials)被认为是最佳标准的临床试验，是疗效评价的金标准。也可以以一个家庭、一对夫妇、一个班级、一个乡镇等作为随机对照试验的一个研究对象单位，将其随机分配入试验组或对照组进行研究，这就是组群随机对照试验(cluster randomized controlled trial)。②交叉试验(cross-over design，COD)：是 RCT 的一种特殊

类型，合格的研究对象先随机化分配成A组和B组，第一阶段A组为试验组，B组为对照组，到第二阶段两组交替，B组为试验组，A组为对照组，第一阶段与第二阶段之间安排一个洗脱期，目的是让体内药物完全排泄掉，效应完全消失，然后才进行第二阶段试验，COD不仅有组间对照，并且有自身对照。③自身前后对照试验（before-after study）：实质上是自身对照试验，不分组，第一阶段为试验阶段，第二阶段为对照阶段，两个阶段之间也需设置洗脱期。那种不按上述设计，将药物治疗前后进行比较是不能算作自身对照的，只能作无对照处理。④非随机同期对照试验（non-randomized concurrent control studies）和历史性对照试验（historical control studies）：系试验组和对照组并非由随机化方法决定，而是依据不同地点（不同医院）不同时间选择对照组，这种对照组选择常存在偏倚，两组基线状况（base line）往往不一致，从而影响研究结果的真实性。⑤序贯试验（sequential trials）：事先不规定样本含量，每试验一对受试者即进行分析，待可下结论时立即停止试验，因此是“最省样本试验”，但只能用于单指标的试验，目前已很少应用。但在药物临床试验中，为了节约样本量和方便进行期中分析，经常采用成组序贯设计。成组序贯设计要求将整个试验划分成几个连贯的时间段，每个时间段称为一组，每组内均有2n个受试者进入试验，每一批受试对象研究后，及时对主要指标（包括有效性和安全性）进行分析，一旦可以作出结论（无论是有显著性还是无显著性）即停止研究。因此既可避免盲目加大样本而造成浪费，又不至于因样本过小而得不到应有的结论。成组序贯设计常用于大型的、观察期较长的或事先不能确定样本含量的临床研究。

随机对照试验的优点有：①是一种实验性研究、前瞻性研究，是检验一种假设最有力的方法；②试验采用随机化分组，使试验组与对照组之间均衡可比，排除了许多非研究因素的混杂偏倚；③有严格的诊断、纳入和排除标准，入选对象均质性好，观察指标和判断标准统一，在很大程度上减少了偏倚的发生，双盲法的应用大大减少了测量性偏倚。总之，由于研究者可以根据研究目的控制整个试验过程，从而保证了研究质量，提高了研究结果真实性。随机对照试验的缺点有：①试验是在具有高度选择的病例中进行，删除了那些不典型病例、有加杂症的患者、预后差的患者及有禁忌证的患者，因此试验内部真实性是好的，但研究结果的外推受到限制；②样本有限，不能检出低概率不良反应，且观察期限短，不能检出远期不良反应；③常单药试验，不能反映临床上常多药联合应用带来的问题。大样本，多中心的随机对照试验也仅能部分解决上述存在的问题。近年来有专家提出加强真实世界研究（real world study），加强实用性RCT（pragmatic RCT）研究，即放宽入选标准，注重比较结果研究（comparative effectiveness study），可以获得较好的外部真实性。但是，比较而言，RCT的优越性远远超过它的缺点，对提高临床治疗研究水平具有无法估量的作用。

提高随机对照研究质量的关键措施是实现真正随机化（randomization）及随机化隐藏（randomization concealment）。真正随机化是针对目前文献上冠以“随机化”，但非真正随机化而言。真正随机化系采用标准方法随机化分组，使研究对象都有同等的机会被分配到试验组或对照组，使两组除研究因素外，其他非研究因素分布一致，即两组基线状况一致，具有可比性。做到真正随机化，要求作者务必注明随机化分组的方法：简单随机化、区组随机化或分层随机化，大样本的RCT简单随机化就可以做到上述要求，但小样本的RCT只有采用分层随机化始能符合上述要求。并且随机化分组后务必进行重要影响疗效的因素在试验组和对照组间分布是否均衡，要进行统计学均衡性检验。随机化隐藏即研究者只按随机化设计的顺序号纳入患者，使医师不知道进入试验的下一个患者会被分配入治疗组还是对照组，通常采用密封随机化编码抽签分组或采用密封随机化分组的信封来完成，其目的是为了防止临床医师和患者因主观要求更改分组而造成的选择性偏倚。在进行双盲试验（即患者和临床医师均不知道接受的治疗方案是治疗组或对照组）研究中不存在随机化隐藏问题，而在开放研究或单盲试验中，实现随机化隐藏就显得非常重要。

2. 处理失访和额外治疗对结果的影响是采用意向治疗分析或按实际治疗方案分析？　失访是临床试验中经常存在的现象，其原因多种多样，可以患者中途拒绝治疗，患者不愿继续随访，患者由于搬迁离开原地址、治疗不良反应，在随访观察期间因其他原因死亡等。如失访率超过20%，则研究结果不可信。如何处理失访和额外治疗的资料，有两种方法：①意向治疗（intention-to-treat，ITT）分析，均按原先随机化分组规定的治疗方案分析治疗效果。ITT分析可以防止预后较差的患者在最后分析中被剔除，可以保留随机化分配的优点，即两组可比性，使结论更可靠。②按实际治疗方案（per protocol，PP）分析，即确定最终资料分析的病例只限定于那些完全遵循医嘱的对象，因此在PP分析时需剔除失访者的资料，计算人数仅为随访完整的患者。两者的不同是在计算疗效时ITT分析包括了所有入选的病例，而PP分析仅为剔除了失访者后完成治疗的病例。PP分析由于剔除了不依从试验而没有完成试验的病例，可能会过高地估计治疗效果，因为不依从者常因药物不良反应或治疗效果较差而离开试验。

3. 衡量疗效的指标及终点的选择是否恰当？　衡量疗效的指标除采用传统的有效率、治愈率外，还应采用危险度的评估指标。表7-4-1比较全面地评估了IFN-α治疗非霍奇金淋巴瘤的临床试验结果。

表 7-4-1 IFN-α治疗非霍奇金淋巴瘤的临床试验结果

	5年死亡病例数			危险度(Risk)	相对危险度(RR)	相对危险度减少(RRR)	绝对危险度减少(ARR)	需要治疗患者数(NNT)
	死亡	未死亡	合计					
干扰素组	51	73	124	0.41	0.68	0.32	0.19	6
对照组	73	49	122	0.60				

对应用危险度评估治疗效果的意义讨论如下：

(1) 危险度(risk)：给定的结果事件的发生概率。事件的危险度(概率)=发生事件的人数/(发生事件的人数+未发生事件的人数)。表 7-4-1 表示 IFN-α 治疗非霍奇金淋巴瘤临床试验疗效的大小，表中对照组 5 年病死率为 73/122=0.60，IFN-α 组为 0.41。

(2) 相对危险度(relative risk，RR)：对两组患者进行比较，结果事件发生的相对概率，RR=(治疗组发生不良事件的人数/治疗组总人数)/(对照组发生不良事件的人数/对照组总人数)。表 7-4-1 中 5 年病死率的相对危险度为(51/124)/(73/122)=0.68。不良结果事件的 RR 小于 1，说明治疗能使不良结果事件的危险度降低；如 RR 大于 1，则反而增加不良结果事件的危险度。

(3) 相对危险度的减少(relative risk reduction，RRR)：与对照组相比，治疗组不良结果事件减少的相对百分比。RRR 与 RR 互补，即 RRR=1－RR。本例中，RRR 为 0.32，意即治疗组病死率比对照组减少 32%。相对危险度减少率一般须达 25%以上才有意义。但必须注意 RRR 是两个率比较的一种相对百分比值，不同事件发生率也许 RRR 相似，但意义却不相同，因此需要同时应用 ARR 及 NNT 才能正确评价。有时危险度下降绝对数很少，RRR 看上去却很大。

(4) 绝对危险度的减少(absolute risk reduction，ARR)：治疗组和对照组不良结果事件危险度的绝对差别，通常用百分比来表示。本例中，ARR=0.60－0.41=0.19，即 IFN-α 治疗使病死率减少 19%。ARR 越大，临床意义自然会越大。

(5) 为预防一次不良结果事件所需治疗的患者数(number needed to treat in order to prevent one event，NNT)：是 ARR 的倒数。计算方法：NNT=1/ARR，进位至更大的整数。本例中，NNT=1/0.19=6，说明用 IFN-α 治疗 6 例淋巴瘤，可以减少 1 例死亡。NNT 越小，说明治疗越有效。我们可以选择 NNT 较小的治疗方法，但不能只凭 NNT 就决定是否给予患者治疗。如果治疗便宜、简便可行、安全，即使 NNT 高达 400 也应该给予治疗以挽救一个生命。如果治疗昂贵、危险，即使 NNT 为 40，也要慎重考虑是否给予治疗。NNT 适用于评价和比较病情相同，并取得相同治疗结果的各种治疗方法。NNT 是一种点估计，因此需要计算 NNT 95%可信区间。

应用上述多种指标，就可以全面评价治疗结果的临床意义。评价治疗效果时，除考虑疗效评价指标是否全面外，尚需考虑治疗效果评价的终点选择是否恰当。治疗效果的结局有终点结局和替代结局(即中间指标)，都必须选择恰当。如观察抗血吸虫药物的疗效，如仅观察近期大便孵化毛蚴阴转，可能只是药物对雌虫排卵的暂时抑制，并未达到杀虫的目的。应要求至少观察 6 个月以上持续粪检孵化阴性，才算达到杀虫的目的。

参考文献

1. 林果为，沈福民. 现代临床流行病学. 第 2 版. 上海：复旦大学出版社，2007.

2. 李幼平. 循证医学. 北京：高等教育出版社，2003.

3. Schulz KF，Grimes DA.《柳叶刀》临床研究基本概念. 王吉耀，译. 北京：人民卫生出版社，2010.

7

第五章　临床研究证据的严格评价

一、严格评价是循证医学的基本技能

严格评价(critical appraisal)是指运用临床流行病学和循证医学的原则和标准，全面、客观地评价临床研究证据的真实性、精确性和实用性。严格评价的内容包括选题、设计、研究对象的选择、分组的方法、对照的选择、观察指标的测量、统计分析方法、结果的解释、抽样误差和偏倚的控制以及结论和结论外推的客观性等。加拿大 McMaster 大学的临床流行病学家自 1981 年连续发表了有关诊断、治疗、病因与预后的评价原则和评价标准，至今尚有实用意义。在此基础上，以 Sackett DL 教授为首的循证医学工作组从 1992 年至 2002 年在 JAMA 杂志上又连续发表了 26 种研究证据的评价原则。进一步和完善发展了上述原则和标准，对实践循证医学具有重要的价值。

严格评价是实践循证医学的基本技能，由于不少发表的文章在设计上存在一定问题，因此实践循证医学使用这些证据，必须经过严格评价才能应用。进行系统综述研究或制订临床实践指南的过程，务必对收集的证据进行严格评价后才能对文献资料进行综合。严格评价又是医学杂志编辑和审稿人的基本技能，对提高杂志编辑质量和审稿质量具有重要意义。

二、诊断研究证据的评价原则

1. 所研究的诊断试验是否与标准诊断方法(金标准)进行了独立的盲法对比　诊断试验诊断价值的真实性只有与标准诊断方法(金标准)进行对比研究才能弄清楚。所谓“独立”指所有研究对象都要同步进行诊断试验和标准诊断方法的测定，所谓“盲法”指诊断试验与标准诊断方法结果的解释相互不受影响。否则易造成工作偏倚(workup bias)，其产生原因是诊断试验阳性和阴性患者，接受金标准试验的机会不同所造成。例如，评价心电图运动试验诊断冠心病的价值，采用冠状动脉造影主干狭窄≥75%作为诊断冠心病的金标准，考虑到冠状动脉造影检查的创伤性和患者的依从性，凡心电图运动试验阳性，都被送去做冠状动脉造影，而心电图运动试验阴性者只抽出 1/10 病例去做冠状动脉造影，这样就造成了工作偏倚，其结果是夸大了心电图运动试验诊断冠心病的敏感度。选择标准诊断方法不妥当会造成参考试验偏倚(references test bias)。例如评价 B 超对胆石症的诊断价值采用口服胆囊造影作为诊断胆石症的金标准，发现其中有少数患者 B 超呈阳性结果，口服胆囊造影阴性，而手术探查证实有胆石症，因此采用口服胆囊造影作为金标准来评价 B 超诊断胆石症的诊断价值，势必造成敏感度与特异度的评价结果不正确。

2. 研究对象的选择是否能代表该试验临床应用的目标人群　诊断试验研究中研究对象的选择应能代表该试验临床应用时检查对象的总体，为此，病例组应包括该病各种临床类型：轻、中、重型；早、中、晚期；典型和不典型；有和无并发症者；治疗过和未治疗过等。对照组应选择确实无该病的其他病例，且应包括易与该病相混淆的其他疾病。研究对象应是同期进入研究的连续样本或按比例抽样的样本。诊断试验真正的诊断价值只有在其研究对象的来源与日常临床医疗实践十分相似的研究中才会得到确立。当研究对象的临床情况和该试验应用的目标人群显著不同时，就可能产生病谱偏倚(spectrum bias)。预先筛选过的研究对象其诊断试验的评价更易获得高敏感度的假象。例如，评价肾动脉造影对年轻人不明原因高血压的诊断价值，如研究对象选自三级医院高血压专科门诊，则肾动脉造影的诊断价值很高，大约可查出 1/10 肾动脉狭窄患者。但将研究对象放在初级医疗单位，选择同样的高血压患者，其诊断价值就不高，因为在这类患者中查出肾动脉狭窄者寥寥无几，这是因为在三级医院中由于经过初筛和转诊，集中了大量肾动脉狭窄者。疾病的严重度也会影响诊断试验的评价，Fletcher RH 曾在直肠结肠癌患者中评价癌胚抗原(CEA)的诊断价值，将患者按临床早晚分期分层分析，发现 CEA 对直肠结肠癌临床 4 期(转移癌)患者的敏感度和特异度最高，对于临床 1 期(局限癌)患者的敏感度和特异度最低。因此，应当在不同临床亚组中进行分层分析，才能确实评价其诊断价值的真实性。由于验前概率的差异可以直接影响诊断试验预测值的评价，因此要求作者应当详细

介绍病例组和对照组的来源，以及研究的地点，以利读者判断和应用。

3. 是否报告了敏感度、特异度、预测值、似然比以及ROC曲线下面积等有关诊断试验真实性评价的指标　循证诊断有关试验真实性评价需要借助于上述指标，有关上述指标的临床意义详见本篇　第三章　循证诊断。敏感度和特异度作为评价诊断试验真实性指标，只能用于将结果划分正常和异常（阳性或阴性），因此丢失了许多重要临床信息，并且对每一个临界点需要重新计算敏感度和特异度。阳性预测值在很大程度上受患病率的影响。ROC曲线下面积只能用于不同诊断试验之间的比较。从临床实施循证诊断而言，以似然比的应用价值更高。可以将连续变量的似然比划分不同区间进行计算，就可获得更多的信息。根据疾病的验前概率，做了该项试验得出的似然比，就可计算出验后概率，根据验前概率到验后概率的变化程度，就可以判断做了该项试验后对该病的诊断可以确定或排除，或者只有中度可能还需进一步做其他试验才能明确。如是后一种结论，则第一个诊断试验的验后概率又成为下一项诊断试验的验前概率，根据下一项诊断试验的似然比，可以重复进行上述运算，得出最后的验后概率。这里验前概率是指患者在做该项诊断试验前患该病的概率，即患病率，验前概率的估计可以根据临床医师的经验或根据流行病学或他人报告的资料确定。

4. 是否做了诊断试验的精确性或重复性的评价　是否报道了测量变异的大小？对诊断试验的严格评价，除上述真实性评价外，尚应对诊断试验的精确性进行评价。诊断试验精确性或重复性，是指诊断试验在完全相同条件下，进行重复操作获得相同结果的稳定程度。在实验条件完全相同的情况下，仍可能存在测量变异。其产生原因有：①观察者之间的变异；②观察者自身的变异；③测量仪器的变异；④试剂的批间差异；⑤操作技术的熟练程度等。为便于读者判断和应用，要求作者应详细介绍诊断试验具体操作方法，控制测量变异方法包括仪器和试剂的质控，实验方法的标准化，盲法观察试验结果等。测量变异的大小一般计量资料用标准差及变异系数来表示，试验结果的变异系数越小（一般应小于5%），试验的重复性越好。计数资料用观察符合率与卡帕（kappa）值表示，kappa值为越大越好（0.75～1.00为符合很好）。

5. 诊断试验正常参考值的确定是否合理　制订正常参考值，首先必须保证研究对象的同质性，即排除了影响研究指标的疾病和有关因素的同质人群，研究样本能代表总体，并且有足够样本量，一般要求样本含量达到100人以上，否则难以做到年龄、性别等分布特征的表达，同时必须严格控制测量误差。正常参考值有单侧和双侧之分，所谓单侧是指大于或小于某一界限为异常；双侧是指大于或小于上下限值均为异常。同时必须注意95%、90%或80%可信区间。正常参考值的确定方法有：①统计方法，若测定值的频数分布符合或基本符合正态分布，则95%正常参考值范围为$\chi \pm \mu_{\alpha} S$（双侧取μ_{α}值，单侧取$\mu_{2\alpha}$值）；若频数分布呈明显偏态分布，则可用百分位数确定95%正常参考值范围：$P_{\alpha/2} \sim P_{1-\alpha/2}$（双侧），单侧为$0 \sim P_{1-\alpha}$或$> P_{\alpha}$。②危险度决定法（临床界限），在足够样本量的前瞻性队列研究基础上来确定参考值范围。③应用ROC曲线制订正常参考值，采用ROC曲线上的最佳临界值作为区分正常、异常的界限，其假阳性和假阴性之和最少。

6. 如果是联合诊断试验，除了测定联合敏感度和联合特异度外，是否对每一个单项诊断试验测量了敏感度和特异度　由于同时具有很高敏感度和特异度的诊断试验不多，因此需要采用联合试验方法提高敏感度与特异度，从而来提高诊断效率。联合试验有两种：平行（并联）试验和系列（串联）试验；前者系几个试验中只要有一个试验阳性，即认为有患病的证据；后者系依次相继的试验，要所有试验皆阳性才能作出诊断。因此平行试验较单项试验提高了敏感度和阴性预测值，但降低了特异度和阳性预测值；系列试验较单项试验提高了特异度和阳性预测值，但降低了敏感度与阴性预测值。因此对联合诊断试验的真实性进行评价时，除计算联合敏感度和联合特异度外，尚须对联合试验中单项诊断试验进行全面评价，才能准确判断联合试验的真实性。并且一项诊断试验是不能全面反映疾病的全貌，很多情况下只能反映疾病某一方面，不同的试验在反映疾病方面均有所不同，即诊断价值有所不同。因此如不对每项诊断试验进行评价就不会了解联合诊断试验中各项试验在诊断效率中所起作用，也就不能全面认识联合试验的诊断效率。

7. 对诊断试验的临床实用价值是否作了评价　诊断试验是否有助于临床医师作出诊断和治疗决策？确定了验前概率，了解某项诊断试验的似然比，根据试验结果，可以计算出验后概率，分析该值是否跨越了“诊断阈值”（test threshold）或“治疗阈值”（treatment threshold），以利临床医师作出决策。验后概率如在诊断阈值以下，即诊断试验的结果呈阴性，似然比接近0.1，临床医师将否定该病诊断，并不再对患者做进一步检查，当然也不需要对患者进行治疗。如验后概率已跨越了治疗阈值，即诊断试验呈阳性结果，似然比很高，当然验后概率也十分高，据此可以肯定诊断，并不再对该患者做进一步检查，而开始对患者进行治疗。如果验后概率落在诊断阈值和治疗阈值之间，该时要考虑做进一步检查（联合试验），再来决定是否进行治疗。不同疾病，不同情况下，诊断阈值和治疗阈值水平都不相同，取决于治疗本身带来的危险性和疾病不给予治疗情况下的危险性。通过上述分析就可清楚了解该诊断试验的临床实用价值，是否有助于临床医师作出决策。

8. 该诊断试验的临床推广价值怎样　是否对安全性和依从性作出评价？是否对该诊断试验的适应证、禁忌证、操作步骤、注意事项、仪器设备、试剂和试验条件等作了详

细介绍？是否对社会效益和经济效益作出实事求是的评价？同时，还需对该诊断试验的安全性，有否不良反应，医务人员和患者的依从性，对假阳性和假阴性患者的影响等作出客观评价。最终为临床推广作出建议。

鉴于目前诊断性试验方法质量低、报告不标准的问题急待解决，Cochrane诊断与筛查检查方法工作组讨论并制订了一份诊断准确性报告标准（standards for reporting diagnostic accuracy，STARD）（网址：http://www.stard-statement.org），旨在提高诊断准确性研究报告的质量。已有证据表明自STARD提出后，发表的诊断试验研究报告质量有所提高。诊断试验的设计、评价也可参照该清单，共有25条评价条款。

三、治疗研究证据的评价原则

1. 治疗研究证据是否来源于真正随机对照试验？随机分组的方法是否恰当？是否采用了随机化隐藏或双盲？随机对照试验被认为是临床治疗研究的"金方案"，其研究结果的真实性及可信度远较其他设计方案为佳。真正随机化分组在样本足够大的情况下，可以保证已知和未知预后因素都被均等分配到治疗组和对照组。非随机化分组易产生选择性偏倚，从而使观察结果偏离真值，非随机化分组获得的疗效结果常比随机化研究为高。因此在治疗研究的历史上许多非随机化研究获得的结论，认为有效，而后为大规模多中心随机试验证实是无效的。当然对非随机化研究所获得结论的可靠性也需要分析，对过去一些公认其结局不是致死就是致残的疾病，如果新疗法后存活或明显改善了预后，虽然不是随机对照试验，也足以证明其有效。但必须记住非随机化研究所提供证据的可靠性总是比随机化研究为弱。

为了检验是否是真正随机化分组，务必要求作者报告随机化分组的具体方法，如随机数字表法、随机密封抽签法或中心计算机数据控制的统一随机分组法等，是简单随机分组、区组随机分组或分层随机分组，是否作了基线的分层比较和校正。以便于审者和读者判断是否系真正随机化和实施了随机化隐藏。治疗研究所获得的证据，如果是来源于双盲试验的结果，则可以避免有关测量偏倚、沾染以及干扰等影响，因而其结论较之单盲或非盲试验的证据更为真实可靠。为便于审者和读者判断是否为双盲试验时，要求作者应报告双盲的具体方法和内容。

2. 在下结论时，是否包括了所有进入试验的患者？所观察的治疗期间是否恰当？试验组和对照组的其他治疗组间是否一致？　临床试验要求对研究结果下结论时，必须包括所有进入试验的患者，如有相当数量患者失访，其研究的真实性就会成问题。失访患者越多，研究结论的偏倚就越大，这是因为失访者和未失访者，其预后不相同，失访者很可能是发生了不良的结局(疗效不佳、严重不良反应、甚至死亡)。一般要求失访病例不超过10%，如情况特殊，失访病例也绝不能超过20%。如何估计失访数对研究结果是否有影响？对一项结果为阳性的临床试验，可以假定治疗组所有失访者都发生了不良结果事件，而对照组所有失访者都没有发生不良结果事件，这样计算所得的结果，如果未改变原先的结论，则失访数不算过多，结果可信。因此处理失访资料，采用意向治疗分析优于按实际治疗方案分析。

临床试验中疗程长短的确定，需要根据临床医学和治疗学的基本理论和判断标准合理确定，过短或过长都欠妥当，都会影响疗效的真实性评价，疗程过短，易出现假阴性结果。

临床试验在下结论时，如何处理额外治疗的资料也会影响证据的真实性。临床试验过程中患者和医师，为了安全性考虑或对发生并发症的处理，研究对象接受了试验措施以外的额外治疗措施。当试验组接受了有利的额外治疗，结果夸大了该研究措施有效性，称为干扰（cointervention）。如对照组额外接受了有利的治疗措施，人为地夸大了对照组的疗效，称为沾染（contamination）。因此，除试验措施外，两组的其他治疗措施应一致，结论才具有真实性。失访和额外治疗对结果可信性影响，也可通过不同分析方法（意向治疗分析和按实际治疗方案分析）的结果确定。

3. 有关研究结果是否全部作了报告？　有关临床治疗研究的结果的报告应当完整。应当包括：①疗效，包括近期疗效和远期疗效，以及新的疗法对疾病发病率和病死率的改变；②不良反应，各种不良反应都应如实报道，例如氯贝丁酯（安妥明）确有降低血脂和预防冠心病的效果，随机对照试验结果表明氯贝丁酯确有预防心肌梗死发生的作用，但氯贝丁酯治疗组的死亡率却比安慰剂组有所提高，这与氯贝丁酯引起心律失常的不良反应有关，这样就大大降低了氯贝丁酯的治疗价值，因此只有如实报道不良反应，才能正确评价疗效；③患者的生命质量，一种好的治疗方案，应能改善患者的生命质量。

4. 是否同时考虑到统计学意义和临床意义？　临床试验不仅要确定治疗结果有无统计学意义，还要考虑治疗结果有无临床意义，临床治疗效果有多大。有时研究结果具有统计学意义，但两组的差异却无临床意义；有时研究结果两组的差异具有临床意义，但统计学差异却无显著意义。后者很可能是样本量不够，把握度（power）太小，使其与对照组之间的差异在统计学上显示不出来，造成的假阴性结果，需要扩大样本量再作试验。传统上以P值<0.05认为在统计学上两组差异具有显著意义，表明差异由抽样误差所造成可能性$<5\%$，因此有95%以上可能性确实存在差异，具有统计学意义。但P值仅对无效假设进行检验，不能提供研究资料精确性的估计，可信区间可以提供关于研究结果精确性的信息，常用95%可信区间（95% confidence interval，95%CI）来表示，其可信区间越狭窄，则可信度越高，越接近真值。因此报告统计学意义时应同时报告P值

与95%CI。为了评价某种治疗证据的临床意义，应采用临床疗效或不良事件的频率大小的评价参数，如相对危险度(RR)、相对危险度减少(RRR)、绝对危险度减少(ARR)和需要治疗的病例数(NNT)。通过上述参数可以得出临床治疗效果有多大的估价。

5. 是否对治疗研究证据的实用性作出评价？　治疗研究证据的实用性评价，包括：①新药或新的治疗方案临床应用时的适应证和禁忌证应详述，要求作者对研究对象的社会学及人口学的特点、病情轻重的程度、病程的长短及有无并发症等进行详细介绍，以便读者应用；②对治疗方法的合理性及具体应用作出评价，包括药代动力学、用药途径、剂量、疗程、药量增减条件、停药指征、药物不良反应对策；③药物经济学评价，从药物的成本-效果、成本-效益以及成本-效用分析中，获得社会效益及经济效益的评价；④对新的治疗方法的依从性作出评价。

为了提高RCT研究和报告的质量，众多学者讨论制订了试验报告统一标准(consolidated standards of reporting trials，CONSORT)声明(网址：http://www.consort-statement.org)，包括25项清单和1个流程图，许多优秀期刊和重要国际性编辑组织(如温哥华小组)已经要求作者投稿时必须采用CONSORT声明。CONSORT声明为提高临床试验报告质量提供了指南，使得评价和解释RCT结果更方便，在设计和评价RCT时可逐条参照。

四、病因学及危险因素研究证据的评价原则

1. 研究证据是否来自论证强度高的研究设计方案？病因学和危险因素研究常用的设计方案有描述性研究、病例-对照研究、队列研究、随机对照试验及源于多个随机对照试验的系统评价，其主要特征见表7-5-1。随机对照试验中，受试对象被随机分配到试验组和对照组，因此试验组和对照组的可比性最好，由于研究者能主动控制暴露因素或干预措施，因此其论证强度最高，联合多个随机对照试验所作出具有同质性的系统评价，由于形成足够大的样本量，从而使结果具有更高的真实性。但随机对照试验用于危险因素的研究可行性差，因为研究者不可能主动将危险因素置于受试对象身上，存在伦理问题。队列研究是将被观察人群按其是否接触某危险因素或干预措施，分为两个队列，随访一定时期后，确定并比较各队列中患病率的差异。从现在形成队列随访到将来下结论称前瞻性队列研究，从过去某时点形成队列，随访到现在下结论，称回顾性队列研究。由于队列研究系自然状态下分组，观察暴露于某危险因素的结局，因此可行性较好，但研究者无法控制两组条件均衡可比，从而存在混杂偏倚，其论证强度次于随机对照试验。基于多个队列研究的系统评价的真实性优于单个队列研究的结论。病例-对照研究将患有某病的病例组和不患有某病的对照组，调查过去有无暴露于某危险因素的历史，然后比较两组的暴露率。病例-对照研究适用于少见病、有很长潜伏期的危险因素研究，研究周期短，可行性好，为了减少混杂偏倚的影响，可以将两组按某些重要影响因素匹配成相同条件再进行比较。由于病例-对照研究容易受到未识别混杂因素影响，且是回顾性研究，其结果的论证强度不及前两种研究设计方案。个案报道、病例分析及横断面研究均属于描述性研究范围。个案报道和病例分析缺乏严密的设计和规范的对照分析。横断面研究设计较前为严密，并需要计算样本大小，但由于同时调查疾病和暴露因素，不能明确因果时间关系。因此个案报道、病例分析、横断面研究其结果的论证强度均不及上述分析性研究。

表7-5-1　各种病因学研究设计方案的论证强度

设计方案	性质	可行性	论证强度
随机对照试验	前瞻性、试验性	差	++++
队列研究	前瞻性、观察性	较好	+++
病例-对照研究	回顾性、观察性	好	++
横断面研究	断面、观察性	好	+
描述性研究	前瞻/回顾、观察性	好	+/-

2. 试验组和对照组的暴露因素(或干预措施)、结局的测量方法是否一致？有否采用了盲法？　病因学和危险因素研究中有关暴露和结局的测量应有公认的标准，并且试验组和对照组有关暴露和结局的测量方法要一致。例如调查白血病患者以往有否苯接触史，往往白血病患者较无白血病的对照组患者更容易回忆得起，这是由于白血病患者回忆的主动性更强所致，这就是回忆性偏倚。又例如，由于调查时知道谁是病例，谁是对照，询问调查时对病例询问的很详细，而对照则作了些简单的询问，这就造成了调查者偏倚，从而使研究结果不正确。为减少这些偏倚，应采用盲法，调查者应当不知道谁是病例，谁是对照。试验组和对照组的暴露机会也应当相同，例如研究口服避孕药和冠心病发病的关系，选择妊娠或绝经期妇女作对照就不妥当，因为后者已不用避孕药，造成试验组和对照组的暴露机会不相同，从而使研究结果不正确。

3. 是否所有的研究对象都完成了所规定的随访期限？随访时间是否足够长？　慢性非传染性疾病，危险因素的致病效应往往需要很长时间，如随访时间过短，就不能区别是真阴性，或由于观察期过短造成的假阴性。例如，研究"钙拮抗药是否会增加癌症的危险性"，只随访了数周，就无法区分阴性结果的真实性，是钙拮抗药确实没有增加癌症的危险性？还是因随访期过短，癌症还没有表现出来？

同样随访过程中，有许多病例失访也会影响研究结果的真实性。一般失访病例不应超过纳入研究总观察病例数

的 10%,如超过 20%,则结果不可信。

4. 暴露变量和结局变量的联系强度如何? 危险度的精确度如何?　在随机对照研究和队列研究中,表示联系强度的指标是相对危险度(relative risk,RR)。相对危险度是指暴露组的发病率(或不良事件发生率)与未暴露组发病率(或不良事件发生率)的比值。RR>1 表示暴露组不良事件的危险性增加,<1 表示减少。例如一项评定男性退伍军人非心脏手术后住院病死率的队列研究中,289 例有高血压史者中死亡 23 例,185 例无高血压史者中 3 例死亡。因此高血压男性术后死亡的 RR 为 4.9[(23/289)÷(3/185)],意即高血压男性患者死亡危险性是正常血压者的 5 倍左右。病例对照研究中的联系强度指标是优势比(odds ratio,OR),其意义是病例组中暴露于该因素与未暴露者之比值为对照组该项比值的倍数。当所研究的病例来自不良事件发生率很低的患病人群时,OR 与 RR 将十分接近。OR 与 RR 越高,则因果联系强度越强。有学者认为 RR 或 OR 在 1.2～1.5 之间,危险因素与疾病的联系为弱联系,1.6～2.9 之间为中等度联系,在 3.0 及以上为强联系。除评价暴露变量和结局变量的联系强度外,还要计算 RR 或 OR 95%可信区间,如果 95%可信区间范围较狭小,下限和上限值不包括 1.0,则其精确度高,有统计学意义。

5. 研究结果是否符合病因学推论的条件?　危险因素是指那些受其暴露后患病危险性增加的因素。危险因素可以是病因,也可以不是病因,而是真正病因的伴随因素。危险因素的研究结果,作为病因学推论时,必须符合下述条件:①因果的时序关系必须是暴露在前,结局在后。如能明确危险因素的出现早于疾病的发生,例如吸烟与肺癌,高胆固醇血症与冠心病等,则可以明确为因果关系。如高血压患者往往同时伴有高胆固醇血症,谁先谁后难以明确,则因果关系难以成立。因果效应时序的确定有赖于前瞻性研究,而回顾性、横断面、描述性研究在因果效应时序确定上论证强度较低。②具有剂量-效应关系。即随着危险因素的暴露量或暴露时间的增加,不良结局的发生也随着增加,存在剂量-效应梯度。③所论证的因果关系,要符合流行病学规律。即疾病在人群中的分布特点和消长的变化,往往与相关危险因素的分布及变化相吻合,则该危险因素很可能是病因。④因果效应在不同的研究中应获得一致的结论。指在不同地区,不同设计方案的研究中都获得了一致的结论。对相同性质的高质量文献,进行系统综合分析及评价,所得出病因学结论更可信。⑤病因致病效应的生物学依据要充分。所论证的因果关系要符合动物实验和分子生物学研究的结论。

6. 病因学及危险因素研究证据是否具有临床意义? 作为临床医师需要考虑下述问题:①病因学及危险因素研究所获得的证据是否可应用于所经治的患者? 例如 20 世纪 70 年代研究的结论"口服避孕药的妇女发生血栓性静脉炎的危险性增高",就不适用于 20 世纪 90 年代的患者,因为此时雌激素的剂量已大大减少了。②自己所经治的患者发生不良事件的危险性有多大? RR 和 OR 并不告诉我们不良事件发生的频率,仅仅告诉我们,与非暴露组相比,暴露组发生不良事件的危险性会增加或减少。对临床医师和患者而言,更直观、更易理解的指标,就是 NNH(number needed to harm),其意思是导致额外一例疾病的发生需要暴露在可疑危险因素中易感个体的人数。先要计算相对危险增加率(relative risk increase,RRI)和绝对危险增加率(absolute risk increase,ARI),而 NNH 即为 ARI 的倒数(NNH=1/ARI)。③是否应给您经治的患者终止接触危险因素? 临床医师需要考虑的问题是终止接触该危险因素,对患者是否带来什么不利影响;如不终止接触,该患者的危险性有多大;是否有其他更安全的替代方法来避免不良事件的发生。

病因与危险因素研究最常见的设计方案是队列研究和病例对照研究,均属于观察性研究,其设计和写作要求可参见 STROBE 声明(网址:http://www.strobe-statement.org),包括 22 项条目。

五、预后研究证据的评价原则

1. 观察疾病的预后是否都采用统一的起始点或零点时间? 被研究的对象是否都处于起始队列?　预后研究要求各队列的研究对象观察疾病预后的起始点一定要统一,可以是症状首发时间、疾病确诊时间或治疗开始时间,务必明确,不应存在杂乱的零点时间,如研究脑卒中的预后因素,纳入的研究对象应是首发作的脑卒中者,排除第二或第三次发作的脑卒中者。对入选的研究对象处于病程的哪一阶段必须有清楚的叙述。所选择的零点时间最好是处于病程的早期,即起始队列(inception cohort)。

2. 研究对象是否能代表所研究疾病的目标人群?　对纳入的研究对象应具有明确的诊断标准、纳入和排除标准,以便判断有无选择性偏倚,对进行预后研究的地区、医疗机构也应叙述,以便了解研究对象的代表性,判断选择研究对象时是否存在集中性偏倚(centripetal bias)、倾向性偏倚(popularity bias)、转诊偏倚(referral filter bias)和诊断条件偏倚(diagnostic access bias)。对研究对象的情况包括年龄、性别、疾病严重度和有否并发症存在等都应详细介绍,因为这些因素都和预后有关。

3. 随访时间是否足够? 随访是否完整?　由于预后因素常常存在于不良结果事件发生之前一段较长的时间,因此随访时间必须足够长,以便发现所要的研究结果。如果随访时间很短,只有一小部分患者达到了我们感兴趣的结果,如康复、复发或是不良事件的发生,这样就不能反映该疾病预后的真实情况。并且随访必须完整,理想情况下,应当所有纳入研究的对象从疾病早期一直随访到完全康复、复发或死亡,但事实上难以做到,因此存在一定的失访率。

如何来判断随访的完整性，可以从失访率的多少来估计，一般认为失访率<5%，其研究结果可以被接受，如失访率>20%则严重影响结果真实性，因此失访率宜控制在<20%，超过20%结果不可信，亦可通过敏感性分析来估计预后的范围，比较"最高"和"最低"发生率，如两者相差不大，则结果可信，如两者相差很大，则研究结果不可信。

4. 判断结局有否客观标准，是否采用了盲法？　观察疾病预后的终点，即结局应有客观的标准。在研究开始前，研究者必须对结局提供明确的定义，要有客观的测量标准。有些预后结局容易确定如死亡，但大多数结局，如痊愈、残疾、复发、生命质量改变等，都需要有客观的标准，以避免临床医师在判断预后结局时产生分歧，从而影响预后研究的结论。判断预后结局如属"硬"指标，如"死亡"、"残疾"等可以不用盲法判断，如结局属"软"指标，如一过性脑缺血、不稳定型心绞痛等，则应采用盲法判断。以避免发生疑诊偏倚(diagnostic suspicious bias)，研究者竭力去寻找观察组中存在被研究的预后因素的证据，而对待对照组则不然；以及预期偏倚(expectation bias)，即凭主观印象判断预后。

5. 是否对影响预后研究的重要因素进行了统计学的校正？　预后研究中可能存在各种混杂因素，从而影响预后研究的结论。因此在下结论时应对这些因素应用统计学方法进行校正。Framingham的研究者报道风湿性心脏病心房颤动患者的脑卒中发生率为每年41/1000人，与非风湿性心脏病心房颤动患者的脑卒中发生率十分接近。但风湿性心脏病患者比非风湿性心脏病患者更年轻。当对患者的年龄、性别和高血压状态等进行校正后，风湿性心脏病心房颤动患者脑卒中的发生率是非风湿性心脏病心房颤动患者的6倍。由于治疗可改变患者的预后，因此在分析预后因素时，应对治疗上的差别进行校正。校正的方法最简单的是分层分析，如各亚组有不同预后结果，说明具有混杂因素，更需要应用校正，如各亚组均获得相同预后结果，说明被研究的预后因素是独立的预后因素。较为复杂的校正方法是多因素分析法如Logistic回归及Cox模型等分析法等，适用于有多个混杂因素的校正。

6. 报告预后研究的结果是否完整？　预后研究的定量结果是在一段时间内发生结局的事件数。比如报告生存率有三种方法：①某一时间点的生存率，如1年生存率、5年生存率等；②中位生存时间(median survival time)，即观察到50%的研究对象死亡的随访时间；③生存曲线(survival curves)可以了解预后可随时间而变化。例如所报告的1年生存率都是20%，但两条生存曲线形态不同，一条显示中位生存时间为3个月，提示疾病早期预后就很差；另一条显示中位生存时间为9个月，提示疾病早期预后好，随着时间推移而逐渐恶化。因此生存曲线可以了解预后的全貌。完整地报告预后研究结果应当同时报告某一时点的生存率、中位生存时间以及生存曲线，并且应当报告预后估计的精确度，即预后结局概率的95%可信区间。对预后因素的研究可用相对危险度和绝对危险度等来表示，同时也要报告95%可信区间。

7. 研究结果的实用性和临床意义怎样？　上述六条是涉及预后研究结果的真实性和科学性的评价，对预后研究的结果的真实性进行严格评价外，还需要对预后研究结果的实用性和临床意义作出评价。研究结果是否直接有助于治疗方案的取舍？例如在非风湿性房颤患者中应用华法林抗凝治疗，能降低缺血性脑卒中的发生率，但是在一项"孤立性心房颤动"患者(60岁以下，无相关的心肺疾病)的研究中，15年内脑卒中发生率仅为1.3%，长期应用华法林治疗的危险性很可能超过得益，因此这类患者不必采用华法林抗凝治疗。该研究对确定华法林抗凝治疗的取舍有重要临床价值。研究结果是否有助于对患者及其亲属作出解释？例如一项可信、精确度高的研究结果显示疾病具有良好的预后，则十分有助于向焦虑的患者及其家属作出解释而使其放心。另一方面，一项质量高的研究结果显示疾病预后不良，就可以与患者和其家属进行有关不良预后结局的讨论。这同样也有实用价值。

参考文献

1. 林果为，沈福民. 现代临床流行病学. 第2版. 上海：复旦大学出版社，2007.

2. 王吉耀. 循证医学与临床实践. 第3版. 北京：科学出版社，2012.

3. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. The STARD Statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. Clin Chem, 2003, 49: 7-18.

4. Schulz KF, Altman DG, Moher D for the CONSORT group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ, 2010, 340: c332.

5. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Lancet, 2007, 370: 1453-1457.

第八篇　肿瘤学概论

洪小南　王佳蕾　孙曾一

第一章　概　述

目前在我国，恶性肿瘤已成为影响人民生命健康的第一位死因。据发病趋势估计，到2015年，全世界恶性肿瘤的发病人数将达1500万、死亡将超过1000万。

肿瘤学(oncology)是研究肿瘤发生发展规律、预防、诊断和治疗的学科。它是一门相对年轻的学科。近一世纪，特别是20世纪40年代以来，随着科学技术的发展，以及恶性肿瘤发病和死亡率的增高，人们对肿瘤危害性认识的提高和重视，对肿瘤研究加大力度，肿瘤的基础理论和临床研究都有了迅速的发展。它不仅成为一门独立的学科，并已形成许多分支学科。研究的范围涉及与肿瘤相关的从宏观的流行病学到微观的分子生物学、分子遗传学和分子药理学等领域。

【肿瘤的概念】

恶性肿瘤(malignant tumor)是以细胞分化异常、增殖异常、生长失去控制为特征的一类疾病。癌细胞直接侵袭周围组织或经淋巴和血循环形成远处转移，累及正常器官，影响其功能，导致器官功能衰竭，引起空腔脏器如胃肠道、泌尿生殖道梗阻或因恶病质而导致机体死亡。

恶性肿瘤的发生是一个多因子、多步骤、复杂、漫长的生物学过程。正常细胞经致癌因子启动、促癌因子作用，细胞内遗传物质改变，调节细胞生长、增殖、分化和凋亡的基因发生突变、缺失、扩增，使基因表达失控，细胞的形态和功能的改变，逐步形成恶性细胞。恶变的细胞还将遗传信息传给子代，同时还产生新的分化更差、恶性程度更高、繁殖更快、更适应环境的细胞群。多数肿瘤细胞发生于单个细胞，但在发展过程中遗传上的不稳定性导致肿瘤细胞分化、侵袭和转移能力的差异，形成肿瘤细胞的异质性。临床上能检出的肿瘤，其细胞数约在10^9个，直径约1cm，重约1g，此时肿瘤细胞已经过了30次以上的倍增。

在实验研究中肿瘤细胞的生物学行为表现与正常细胞有着诸多的差异，表现为：细胞的异型性增加、黏附性降低、缺乏接触抑制、能分泌自身生长所需的生长因子；细胞的连接、骨架、运动能力和极性改变；癌基因过度表达、抑癌基因失活或表达下降；体外培养时肿瘤细胞生长密度增加、有无限增殖能力。

在显微镜下恶性肿瘤呈浸润性生长，破坏周围组织，无包膜或只有假包膜。细胞排列紊乱、极性丧失、核仁大而多、核分裂象增多。染色体异常，出现易位、缺失、倒位、极端重排列、染色单体断裂、端粒酶广泛表达，并出现异倍体。肿瘤细胞质中分化结构减少或消失、肿瘤细胞膜连接结构减少、膜外表面的糖蛋白、糖脂减少，凝集素的受体分布异常。

侵袭和转移是恶性肿瘤的生物学特征之一。两者是相互关联的多阶段多步骤过程。是引起肿瘤患者死亡的主要原因。约30%的患者在就诊时已有微转移灶或临床可检出的转移灶。

恶性肿瘤的侵袭(invasiveness)和转移(metastasis)通常由局部浸润和经过淋巴、血液循环播散而完成。随着肿瘤的增大，瘤内压力增加，自身分泌的移动因子(AMF)和它的受体的活化激活了肿瘤细胞的移动性，肿瘤细胞的运动能力提高，癌细胞之间的黏附力下降，接触抑制消失，基质金属蛋白水解(MMP2)活性增加，溶解了基底膜层黏连蛋白，癌细胞脱离原发病灶侵袭或穿过基底膜，侵入毛细血管或淋巴管腔，但很难穿过厚壁的小动脉。由于新形成的毛细血管存在着某些缺陷，例如内皮细胞的间隙大、不连续或缺乏基底膜，癌细胞更容易进入新形成的毛细血管。通过产生Ⅳ型胶原蛋白，肿瘤细胞能更容易穿过正常的毛细血管。在逃逸机体免疫监控后，进入淋巴管的癌细胞沿淋巴管生长并到达淋巴结，形成淋巴结转移。进入血液循环

的肿瘤细胞黏附成团，与淋巴细胞和血小板共同形成栓子，成团的癌细胞与血管黏附力增加，导致内皮细胞收缩，暴露了邻近的基底膜，肿瘤细胞穿过基底膜裂隙，进入连接组织的细胞内膜，最后穿出血管壁在适宜生长的部位或器官形成微转移灶。如果没有新生血管形成，由于缺乏营养和氧气供应，只能形成直径为 0.5～1mm 的微小转移灶。在肿瘤细胞释放的血管生成因子和内皮细胞分泌的生长因子作用下，新生血管形成，使转移灶增大。然后再形成侵袭，形成新的转移灶。肿瘤转移灶内毛细血管的密度与转移行为呈正相关。

肿瘤的转移是一个复杂的过程，可能是在多种基因控制下的现象，这些基因相互抑制、相互活化或协同作用，导致了转移的发生发展。与转移有关的基因有 ras、nm23、CD44、CD82 等。Ras 基因可能与Ⅳ型胶原蛋白的产生有关。nm23 的表达与转移呈负相关，具体的机制目前正在探索中。CD44 与细胞黏附有关。CD82 位于第 11 号染色体的短臂上，与 p53 的表达有关，CD82 的表达能干扰前列腺癌、乳腺癌、膀胱癌、胰腺癌、卵巢癌和结直肠癌等的转移。

恶性肿瘤的转移有一定的规律性。一般情况下上皮来源的癌多发生淋巴转移，而骨和软组织肿瘤则以血道转移多见。例如：鼻咽癌常有乳突下方和上颈部淋巴结转移，舌前 1/3 癌易转移至颌下淋巴结，腹腔脏器的肿瘤常转移至左锁骨上的淋巴结，而右锁骨上淋巴结的转移常来自胸腔内病变，例如：肺癌、纵隔肿瘤、食管癌等。从细胞类型来看，以肺癌为例，鳞癌倾向于淋巴道转移而腺癌易从血道播散。从转移的脏器来看，肺转移常由血道播散来，常见的原发病灶有支气管肺癌，肝细胞癌、胃肠道腺癌、乳腺癌、肾癌、骨和软组织肿瘤、鼻咽癌等。骨也是常见转移的器官，以扁骨累及较多，大多数为溶骨性。乳腺癌和甲状腺癌可以是成骨性或混合性，而前列腺癌骨转移以成骨性多见。肝转移最常来源于消化道肿瘤，癌细胞大多经门静脉系统进入肝，其次有乳腺癌和神经母细胞瘤等。各种肿瘤都可转移到中枢神经系统，常见的有小细胞肺癌、肺腺癌、乳腺癌、肾上腺癌、胃肠道癌、绒毛膜上皮癌、白血病、恶性黑色素瘤以及恶性淋巴瘤。

〖发病与死亡情况〗

近年来，在世界范围内，肿瘤发病率中除原发于性腺的恶性肿瘤外，女性的甲状腺癌和胆囊癌高于男性，其他恶性肿瘤都是男性高于女性。肿瘤发病的年龄亦有一定的特征，小于 5 岁的儿童主要发生白血病、神经系统肿瘤以及胚胎性肿瘤。恶性淋巴瘤有两个发病年龄高峰，分别为 20～30 岁和 50 岁以后。睾丸恶性肿瘤大多在 20～40 岁发病。上皮来源的癌症随着年龄的增加而发病率增加，约 2/3 的恶性肿瘤发生在 65 岁以后。

2009 年上海市市区恶性肿瘤发病率统计结果表明男性前五位的标化发病率分别是肺癌 37.43/10 万，胃癌 22.91/10 万，肝癌 19.06/10 万，结肠癌 16.71/10 万，前列腺癌 12.96/10 万。女性前五位标化发病率分别是乳腺癌 38.72/10 万，肺癌 18.02/10 万，甲状腺癌 16.75/10 万，结肠癌 13.99/10 万，胃癌 11.96/10 万。

根据 2008 年我国城乡居民主要死亡原因的调查，心脑血管病、恶性肿瘤是我国前两位死亡原因，分别占死亡总数的 22.45%和 22.32%，恶性肿瘤在城市已超过心脑血管疾病居首位，占城市死亡总数的 25.0%，农村为第二位死因（占 21.0%）；与 2005 年相比，城市居民恶性肿瘤死亡率上升了 18.6%，农村居民恶性肿瘤死亡率上升了 23.1%。从不同肿瘤死因来看，肺癌、结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌死亡率城市明显高于农村；而肝癌、胃癌、食管癌、宫颈癌农村较高。我国部分恶性肿瘤死亡率出现明显下降，与生态环境、生活方式相关的肿瘤呈现持续性增长势头。我国城乡居民的肿瘤发病死亡构成正在发生变化，部分恶性肿瘤死亡率出现明显下降，肿瘤构成日益趋向发达国家的肿瘤死亡模式。我国恶性肿瘤变化的趋势有三个特征：①食管癌、胃癌、宫颈癌、鼻咽癌死亡率及其构成呈明显下降趋势，其中宫颈癌下降幅度最大；②与环境、生活方式有关的肺癌、肝癌、结直肠癌、乳腺癌、膀胱癌死亡率及其构成呈明显上升趋势，其中肺癌和乳腺癌上升幅度最大，过去 30 年分别上升了 465%和 96%。从城乡前十位恶性肿瘤构成来看，肺癌已代替肝癌成为我国首位恶性肿瘤死亡原因（占全部恶性肿瘤死亡的 22.7%）。比较我国城乡肿瘤构成，尤其是城市地区，呈现类似发达国家的变化趋势。恶性肿瘤是全球性疾病，但是在世界各地的分布有显著的差别，其中以食管癌发病率的地区性变化最为突出，最高和最低发病率相差 100 倍以上。中国河南林县、新疆、伊朗里海沿岸以及南非都有集中的高发区。中国的食管癌与低发的东欧国家相比，男性高 30～40 倍，女性高 20 倍。中国人口众多，占全球癌症病例比重大。有独特的发病谱。全球约 40%的胃癌发生在中国。肝癌的 77%发生在发展中国家。中国占全世界肝癌总数的 43.7%。鼻咽癌好发于黄种人，在中国广东、广西、香港、台湾和东南沿海地区人群发病率高。中国的鼻咽癌占世界发病总数的 15.7%。绒毛膜上皮癌在东南亚国家较多见，我国长江以南、沿海各地发病率较高。

此外，肿瘤流行病学研究还发现，各种肿瘤的发病率还呈现随时间变动的趋势。近 20 年各国的肿瘤谱发生明显变化，子宫颈癌、阴茎癌、食管癌、肝癌的发病率下降。而大肠癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、恶性淋巴瘤和肾癌的发病率上升。20 世纪 70 年代至今，西方国家的恶性黑色素瘤的发病率增加了 1 倍。非霍奇金淋巴瘤增加了 50%。而肺癌是发病率变化最大的恶性肿瘤。20 世纪早期很少有肺癌，随着吸烟的普及，20 世纪 20 年代起肺癌发病率就开始上升，以后持续上升。由于认识到吸烟与肺癌密切相关，20 世纪 80 年代开始宣传吸烟有害，北美洲烟草消耗量逐

8

步减少。21世纪初美国和加拿大男性肺癌的发病率已呈下降趋势，但是仍居各种恶性肿瘤发病率的首位。女性肺癌的发病率则刚趋于平稳。根据上海市区肿瘤发病率统计，肺癌和乳腺癌发病率为男女癌症的首位。肺癌仍呈上升趋势。乳腺癌20年来发病率增加了50%，每年平均约上升2.7%。结肠癌在20年间增加了1倍，年均增长率4%。子宫颈癌年均递减率>11%，但近年来有回升趋势，并且趋向年轻化。食管癌年均递减率5%左右。胃癌和肝癌以1%的年均递减率下降，但仍属发病率较高的恶性肿瘤。胆道癌、肾癌、脑瘤、前列腺癌年均增加3%～4%，胰腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌年均约增加2%。

另外，除了肿瘤谱发生变化外，肿瘤的病理类型和生物学特点也在发生变化。例如由于饮食结构的改变和对血吸虫病的控制，中国的肠癌从以往的低位即直肠部位多见到目前的以结肠部位多见。平均发病年龄从45岁增加到60岁以上，中高分化肿瘤较以前有所增加，但就诊时肝转移的发生率高。美国的食管癌发病率呈增加趋势，其中腺癌较鳞癌增加更多，特别在白种人中更明显。

【病因与预防】

8

到目前为止，对于恶性肿瘤的确切的发病原因还不甚明确。比较公认的发病机制是基因和环境因素交互作用的结果。绝大多数致癌物质存在于外环境中。主要可归纳为化学因素、物理因素和生物因素三大类。

现已证实有数百种化学致癌物质(carcinogen)，其中包括治疗恶性肿瘤的细胞毒药物如：6-巯基嘌呤可诱发恶性淋巴瘤、皮肤癌和软组织肉瘤。环磷酰胺和chlornaphazine诱发膀胱癌。环孢素易诱发恶性淋巴瘤。雌激素己烯雌酚增加阴道癌和子宫颈癌的发病率。多种烷化剂例如白消安(马利兰)、美法仑、环磷酰胺和联合化疗方案MOPP[氮芥、长春新碱、丙卡巴肼(甲基苄肼)、泼尼松(强的松)]可诱发白血病。他莫昔芬(三苯氧胺)长期用于激素受体阳性的乳腺癌可增加子宫内膜癌的发生率。由于免疫抑制剂在器官移植后长期应用，因此肾移植后发生恶性淋巴瘤的危险性增加30倍。药物致癌还表现在经过化疗后长期生存的患者，有5%～10%的第二原发肿瘤发生率。

20世纪80年代提出生活方式致癌的概念。约80%的癌症与不良生活习惯有关。约1/3因癌症而死亡的患者中与吸烟有关，吸烟是肺癌的最主要的危险因素，约80%男性肺癌、75%女性肺癌患者为吸烟者，另外17%是被动吸烟者。开始吸烟的年龄小、烟龄长、每天吸烟量大、所吸烟的焦油和尼古丁含量高、不使用过滤嘴者肺癌发病率高。每天吸烟20支较不吸烟者肺癌发病率高15倍，每天吸烟20支以上较不吸烟者肺癌发病率高48倍，戒烟5～10年后肺癌发病率下降。10年后戒烟者的肺癌发病率是继续吸烟者的1/3。吸烟者患肺癌的危险性是非吸烟者的10～20倍。90%的肺癌患者死亡与吸烟相关。被动吸烟的肺癌是对照人群的2倍，配偶是吸烟者的女性非吸烟者，其肺癌发病率比配偶不吸烟者增加20%～30%。吸烟还是口腔癌、咽喉癌、食管癌和肾盂癌的主要致病因素。也与胰腺癌、膀胱癌、肾癌以及胃和子宫颈癌相关。吸烟可增加癌前期病变，例如肠腺瘤性息肉的发病率。戒烟后肺鳞癌可减少65%。大量烈性酒的摄入可增加黏膜渗透性，活化致癌物质，导致口腔、咽喉、食管恶性肿瘤的发生，酒精还可与吸烟起协同作用。含酒精的饮料与肝癌、直肠癌、乳腺癌相关。乳腺癌、结肠癌和胰腺癌与高脂饮食有关。此外，高能量、高脂肪食品可增加乳腺癌、子宫内膜癌、前列腺癌、结肠癌和胆囊癌的发病率。肝癌、食管癌、胃癌在饮水污染、食物霉变的地区发病率高。东南亚地区人群喜欢咀嚼槟榔加烟叶，因此口腔癌多发。

癌症的遗传因素日益受到重视。遗传相关的恶性肿瘤约占1%。遗传易感性的生物机制可能与抑癌基因、DNA损伤修复作用的基因和影响致癌剂代谢的基因等有关。与遗传相关的恶性肿瘤患者家族中，往往携带某一种异常的基因。异常基因的改变发生在生殖细胞或受精卵。基因的异常能向下一代遗传。

遗传性肿瘤的特点是：有明显的家族聚集性，发病年龄早，常有多个原发肿瘤，可伴有免疫缺陷病，在体细胞中可检测出异常的基因。与肿瘤抑制基因相关的遗传性肿瘤综合征(hereditary cancer syndrome)有Li-Fraumeni综合征、家族性视网膜母细胞瘤、家族性腺瘤性息肉病、遗传性黑色素瘤、双侧听神经多发性纤维瘤、Von Hippel-Lindau病、Von Recklinghausen(多发性神经纤维瘤)病、Wilms瘤或Drash综合征。与DNA修复基因相关或基因组不稳定性相关的遗传性肿瘤综合征包括遗传性非息肉病结肠癌(HNPCC)、家族性乳腺癌或卵巢癌、Muir-Torre综合征、共济失调毛细血管扩张、Bloom综合征、Fanconi贫血和着色性干皮病等。

工作环境中如存在化学或物理性致癌物质，长期接触后可发生职业性肿瘤。至今确定的至少有二十余种职业性致癌因素。较明确的致癌物质与相关的肿瘤有：联苯胺和膀胱癌；石棉与肺癌和恶性间皮瘤；苯与白血病；氯乙醚与肺癌；砷与肺癌和皮肤癌；氯乙烯与肝血管肉瘤；焦炉逸散物与肺癌；铬酸盐制造业与肺癌。在含放射性物质氡及其衰变产物的矿山工作的工人的肺癌发病率高，其中合并吸烟者比普通人群肺癌发病率高20倍。

由于城市化的扩大和工业的发展，环境污染日趋加重。例如汽车排出的废气，道路和房屋建筑中应用的沥青，钢铁工业、纺织印染业、化工工业等工厂排出的污水，都造成三废增加。而污染物中含有多种致癌物质。英国Stocks通过对26个居民点大气中芳香族多环碳氢化合物浓度的测定，发现污染与当地居民的肺癌死亡率呈明显相关性。上海市居民肺癌死亡率有市区高于近郊，近郊高于远郊的现象，内蒙古包头市肺癌发病率高于周边牧区，发病年龄更

轻，均提示环境污染对癌症的发生起一定的作用。

病毒致癌是生物因素中最主要的因素，其中关系密切的有人乳头瘤病毒与子宫颈癌；EB病毒与鼻咽癌、伯基特淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、NK/T细胞淋巴瘤；乙肝病毒、丙肝病毒与肝癌。幽门螺旋杆菌与胃黏膜相关淋巴瘤和胃癌的发生有关。寄生虫与人类肿瘤也相关，浙江杭嘉湖平原是结直肠癌的高发区与当地日本血吸虫病的感染相关。埃及血吸虫病则被证实可诱发膀胱癌。

暴露于射线可导致白血病，短期大剂量较长期小剂量致癌性更强。紫外线可直接使皮肤细胞DNA损伤，从而增加恶性黑色素瘤、皮肤鳞癌和基底细胞癌的发生。高伏电子线可能增加脑胶质瘤发病。有些肿瘤与该部位的长期慢性炎症有关，在损伤的部位可出现"瘢痕癌"。

恶性肿瘤的预防包括：①一级预防措施：病因研究，消除危险因素，提高机体防癌能力；②二级预防措施：早发现、早诊断、早治疗；③三级预防措施：减少癌症患者并发症、减轻痛苦、延长生存、改善生存质量。

预期经过宣传吸烟有害、劝阻吸烟、改变不良生活习惯，加强环境保护、防治病毒感染、高危人群疫苗注射等努力，有望使癌症的发生减少约1/3。

【恶性肿瘤的临床特征】

恶性肿瘤包括200余种具有各自病因、自然发展过程和对治疗反应不同的疾病。它们的表现多种多样。但是早期往往都无明显的临床症状和体征。有些症状亦无特异性，常易与其他疾病混淆。例如肺癌患者的咳嗽、咳痰、气急，常误诊为慢性气管炎、肺气肿。胃癌、胰腺癌、肠癌、肝癌患者的上腹不适常与胃炎、胃溃疡、慢性胆囊炎和胆石症混淆。乳腺癌的乳房肿块常诊断为乳腺小叶增生、纤维瘤。恶性淋巴瘤的淋巴结肿大常作为慢性淋巴结炎、结核病来治疗。直肠癌的便血误认为痔疮出血亦不在少数。根据统计，我国肿瘤患者1/2以上在就诊时已属晚期。

约10%～20%癌症患者在发病前或发病时会出现一些与肿瘤无直接关系的临床征象，称之为副肿瘤综合征(paraneoplastic syndrome)。副肿瘤综合征常由内分泌腺肿瘤产生过量激素或非内分泌肿瘤分泌异位激素、分泌有生物活性的蛋白或细胞因子、自身免疫反应及肿瘤破坏正常生理功能所致。最常合并副肿瘤综合征的恶性肿瘤是小细胞肺癌，可能因为它是神经内分泌来源的肿瘤。其他好发副肿瘤综合征的恶性肿瘤是乳腺癌、卵巢癌、淋巴造血系统恶性肿瘤和胸腺瘤。了解认识副肿瘤综合征可为临床早期发现肿瘤提供线索，也可用作判断疗效或监测复发。多数副肿瘤综合征与肿瘤发展有一定相关。肿瘤切除或控制后，症状消失或好转，肿瘤进展时症状明显。此外严重的副肿瘤综合征未及时处理，可能致命，如重症肌无力、高钙血症、低血糖、低钠血症、弥散性血管内凝血等。

副肿瘤综合征可表现为全身症状和系统症状。主要的全身症状有发热、恶病质和免疫抑制。肿瘤热可能与肿瘤细胞产生致热原如白介素1、前列腺素或肿瘤坏死有关。肿瘤热的诊断应在除外感染性发热和其他可能的因素后确立。肿瘤热常见于霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、急性白血病、骨肉瘤、肺癌、前列腺癌、肾癌、肝癌。有发热者往往肿瘤负荷大或有肝、骨等转移，预后较无发热者差。恶病质是最常见的副肿瘤综合征，最多可影响80%的肿瘤患者。它以食欲缺乏、肌肉萎缩、皮下脂肪消耗和疲乏为特征。恶病质常常是肿瘤终末期的表现。给予甲地孕酮可改善食欲，增加体重。有时肾上腺皮质激素也有一定的帮助。

高钙血症约见于10%的肿瘤患者。大多同时伴有骨转移。2%与骨转移无关的高钙血症与肿瘤细胞分泌的异位甲状旁腺素相关蛋白或破骨细胞激活因子、前列腺素样物质、肿瘤生长因子等有关。高钙血症表现为恶心、呕吐、口渴、便秘、嗜睡、多尿、肾功能损害。常易误诊为脑转移。中国肿瘤患者发生高钙血症的比例较西方患者低。

低血糖和高血糖：低血糖常由胰岛细胞瘤引起。其他见于软组织肉瘤、肝癌、肾上腺癌。与患者血清中存在胰岛素样生长因子或肿瘤产生的体液因子刺激胰岛素受体增殖，肿瘤产生抑制高血糖素因子有关。肿瘤患者并发高血糖的主要病因是糖尿病。大肠癌患者糖尿病的患病率明显高于一般人群。

抗利尿激素分泌不当综合征(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone，SIADH)最常见于小细胞肺癌，亦可在前列腺癌、结肠癌、肺类癌、胸腺癌、恶性淋巴瘤中发生。主要是因低血钠、低渗透压导致的水中毒。临床表现为疲乏、嗜睡、谵妄、行为异常、抽搐、昏迷等，应与脑转移鉴别。

类癌综合征(carcinoid syndrome)主要见于小肠类癌，也可发生在肺类癌、小细胞肺癌、胰腺癌等。由儿茶酚胺和5-羟色胺引起的皮肤潮红、腹泻、哮喘、发绀、呼吸困难、指间关节疼痛、精神失常、心内膜与心瓣膜病变等为其主要表现。

肿瘤性的神经病变累及脑、脑神经、脊髓、神经节、周围神经和神经肌肉。可能与患者对肿瘤的免疫反应所产生的抗体使神经组织受损有关。

黑棘皮病(acanthosis nigricans)多发生在中老年消化道肿瘤患者中，以发生在皮肤皱褶处或颊、咽、外阴部黏膜等处棕色、黑色疣状的皮损为特征。

皮肌炎、多发性肌炎见于肺癌、妇科肿瘤、发生于老年人，主要累及皮肤、肌肉。面部颈和胸部紫红色斑、进行性对称性近端肌无力是其主要的临床表现。

肥大性骨关节病(hypertrophicosteoarthropathy，HOA)最常见于肺癌。主要表现为骨关节疼痛、关节僵硬、肿胀，可伴有杵状指。需要与骨转移、风湿性关节炎等鉴别。

肿瘤患者还可有伴发的血液系统表现例如弥散性血管

8

内凝血以及肾小球、肾小管病变。

【肿瘤的普查与早期发现】

早期检出肿瘤十分重要，它不仅为治愈肿瘤提供有利时机，也有助于研究肿瘤发生发展的规律。

肿瘤普查(筛检)(tumor screening)是从无症状的人群中，通过有效的检测手段发现隐匿的或早期的病变。肿瘤普查应该符合以下原则：普查的肿瘤必须是发病率和死亡率较高的；该肿瘤有一个可查出的临床前期病变；具备有效的治疗手段；普查所用的方法必须敏感、安全、简便、易被接受，并能以较小的费用取得较大的效益。目前能完全符合上述原则而进行普查的肿瘤还不多。其中子宫颈癌和结直肠癌普查的作用已肯定。乳腺癌、前列腺癌的普查对特定年龄段的人群有益；在高危人群中用低剂量螺旋CT筛查肺癌能提高早期肺癌的检出率，提高肺癌的生存率；但卵巢癌普查的作用不能肯定。

美国癌症协会推荐的普查方法、年龄和时间间隔是：结肠镜，≥50岁，每3～5年一次。大便隐血，≥50岁，每年一次。直肠指检，≥40岁，每年一次。PSA，男性，≥50岁，每年一次。宫颈涂片，>21岁，每年一次，液基细胞学，每2年一次。盆腔检查，18～40岁，每1～3年一次，>40岁，每年一次。乳腺自我检查，≥20岁，每月一次。乳腺体检，20～40岁，每三年一次，>40岁，每年一次。乳腺钼靶片，≥40岁，每年一次。

由于大规模的人群普查往往消耗大量人力物力，且检出率低，因此对大多数肿瘤不能开展普查工作，包括发病率和死亡率均高居榜首的肺癌目前不推荐进行常规普查，仅在高危人群中进行筛查。因此患者和医护人员要提高警惕，及时发现、早期诊断，也是肿瘤二级预防措施的一个组成部分。

目前国内外公认的肿瘤发病信号有以下10个：①吞咽困难、胸骨后烧灼感、进行性食欲减退、上腹部不适或新出现胸腹痛；②大小便习惯改变，特别是新出现的便血和血尿；③刺激性咳嗽，经久不愈的痰中带血；④身体任何部位，包括舌和黏膜自发性溃疡，超过1个月仍不愈合或外伤后局部肿胀迟迟不消退；⑤异常的出血，包括回缩性鼻血、阴道不规则流血、乳头血性排液；⑥身体任何部位新出现肿物，增厚或结节；⑦进行性头痛伴呕吐及视觉障碍；⑧原因不明的声音嘶哑；⑨黑痣迅速增大、破溃出血；⑩原因不明的发热、贫血、体重减轻。

此外对有高发因素的人群，特别应警惕发生恶性肿瘤的可能，如先天性家族性结直肠多发性息肉症、化学感受器瘤、多发性内分泌腺瘤病、艾滋病毒携带者、唐氏综合征、慢性活动性肝炎，经常接触有害有毒物质、长期进食霉变食物、长期吸烟或长期应用免疫抑制剂以及以往有罹患肿瘤史或家属中有恶性肿瘤病史者。

【肿瘤的诊断】

对肿瘤作出明确的诊断和精确的分期是判断预后和制订正确治疗计划的前提和基础。在对患者进行诊断时，临床医师应该详细询问病史、仔细进行体格检查、合理应用各种辅助检查方法，对全部资料进行综合分析然后作出正确诊断。

肿瘤病史要求全面、准确、客观。还应特别注意年龄、职业、生活习惯、婚育史、家族史和既往史。不同的肿瘤有不同的好发年龄。上皮来源的癌常发生在中老年人群、肉瘤的发病年龄则较轻，而急性淋巴细胞白血病和一些胚胎性肿瘤的发病高峰多在出生后到10岁左右。职业暴露是一些恶性肿瘤发病率增加的因素。例如矿工的肺癌、石棉工人的胸膜间皮瘤和肺癌，苯胺印染工人的膀胱癌、长期接触苯人群的白血病等发病率都较一般人群明显增高。生活习惯与肿瘤的关系密切。吸烟与肺癌；高脂饮食与结肠癌和乳腺癌；咀嚼槟榔和烟草与口腔癌的关系都已得到证实。女性患者的婚育史是重要的。分娩次数和是否哺乳对乳腺癌、宫颈癌的发病有影响，妊娠流产史可为滋养叶细胞恶性肿瘤提供可能的线索。有些肿瘤有家族聚集倾向，如视网膜母细胞瘤、多发性内分泌腺肿瘤、先天性家族性结直肠多发性息肉症等。一级亲属有双侧乳腺癌特别是绝经前发病的家族史的患者，特别要警惕乳腺恶性肿瘤发生的可能。肿瘤患者的既往史是重要的。例如有宫颈癌局部放疗史的患者诉有腹泻、血便时应除外放射性直肠炎、第二原发的直肠癌以及宫颈癌复发浸润侵犯肠道。幼年时胸部接受过量放射线者成年后乳腺癌发病增加；儿童时期颈部或胸腺部位放疗过的患者可能引起甲状腺癌。经大剂量化疗和(或)大面积放疗后长期生存的霍奇金淋巴瘤患者可有非霍奇金淋巴瘤和白血病等第二个原发恶性肿瘤的发生。总之，详细的病史可为我们提供疾病的重要线索，特别是在一些较为疑难的病例，例如原发灶不明的肿瘤中更是如此。

在体格检查中，除一般内科检查外，应特别注意皮肤、深浅部肿块和全身浅表淋巴结情况。有时皮下结节可为胃肠道恶性肿瘤、肺癌、乳腺癌或女性内生殖器癌肿的初发体征。各种类型的红斑特别是多形性红斑、皮肌炎、多发性栓塞性静脉炎、坏死性脉管炎和肥大性骨关节病变等为内脏肿瘤的早期表现。乳腺癌、肺癌、甲状腺癌、肾癌或前列腺癌最早表现为骨转移。任何部位的溶骨性病变应排除多发性骨髓瘤。原因不明的声音嘶哑、霍纳综合征、胸腔积液或上腔静脉压迫症可为支气管肺癌或纵隔肿瘤的初发症状。锁骨上淋巴结肿大或脐部硬结往往提示原发病灶在胸、腹腔。任何腹部肿块都应进一步深入检查。单侧肢体肿胀或阴囊水肿大多说明局部淋巴管阻塞。微小"黑痣"、舌部慢性溃疡或肛门溃疡性结节分别为黑色素瘤、舌癌或肛门癌的表现。隐睾的发现往往有助于精原细胞瘤的诊断。严格来说，特别是对高危人群应常规进行间接喉镜检查、直肠指

检和妇科检查,有怀疑时应作男性外生殖器或神经系统检查。

肿瘤的诊断应该通过病理学、影像学和生化学等方面来明确。并应了解肿瘤累及的组织或脏器的范围、生物学特性以及其他与肿瘤相关的预后因素。近年来由于科学技术的进步,特别是计算机技术等的应用,使肿瘤的诊断水平有了新的飞跃,内脏 0.5～1cm 大小的肿瘤检出也已成为可能,肿瘤的诊断也从细胞水平发展到分子水平。

肿瘤的病理学诊断可分为组织病理学诊断和细胞病理学诊断两部分。组织病理学诊断是目前最精确的诊断,常为最后诊断,是恶性肿瘤确诊的最重要依据。常常通过外科手术切除、内镜活检、骨髓活检等标本作组织学检查,表浅肿瘤的刮片或涂片,深部肿瘤针刺吸取或采集分泌物(痰液、尿液和乳头排液等)、内镜刷取或冲洗液做细胞学检查等可获确诊。随着细胞分子生物学基础理论和技术方法的深入研究,病理学诊断已从形态学观察发展到分子诊断,应用电镜、流式细胞术、图像分析技术,细胞遗传学技术(如荧光原位杂交、比较基因组杂交和光谱模型分析)、分子生物学技术(如核酸及蛋白杂交技术、聚合酶链反应和生物芯片技术)等,不仅可鉴别良、恶性病变,并且能反映肿瘤的恶性程度和生物学行为,提示预后,还可对内分泌治疗、新靶点治疗等提供依据。

肿瘤影像学诊断包括 X 线、CT、磁共振、PET、超声、核医学等各种技术。它在肿瘤学中的作用概括起来主要是:作出影像学定位和定性诊断,准确进行临床分期,评价治疗效果,随访病情,引导穿刺活检,制订放射治疗计划以及介入性诊断和治疗。

X 线检查是诊断肿瘤常用的方法。通过透视、摄片、断层摄片可了解肺、纵隔、骨肿瘤、头颈部癌以及软组织肉瘤的大小和病变范围,并可协助鉴别原发或转移性癌。腔道造影对空腔脏器相应部位肿瘤的诊断有重要价值。胃肠道气钡双重造影、经皮穿刺肝胆管造影、经内镜胰胆管造影、尿路造影和乳腺导管造影等都可为诊断与鉴别诊断提供重要线索。选择性血管造影能发现较小的病变并可了解肿瘤的血液供应情况。淋巴造影通过从下肢浅表淋巴管内注入造影剂后摄片,能显示盆腔、腹主动脉旁及腹膜后肿大的淋巴结和异常走向的淋巴管,有助于恶性淋巴瘤、睾丸肿瘤和妇科肿瘤的临床分期。乳腺钼靶片和干板摄片在临床上常用于鉴别乳腺良、恶性病变,亦可用于高危人群的普查。

计算机 X 线体层摄影(CT)于 20 世纪 70 年代起应用于临床,近年来已广泛应用于全身各脏器的检查。由于 CT 密度分辨率高,能显示人体的解剖结构和肿瘤与周围组织密度对比,因此特别适合于体内深部器官的检查,例如脑、肺、纵隔、肝、胰腺、肾、腹膜后和盆腔肿瘤等。使用造影剂可使肿瘤在 CT 扫描上强化,有利于对肿瘤的定位和定性。螺旋 CT 较普通 CT 更有其优越性,扫描时间短,减少图像的运动伪影;CT 仿真内镜、血管造影、三维成像。螺旋 CT 的连续运动还可检出微小病灶。

磁共振成像(MRI)与 CT 相比,其对比分辨力更好,无电离辐射,也不用含碘的造影剂,无碘过敏危险,没有骨伪影的干扰,并可显示任何截面。是检查中枢神经系统疾病和脊髓病变的首选方法。对观察肿瘤和血管关系、纵隔肿瘤和肿大淋巴结、盆腔肿瘤、颈和乳腺肿瘤也有一定价值。

超声波探查用于肿瘤诊断已有半个世纪的历史。对甲状腺、肝胆、胰腺、肾以及卵巢的囊性病变与实质性病变鉴别很有价值。对胸腹水的定位、引导经皮肝穿刺、腹腔内肿块穿刺都有很大的帮助。超声检查因其价格低廉、无损伤、能反复检查等优点,已在肿瘤诊断中广泛应用。

内镜在肿瘤诊断中占有重要地位,目前已发展到纤维内镜和电子内镜,能对全身各系统的外腔、管腔和闭合式的体腔(如胸腔、腹腔和关节腔等)进行观察,用肉眼直接分辨正常与病变组织的形态特征,并可在直视下取活体组织做病理检查。

放射性核素检查是一种简便、安全、非创伤性的检查方法。除能显示形态外,还能反映器官组织生理代谢功能。对诊断异位甲状腺、甲状腺癌转移灶的定位、术后残留甲状腺组织随访、软组织恶性肿瘤、淋巴系统恶性肿瘤以及早期诊断骨转移都有独到之处。由于放射性核素灵敏度高,对骨转移病灶的显示可较 X 线早 3～6 个月,但有时有些良性病变例如关节炎、骨折、结核、骨髓炎也可呈阳性表现,因此对 ECT 显示了病灶而 X 线片阴性的患者还须结合其他有关检查方法来确诊。多发性骨髓瘤仅有溶骨病变而无新骨形成,骨扫描往往帮助不大。镓扫描可显示恶性淋巴瘤深部淋巴结的情况,有助于临床分期。PET 自 20 世纪 90 年代开始用于肿瘤诊断。根据恶性组织糖代谢比周围正常组织或非肿瘤组织高的原理,由静脉推注超短半衰期放射性核素 ^{18}F、^{13}N、^{15}O、^{11}C 等,然后行扫描,经计算机三维重建,得到高分辨率、高清晰度的断层图像,对良、恶性肿瘤的鉴别准确率较高。PET 所显示肿瘤部位生化代谢的情况,对早期诊断和治疗后的疗效评价很有价值。PET 诊断肺结节影的敏感性＞90%,特异性 80%左右,对临床上其他方法不能检出的转移灶,以及原发灶不明肿瘤也有诊断意义。

【肿瘤的临床分期】

为了准确估计病情,判断预后,决定治疗方案,评价疗效,比较不同的治疗方法并且有利于国际交流,美国癌症联合会(AJCC)和国际抗癌联盟(UICC)自 1958 年起发表并每隔几年修订恶性肿瘤的分期(staging of malignant tumors)。近年来 AJCC 分期系统更新较快,它根据肿瘤的病情结合预后的判断不断修正分期。AJCC 分期系统采用 TNM 分期法来描述恶性肿瘤的累及部位,T 表示原发肿瘤的大小;T_X 指原发肿瘤不能评估,T_0 指无原发肿瘤证据,Tis 指原位癌,T_1～T_4 指原发肿瘤的大小和程度。N 表示

淋巴结转移情况，N_X指区域淋巴结不能被评估；N_0指没有区域淋巴结转移，N_1～N_3指区域淋巴结的转移程度；M表示有无远处转移；M_0指无远处转移，M_1指有远处转移。一旦TNM确立，可将肿瘤分为Ⅰ～Ⅳ期，有些肿瘤可以再具体细分，如$Ⅲ_A$、$Ⅲ_B$期等。

有些肿瘤的治疗和预后与病理分级或浸润深浅密切相关，因此也有采用其他一些分期方法。例如恶性黑色素瘤用Clark分期方法表示肿瘤侵犯到表皮、真皮、皮下组织的深度和层次。软组织肿瘤采用GTNM分期法，标明肿瘤分级程度。小细胞肺癌同时采用美国退伍军人医院的局限期和广泛期的分期法和TNM分期两种方法。霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤用Ann Arbor分期法。肠癌的TNM分期比Dukes分期更精确。临床分期可标以CTNM，病理分期则标以PTNM，在病程中再分期，标以rTNM(restage)。目前被广泛接受的TNM分期仅仅反映了疾病的解剖部位情况。在不久的将来，随着肿瘤生物标志物、基因检测等新技术的开展，以及新的靶向治疗的需要，肿瘤的分期将和肿瘤的分类一样，会有重大的修改。对患者进行分期的同时，必须对患者的全身状况进行评价，应包括患者的心肺功能，肝肾功能和造血功能等。卡诺夫斯基的行为状况评估(karnofsky performance scare，KPS)分别由Karnofsky和Burchenald在1948年提出，并于1949年报告用此方法对癌症患者的化疗进行临床评价，将患者的体能情况分成11个等级，从100的无病态到0的死亡。近年来亦有采用更为简便的Zubrod-ECOG-WHO评分方法(Zubrod-ECOG-WHO score，ZPS)，将患者的体能情况从无病态的0到死亡的5，分成6个等级。我国在新药临床试验中大多采用后一种分级方法(表8-1-1)。总之经过多年的临床实践，很多学者认为此两种方法作为肿瘤患者的临床功能状态的检测指标具有简便、可靠、易于操作的特点，不但适用于晚期癌症患者全身状况的评估，也可以作为一种定量的检测指标，用于一般肿瘤患者和其他慢性危重患者功能状态的预测，并作为肿瘤患者治疗前后疗效的客观评估指标。

表8-1-1 行为状态评估

Karnofsky(KPS)		Zubrod-ECOG-WHO(ZPS)	
正常，无症状及体征	100	0	正常活动
能进行正常活动，有轻微症状及体征	90	1	有症状，但几乎完全可自由活动
勉强可进行正常活动，有一些症状或体征	80		
生活可自理，但不能维持正常生活或工作	70	2	有时卧床，但白天卧床时间不超过50%
有时需人扶助，但大多数时间可自理	60		
常需人照料	50	3	需要卧床，卧床时间白天超过50%
生活不能自理，需特别照顾	40		
生活严重不能自理	30	4	卧床不起
病重，需住院积极支持治疗	20		
病危，临近死亡	10		
死亡	0	5	死亡

【肿瘤标志物】

肿瘤标志物(tumor marker)是包括基因异常表达产物在内的反映肿瘤存在的一些生物活性物质。

1. 与肿瘤相关的基因　包括癌基因、抑癌基因和肿瘤相关基因。正常细胞中存在不致癌的原癌基因。原癌基因产物起调控细胞生长、增殖、发育和分化的作用，对人体并无害处。当各种致癌或促癌物质作用，使原癌基因通过点突变，融合基因形成，转录增高或基因增幅而活化后才会引起癌变。根据序列同源性，原癌基因受体可分成生长因子配体受体超家族，如酪氨酸激酶受体表皮生长因子受体(EGFR)家族，包括EGFR或erbB-1、erbB-2/neu/Her-2和erbB-4；血小板生长因子受体(PDGFR)家族，包括pdgfr-α/β、csf-1r、kit和flk2/3；Fgf受体家族fgfr-1-4；神经生长因子受体(NGFR)家族trkA-C；肝细胞生长因子受体(HGFR)家族met和ron；胰岛素受体ros和神经胶质来源的神经营养因子(GDNF)受体。表8-1-2是部分已探明的原癌基因/癌基因(oncogenes)分类。抑癌基因(cancer suppressor genes)又称抗癌基因，也存在于正常细胞中，它能抑制细胞转化和肿瘤的生长。在一些肿瘤的发生中发现有抑癌基因的缺失、失活或突变。例如视网膜母细胞瘤、小细胞肺癌、乳腺癌等与13号染色体上Rb基因及胃癌、肝癌、肠癌、乳腺癌与p53基因的关系已有许多研究。

2. 肿瘤基因表型标志物　是包括基因的异常表达产物在内的反映肿瘤存在的一些生物活性物质。是肿瘤细胞在原发灶部位产生或由于转移而引起相关器官组织产生的

表 8-1-2　部分已探明的原癌基因/癌基因分类

类型		位　置	功　能	与人类肿瘤相关性
Ⅰ	生长因子	分泌型		
	sis		PDGF 家族	肉瘤
	hst		FGF 家族	胃癌
	int-2		FGF 家族	乳腺癌
Ⅱ	酪氨酸受体	细胞膜		
	erbB		EGF 受体	神经胶质母细胞瘤
	erbB-2/neu/Her-2		EGF 受体家族	结肠/乳腺/胃/卵巢/肺
	met		HGF 受体	肾/甲状腺/肝/肉瘤
	ret		GDNF 受体	甲状腺
Ⅲ	非酪氨酸受体	细胞膜/细胞质/细胞核		
	src		膜连接的通过整合 RTK/GPCR* 的信号转导	结肠/乳腺/胰腺
	abl		通过 ras/rac/Stat/P13K/BclX1 活化的信号转导	白血病-CML 和 ALL
Ⅳ	GTP 连接	细胞膜		
	K-ras		MAPK 信号	结肠/胰腺/白血病
Ⅴ	S/T** 激酶	细胞膜/细胞质		
	raf		MAPKK 磷酸化	结肠/黑色素瘤
	蛋白激酶 C		Ca^{2+} 释放	肺/乳腺/脑/甲状腺
Ⅵ	转录因子	细胞核		
	N-myc		DNA 连接	神经母细胞瘤
	jun		DNA 连接/转录	骨肉瘤/皮肤癌
	β-连环蛋白		TCF 活化	结肠/肾/乳腺
Ⅶ	细胞周期	细胞核		
	cyclin D1		活化 CDK4/6	乳腺/肺/子宫内膜/膀胱
	Mdm1		p53 和 pRb 的失活	肉瘤
Ⅷ	凋亡	细胞质/线粒体		
	Bcl-2		Bax 和 Bak 的失活	淋巴瘤

注：* GPCR＝G 蛋白连接受体；** S/T＝丝氨酸/苏氨酸

物质。根据其生化和免疫学特征一般将它们分为肿瘤特异性抗原、肿瘤相关抗原、酶及其同工酶和激素。这些物质存在于肿瘤患者的组织、血液和排泄物中，与正常组织和细胞所表达的生物活性物质有所不同，正常组织或良性病变中不存在或含量低。理想的肿瘤标志物还应该有高度特异性和敏感性。最好在肿瘤亚临床期就能够被检出。实际上绝对理想的肿瘤标志物还不多。通过对这些活性物质在血液中的检测，有助于对恶性肿瘤的诊断、鉴别诊断、肿瘤负荷的评估，判断预后、评价疗效以及复发和转移的监测等。临床常用的有：

（1）甲胎蛋白（AFP）：由胎儿生长发育中卵黄囊和肝细胞合成，胃肠道黏膜也有少量合成。1 岁婴儿血的 AFP 降至正常水平。AFP 是原发性肝细胞癌最灵敏、最特异的标志物。我国患者约 60%～70%AFP 异常升高。健康成人血浆浓度<25μg/L，若持续≥200μg/L，除了妊娠、生殖细胞肿瘤应考虑肝细胞癌的诊断。在治疗过程中 AFP 也可作为观察病情和疗效的指标。对监测复发转移很有意义。约 75%卵黄囊肿瘤、70%胚胎性肿瘤患者的 AFP 异

常升高。消化道肿瘤特别伴肝转移时 AFP 易升高。此外，活动性肝炎、肝硬化有肝细胞再生时可有一过性 AFP 升高，但一般不超过 2～3 个月。

(2) 癌胚抗原(CEA)：属胚胎性抗原。妊娠头 2 个月时存在于胎儿的肠管、胰腺和肝中。97%健康成人的血清中 CEA＜2.5μg/L。在消化系统恶性肿瘤、原发性肺癌和乳腺癌等均可升高。在非癌症人群中，长期吸烟者、结肠息肉、肠炎、结缔组织病、心血管疾病等也可轻度升高。在结直肠癌的研究中发现 CEA 的水平与病期有明确相关。结肠癌术后 6 周，如果 CEA 仍不能降至正常应考虑肿瘤有残留，术后 CEA 再度增高者有转移或复发的可能。因此 CEA 在判断预后和观察疗效、监测复发中有较大的临床意义。

(3) CA19-9：是唾液酸-N-岩藻糖Ⅱ有关的低聚糖抗原，是诊断胰腺癌和胆管癌较好的标志物，特异性为 75%～80%，正常值＜37kU/L。胰腺癌 CA19-9 值＞1000kU/L 时手术切除的几率仅 5%左右。肝转移时易升高。少数胰腺炎患者 CA19-9 仅轻度升高，伴阻塞性黄疸症时轻、中度升高。此外在结直肠癌、胃癌、肝癌患者的血清中 CA19-9 也可有明显增高。与 CEA 和 AFP 联合检测可进一步提高消化道肿瘤的阳性率诊断和早期检出癌的复发。

(4) CA125：是高分子糖蛋白复合物，为卵巢癌的主要标志物。浆液性囊腺癌的 CA125 升高幅度比黏液性卵巢囊腺癌更明显。在复发监测中，CA125 的升高可早于临床几个月，因此 CA125 可作为卵巢癌监测疗效和随访的一个重要指标，但在胰腺癌、肝癌、胃癌、肠癌、肺腺癌、恶性淋巴瘤以及慢性胰腺炎、慢性肝炎、肝硬化、盆腔炎性病变、子宫内膜异位症时亦可升高。在卵巢良性囊腺瘤和恶性囊性上皮瘤的穿刺液中 CA125 可明显增高。

(5) CA50：是糖类抗原，正常组织不产生 CA50，恶变时升高。对消化道肿瘤的诊断价值与 CA19-9 相近。胰腺癌、胃癌和结直肠癌血清 CA50 升高分别为 79%、77%和 64%，子宫、卵巢、膀胱、前列腺和乳腺癌也可有不同程度的升高。

(6) CA15-3：是一种糖蛋白。乳腺癌中增高者约 30%～50%。肿瘤体积大者增高的百分比高。乳腺癌转移时，80%患者的 CA15-3 增高，CA15-3 值大于正常值 4 倍以上时可确定有转移。在临床检出转移灶前几个月 CA15-3 即可增高。发生转移患者中，CA15-3 明显增高者生存期比 CA15-3 值正常者明显缩短。在治疗过程中，CA15-3 值的变化可反映疗效。因此 CA15-3 可作为乳腺癌诊断的辅助指标并可监测转移、评估疗效和预后。在肺癌(特别是腺癌)、卵巢癌和乳腺、卵巢的良性病变中有时 CA15-3 也有升高。

(7) CA27.29：临床意义与 CA15-3 相似，主要用于乳腺癌的评估疗效和监测转移复发。

(8) CA72-4：是黏蛋白类癌胚抗原。对胃癌特异性较高，敏感性 59%。结直肠癌、胰腺癌、卵巢癌和非小细胞肺癌也可异常升高。

(9) 前列腺特异性抗原(PSA)：是人前列腺腺泡和腺管上皮产生的一种糖蛋白。器官特异性 90%～97%，敏感性 87%～89%。正常男性总 PSA＜3μg/L，游离 PSA(f-PSA)占总 PSA 的 10%～20%。PSA 升高见于前列腺癌和前列腺增生性疾病。f-PSA 较总 PSA 更敏感，当总 PSA 正常而 f-PSA 升高时提示前列腺癌可能性大。故目前常同时测定总 PSA 和 f-PSA。PSA 对前列腺癌的诊断和术后监测有实用价值。前列腺切除者若原来的高浓度持续不降或术后再度上升者，提示手术不彻底或有转移的可能。急性前列腺炎和前列腺腺瘤患者的血清 PSA 升高程度轻微，若病程中 PSA 进行性明显增高，应考虑有前列腺癌的可能。前列腺触诊后血清 PSA 会增高，应在触诊后一周再查血。早期前列腺癌的 PSA 可正常，因此对人群的普查意义不大。

(10) 碱性磷酸酶(ALP)：是膜结合酶。反映来自肝、骨骼、小肠及胎盘 4 个部位同类酶的总活性。原发性肝癌伴胆道阻塞时 ALP 明显增高。转移性肝癌中 78%ALP 升高。骨肿瘤和骨转移的 ALP 增高与骨质破坏的类型有关。有成骨时 ALP 明显升高，例如成骨肉瘤、前列腺癌和软骨肉瘤等。多发性骨髓瘤的 ALP 往往正常或仅轻度升高。甲状旁腺癌大量分泌甲状旁腺素时 ALP 明显升高。肝细胞癌时 ALP 同工酶Ⅰ升高，肿瘤骨转移时则同工酶Ⅲ升高明显。儿童生长发育期 ALP 也增高。

(11) 酸性磷酸酶(ACP)：ACP 存在于血细胞及其他细胞的溶酶体和前列腺中。前列腺中 ACP 含量较其他组织高，是前列腺的特征性酶。ACP 对前列腺癌骨转移的诊断以及监测疗效有重要意义。在前列腺肥大和一些转移性骨肿瘤患者中 ACP 亦可升高。

(12) 乳酸脱氢酶(LDH)：LDH 属糖酵解酶。共有五种同工酶。在白血病、恶性淋巴瘤和肺癌中 LDH-3 明显升高，而畸胎瘤、精原细胞瘤以 LDH-1 增高明显。在非霍奇金淋巴瘤中，LDH 水平是重要的预后因素。治疗前 LDH 高的患者预后差。用 LDH 可鉴别卵巢原发或转移性癌，前者通常明显升高，LDH-1、LDH-2 也增高。此外体腔积液时，若体液的 LDH 和血液 LDH 比值＞0.6，提示恶性积液的可能性大。在用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)的患者中，LDH 可升高，可能与骨髓中干细胞生长加快有关。

(13) β_2微球蛋白：β_2微球蛋白首先在肾小管性蛋白尿患者中发现，在免疫性疾病、肾病、一些炎性病变时均可增加，也是淋巴造血系统恶性肿瘤的一个重要标志物。例如在慢性淋巴细胞白血病、恶性淋巴瘤和多发性骨髓瘤，β_2微球蛋白都可升高，升高明显者生存期短。

(14) 绒毛膜促性腺激素(HCG)：是一种糖蛋白类激素，由胎盘滋养层细胞合成。妊娠妇女受孕 8 天时血和尿中可测出 HCG。HCG 是恶性滋养细胞肿瘤诊断、监测疗

效和估计预后的重要指标。妊娠妇女 HCG 异常升高或流产刮宫后 HCG 持续高于正常时应考虑恶性葡萄胎或绒毛膜上皮癌的可能。绒毛膜上皮癌治疗后仍有 HCG 升高则应继续治疗。绒毛膜上皮癌患者脑脊液中 HCG 值的明显升高可作为脑转移的一个证据。HCG 也是非精原细胞性睾丸癌敏感的标志物。约 10%的精原细胞瘤 HCG 升高。此外，子宫内膜异位症、卵巢囊肿、肝硬化以及乳腺癌、胰岛细胞癌、恶性黑色素瘤和原发性肝细胞癌亦偶有 HCG 的轻度升高。

(15) 降钙素：是单链多肽激素，由甲状腺滤泡细胞 C 细胞合成和分泌，受血中磷、钙、镁浓度、胃泌素、胰高血糖素以及肠促胰酶素等的调节。在甲状腺髓样癌患者中，降钙素升高。此外乳腺癌、肺癌、胃肠道癌有骨转移时、肺癌出现副肿瘤综合征时，降钙素均可升高。肝癌和肝硬化患者有时降钙素亦见升高。

(16) 促甲状腺激素(TSH)：是糖蛋白激素，甲状腺癌患者可升高。

(17) 神经烯醇化酶(NSE)：是烯醇酶的异构体。只存在于神经组织和神经内分泌组织中。常用于小细胞肺癌和神经母细胞瘤的辅助诊断。小细胞肺癌的 NSE 浓度和升高率往往与病期相关，局限期病变 50%升高，而广泛期则 100%升高。此外，NSE 对神经母细胞瘤有协助诊断和判断预后的价值，在甲状腺髓样癌中 NSE 也可轻度升高。

(18) 细胞角蛋白 19 片段(CYFR21-1)：是细胞结构蛋白。在非小细胞肺癌中明显增高，鳞癌的阳性率为 70%，腺癌的阳性率为 63%，晚期肺癌的灵敏度更高。

(19) 肿瘤特异性相关因子(TSGF)：是数种与恶性肿瘤生长相关的糖类物质和代谢物的统称。对常见肿瘤的灵敏度为 86%，特异性为 97%。对判断预后、评价疗效也有意义。

(20) 岩藻糖苷酶(α-AFU)：是非特异性溶酶体酸性水解酶。是原发性肝细胞肝癌的标志物，与 AFP 无明显相关性。AFP 正常的原发性肝癌，AFU 的阳性率可达 90%。两者联合检测可提高到 93.4%。肝硬化和肝炎活动期 AFU 也可升高。

临床上常联合应用 2 个或 2 个以上的肿瘤标志物来提高敏感性和阳性率。原发性肝细胞癌的 AFP 阳性率约 70%，联合应用 CEA 和 CA19-9 阳性率可>90%。在转移性肝癌中，可用 CEA 和 CA19-9 联合检测以协助诊断和随访病情。此外，ALP、γ-GT 和 LDH 也可作为随访的指标。在结直肠癌中，CEA 和 CA19-9 是最重要的检查项目，其他可选用的有 CA72-4、CA50 和 CA125 等。生殖细胞恶性肿瘤则常检测 AFP 和 HCG。胰腺癌的主要肿瘤标志物是 CA19-9，CEA 和 CA50 可作为补充检测指标，有报道称联合检测阳性率可高达 80%。

【肿瘤的治疗】

恶性肿瘤约有 200 多种，性质类型各异、累及的组织和器官不同，病期不同，对各种治疗的反应也各不相同。而且大多数恶性肿瘤目前尚难做到早期诊断，患者在确诊时大多已属中、晚期。即使在确诊时无临床转移证据的患者在经单纯局部治疗后，50%的患者仍会发生远处转移，因此大部分患者需要综合治疗。由于手术、放疗和化疗等综合治疗的进展，乳腺癌、鼻咽癌、上颌窦癌、肾母细胞瘤、宫颈癌和恶性淋巴瘤等疾病的 5 年生存率已有明显提高，肺癌、消化道肿瘤、泌尿生殖系统肿瘤的生存情况也有改善。肿瘤治疗应由多学科专家对患者的全身和局部各种因素、肿瘤生物学行为及病理病期等作全面分析后，制订合理的近期和远期治疗计划，患者才能治愈或获长期生存。

(一) 外科治疗 外科手术曾是治疗恶性肿瘤的唯一方法。半个多世纪以来，由于对肿瘤的发生发展、生物学行为和病理学从分子水平进行了深入研究，治疗策略已有很大变化，但迄今外科手术仍是治疗某些恶性肿瘤的主要方法，单纯手术可治愈早期局限性恶性肿瘤如口唇癌、甲状腺癌、唾液腺癌、乳腺癌、宫颈癌甚至小肝癌等。

肿瘤外科学(tumor surgery)是外科学的分支，除了遵循普外科的治疗原则外，有其自身的特点。肿瘤外科必须与病理学密切结合，手术切除的每例标本必须送病理检查，对切取活检的标本要足够大，至少要 $1cm^3$，并避免机械性损伤。在病变和正常组织交界处取材，可便于观察从正常到异常的变化。肿瘤手术要在彻底切除肿瘤的前提下做到创伤小，范围不一定要大，以求尽量保留机体功能。肿瘤外科必须遵循“无瘤操作”原则。手术操作要轻巧，避免挤压瘤体，尽量避免钝性分离以减少播散；术中应先处理静脉后处理动脉，先处理较远淋巴结再处理邻近肿瘤的淋巴结，并将肿瘤与其附近的淋巴结整块切除；为了防止瘤细胞种植应注意用纱布保护创面和切面边缘并避免血液流出污染创面。关闭胸腹腔前可用抗癌药冲洗胸腹腔以避免癌细胞种植。

外科手术在肿瘤治疗中的应用归结起来大致有以下几方面：①作为单一治疗方法对肿瘤进行根治。这种方法仅适合于早期病变。手术范围包括广泛切除原发灶和周围可能被浸润的正常组织，彻底清除所有的区域淋巴结。②作为综合治疗的组成部分与放疗、化疗联合应用，近 30 年来对多数常见恶性肿瘤切除范围逐渐缩小，目的是在不降低治愈率的情况下减少因手术而导致的并发症，并保全脏器功能和好的生活质量。例如乳腺癌的手术已从根治术、扩大根治术转变到改良根治术和保乳手术。前哨淋巴结活检的应用更能有的放矢地选择治疗方式，对早期病变避免了不必要的过度治疗；对肢体的软组织肉瘤也以局限性手术加放疗、化疗替代了截肢术。③减负荷手术：切除大部分肿瘤，减少肿瘤的负荷从而增强其他治疗方法的疗效或防止并发症。例如晚期卵巢癌姑息性切除大部分卵巢肿瘤，化疗后进行二探手术，再切除残留病灶以及网膜病变，可明显延长生存。已有肝转移的大肠癌，切除原发灶，可以减少原

发肿瘤的出血、梗阻，改善患者一般情况，为进一步行化疗和靶向治疗创造条件，对有肝转移病灶数目少的大肠癌患者经过含手术的综合治疗，5年生存率可达20%～30%。结外型胃肠道淋巴瘤的手术切除可防止化疗后肿瘤快速退缩导致的穿孔或出血。④转移灶的切除：恶性肿瘤的转移按转移病灶出现的时间有同时和异时之分。当发现原发肿瘤同时出现转移时，经过严格筛选，也可手术，如原发性肺癌仅有骨或脑的单个转移病灶，而原发肺癌又可彻底切除者，可同时或先后行原发灶加转移灶的切除手术。对异时出现的转移灶，例如有些软组织肉瘤和骨肉瘤的单个肺转移、肠癌的单个肝转移灶，在原发灶治疗趋稳定后，可行手术切除转移灶而获得长期生存。⑤肿瘤急症：胃肠道梗阻行捷径术、造瘘术以缓解症状。⑥作为缓解症状的姑息性手术：如胰头和十二指肠壶腹癌行胆囊-空肠吻合术可使黄疸消退。⑦诊断性手术：对不宜穿刺的软组织肉瘤、疑有恶变的黑痣应作切除活检以明确病理诊断。⑧预防性手术：对有些极可能发展成肿瘤的高危器官，可采用外科预防性切除的方式，从而阻止肿瘤的发生。子宫颈严重异型增生时可行子宫颈锥形切除，偶尔也有行全子宫切除术。家族性多发性肠息肉病和溃疡型结肠炎可行肠道切除预防肠癌。遗传性乳腺癌的家族成员，经检测为BRCA1和BRCA2有突变的健康携带者，行双侧乳腺预防性切除可能比密切随访更有益。

8

（二）放射治疗　放射治疗（radiotherapy）也是恶性肿瘤的主要治疗方法之一。是在20世纪初随着肿瘤生物学、放射生物学和放射物理学的形成而发展起来的。近一个世纪来，放疗仪器已由深度X线机发展到超高压装置，如^{60}Co远距离治疗机、医用加速器（包括电子感应加速器、电子直线加速器和电子回旋加速器）和高线性能量传递放疗机等。放射源有X线治疗机和各类加速器产生的X线、放射性核素放出的α、β、γ射线以及高线性能量传递的快中子、质子、负π介子等。由于各项技术的发展，特别是计算机的应用，使放射治疗技术可达到更为精确的程度，对特定体积的组织能够给予精确的限定能量，如应用包括多叶准直器、三维适形放射治疗、立体定向放疗设备、束流调强放射治疗等现代放疗设备的应用，可最大限度地将放射剂量集中到病变部位，杀灭肿瘤细胞，而使正常组织和器官少受或免受不必要的照射。

在临床上对不同肿瘤按治疗目的可进行根治性或姑息性放疗。根治性放疗适合于对放射线敏感的恶性肿瘤。如皮肤癌、鼻咽癌、扁桃体癌、口咽癌、喉癌、舌癌、精原细胞瘤、乳腺癌、霍奇金淋巴瘤、恶性淋巴瘤、子宫颈癌、前列腺癌等。这些肿瘤在早期通过单一放射治疗能达到痊愈。对有些肿瘤因内科疾病不能耐受手术或患者不愿手术，也可考虑行根治性放射治疗，例如：直肠癌、食管癌、非小细胞肺癌、宫体癌、纵隔肿瘤等。姑息性放疗常作为晚期患者缓解症状之用。如骨转移性癌、多发性骨髓瘤、部分神经系统恶性肿瘤经放疗后可减轻疼痛、减少病理性骨折的发生并缓解脊髓压迫等并发症。对恶性肿瘤引起的呼吸道、泌尿道、消化道梗阻或压迫，姑息性放疗可缓解症状。放疗也可使癌性溃疡清洁、创面缩小甚至愈合。小细胞肺癌恶性程度高、容易有中枢神经系统侵犯，经化疗达到临床完全缓解后，对颅脑进行预防性照射，可以减少脑转移发生率。放疗是综合治疗的重要组成部分。对放射敏感的局部晚期的非小细胞肺癌、食管癌、肾母细胞瘤、鼻旁窦癌、中耳癌、直肠癌行术前放疗可使肿瘤缩小，有利于手术切除，并可减少术中肿瘤细胞局部种植和远处转移的危险。对术后可能有微小残留肿瘤，例如脑瘤、非小细胞肺癌、直肠癌、肾癌、肾母细胞瘤、乳腺癌、软组织肉瘤等术后放疗可提高生存率。

放射治疗引起的不良反应有全身反应和局部反应。不良反应的出现与照射部位器官的耐受性、照射的总剂量、剂量分割、放射野大小相关，患者个体也有差异性。

全身反应的近期反应表现为乏力、厌食、恶心呕吐、头痛、骨髓抑制。在照射面积大、全身多处放射治疗后症状明显，并随着累积剂量的增加而加重。骨髓抑制最多见于全身多处骨放射后，特别是骨盆和其他扁骨。放射治疗远期的全身反应是免疫力下降，长期生存者特别是合并化疗的患者第二原发肿瘤发生率高。

局部反应根据损伤发生的早晚分为急性放射性损伤和后期放射性损伤。放射开始后3个月内发生的损伤为急性损伤，3个月后为后期损伤。急性损伤有皮肤黏膜充血、水肿、溃疡。经受照射的相应部位发生食管炎、肺炎、肠炎等。后期损伤可引起较为严重的后遗症。头颈部放疗后组织萎缩纤维化，甲状腺和甲状旁腺功能的减退，唾液腺分泌减少，导致口干，还容易引起龋齿。此外也可引起脑和脊髓损伤。胸部放疗后致死性心肌梗死发生率较普通人群增加3倍。其他后期损伤有慢性缩窄性心包炎、心包积液和肺纤维化等。在放射野内可发生第二肿瘤，一般在十年后发病。女性患者在30岁之前接受胸部放疗，以后发生乳腺癌的危险性大大增加。

晚期患者有广泛转移或恶病质，有心、肺、肝、肾衰竭、内脏穿孔或大量出血、体腔大量恶性积液时均属放疗禁忌证。

（三）肿瘤内科治疗　肿瘤的内科治疗是全身性的系统治疗，与局部的外科和放疗相比相对历史较短，但它的发展迅速。新药不断开发、疗效不断提高，是最有发展前途的治疗手段，也是当前恶性肿瘤临床研究中最活跃的领域。近年来由于分子生物学研究的发展，许多肿瘤相关基因和基因的产物不断发现和证实，信号转导通路研究的不断深入，发现了许多新的作用靶点，针对这些靶点在分子水平上进行靶向治疗的新型靶向药物层出不穷。目前进行的系统治疗可使约20%患者治愈，20%患者显著延长生存期（详见本篇 第二章 抗肿瘤药物的临床应用）。

参考文献

1. 汤钊猷. 现代肿瘤学. 第 3 版. 上海：上海医科大学出版社，2011.

2. Goldman L，Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Pennsylvania：Elsevier Saunders，2012.

3. Devita VT，Lawrence TS，Rosenberg SA. Cancer：Principles & Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia：Lippincott Williams & Wilkins Inc，2011.

4. McKinnell RG，Parchment RE，Perantoni AO，et al. The Biological Basis of Cancer. 2th ed. New York：Cambridge University Press，2006.

5. Bermejo-Pérez MJ，Márquez-Calderón S，Llanos-Méndez A. Effectiveness of preventive interventions in BRCA1/2 gene mutation carriers：a systematic review. Int J Cancer，2007，121(2)：225-231.

6. Davidson NO. Genetic testing in colorectal cancer：who，when，how and why. Keio J Med，2007，56(1)：14-20.

第二章　抗肿瘤药物的临床应用

通过半世纪对恶性肿瘤的临床实践，近年来已在肿瘤学领域内形成了一门新的分支学科——肿瘤内科学（medical oncology）。广义地说，它应包括肿瘤化疗、内分泌治疗、生物靶向治疗以及中医治疗等。

一、肿瘤内科学发展的历史

（一）1940—1960 年　20 世纪 40 年代初报告雌激素对前列腺癌有肯定疗效，接着在 1946 年发现了氮芥对白血病和霍奇金淋巴瘤有效，1948 年 Farber 用抗叶酸剂甲氨蝶呤治疗白血病成功。从此肿瘤化疗进入了新时代。在这阶段临床用药主要凭经验，并且仅单用一种药物治疗，很少能完全缓解。以后逐步建立了评价抗癌新药疗效的标准，对其毒副作用也开始有一定认识，并已总结出多种药物的临床推荐用药剂量。

（二）1960—1970 年　目前使用的大部分抗癌药例如长春碱、博来霉素、顺铂、阿糖胞苷等都已发现，甲氨蝶呤治疗绒毛膜癌获得成功。并且由于细胞动力学被应用于临床化疗、临床药理学（药代动力学和药效学）的发展以及对化疗药物作用机制有了进一步的阐明，相继建立了随机对照等研究方法，因此化疗临床疗效有所提高，特别是对儿童急性淋巴细胞白血病和霍奇金淋巴瘤的效果更为突出。

（三）1970—1980 年　一些肿瘤的联合化疗方案更趋成熟。更多的长春碱类药物合成和半合成，以及阿霉素、顺铂、紫杉类药物的相继发现并应用于临床。药物敏感性测定逐步受到重视。从多药联合化疗的逐步推广到主要包括外科、放射治疗，化疗和中医中药在内的多学科综合治疗的形成，因此这一阶段可称为肿瘤治疗中的重要里程碑。

（四）1980—1990 年　主要进行了耐药机制研究，使用生物反应调节剂以提高化疗疗效的研究，以及免疫治疗与化疗合用的研究。自发现术后辅助化疗（postoperative adjuvant chemotherapy）对乳腺癌的肯定疗效后，逐步发展成多种实体瘤的新辅助化疗（neoadjuvant chemotherapy）。化疗途径也已由全身用药发展到局部用药（如原发性肝癌的无水酒精注射）、动脉插管等介入化疗和腔内（包括胸腹腔、心包腔、膀胱内和鞘内）化疗等。

（五）1990 年以后　辅助用药使化学治疗有了很大的变化，粒细胞集落刺激因子的使用，减少了因联合化疗所导致的粒细胞减少的发生，使化疗药物剂量强度得以提高从而化疗的疗效也得以提高。止吐药物的广泛应用提高了患者的生存质量。大剂量化疗加粒细胞集落刺激因子支持的外周造血干细胞移植也适用于淋巴造血系统恶性肿瘤及部分化疗敏感的实体肿瘤。循证医学的思想越来越多地应用于临床肿瘤的诊治工作。

21 世纪以来，由于分子生物学研究的发展，许多肿瘤相关基因和基因的产物不断发现和证实，在分子水平上进行靶向治疗、生物治疗和免疫治疗的研究。多种低毒有效的药物开始在肿瘤治疗中发挥作用，利妥昔单抗和曲妥珠单抗这两种单克隆抗体已分别用于治疗 CD20 阳性的恶性淋巴瘤和 Her-2 阳性的乳腺癌，西妥昔单抗、贝伐单抗已在临床试验中被证明对晚期或复发的结肠癌有一定疗效。携带放射性核素的单克隆抗体目前也是一个研究热点，已用于临床的包括碘-131 结合 CD20 抗体的托西莫单抗（tosi

tumomab）和钇-90结合CD20抗体的替伊莫单抗（ibritumomab），这两种单克隆抗体都被用于治疗恶性淋巴瘤。小分子药物吉非替尼和厄罗替尼已批准上市用于治疗非小细胞肺癌。酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病和胃肠道间质瘤，新生血管抑制剂贝伐单抗和恩度，兼有新生血管抑制和免疫调节功能的沙利度胺和来那度胺（lenalidomide）以及同时抑制多种激酶的索拉非尼、舒尼替尼等均已在临床应用。同时高效低毒的细胞毒药物还在继续开发。

二、抗肿瘤化疗的现状

尽管迄今单用化疗（chemotherapy）能基本治愈的恶性肿瘤仅有以下几种：滋养叶癌、急性淋巴细胞白血病、霍奇金淋巴瘤、急性早幼粒细胞白血病、侵袭性非霍奇金淋巴瘤、睾丸肿瘤、急性粒细胞白血病、某些儿童实体瘤（Ewing肉瘤、胚胎性横纹肌肉瘤、肾母细胞瘤），但至少已有20余种恶性肿瘤可用化疗延长存活期，减少术后复发和转移，并明显提高肿瘤患者的生活质量。由于一旦确诊，约2/3的肿瘤病期已属中、晚期，所以估计约有60%～70%的患者在整个病程中有应用化疗的指征，这一事实已被国内外众多临床医师接受。

8

（一）化疗的适应证

1. 各种类型的白血病、多发性骨髓瘤、霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤以及组织细胞肿瘤。

2. 化疗疗效较好的恶性肿瘤　绒毛膜上皮癌、恶性葡萄胎、精原细胞瘤、卵巢癌和神经母细胞瘤。

3. 实体瘤术前、放疗前的新辅助化疗，术后的辅助化疗。

4. 实体瘤广泛转移或治疗后复发转移。

5. 恶性体腔积液　胸腔、腹腔、心包腔内化疗。

6. 肿瘤急诊　上腔静脉压迫综合征、脊髓压迫、脑转移颅内高压，不宜或无法放疗时。

7. 提高局部药物浓度　介入治疗、膀胱内灌注和鞘内注射。

（二）化疗的禁忌证

1. 全身衰竭或恶病质，如Karnofsky行为状态评估在60以下时一般不宜用全身化疗。

2. 心功能失代偿时禁用蒽环类抗生素类化疗药，特别是阿霉素，另外大剂量环磷酰胺和氟尿嘧啶，三尖杉碱和喜树碱等也可引发心脏毒性。

3. 明显黄疸或肝功能异常时不宜用全身化疗，化疗后如屡次出现肝功异常者也不宜再用全身化疗。

4. 肾功能不全者禁用顺铂和大剂量甲氨蝶呤，在老年患者即使肾功能减退仅属轻度，顺铂剂量也宜酌减，更切忌一次大剂量用药。

5. 严重肺功能减退时禁用博来霉素、甲氨蝶呤和白消安等。

6. 明显骨髓功能不全者一般禁用全身化疗（顺铂和肾上腺皮质激素除外），如周围血粒细胞绝对计数低于1.5×10^9/L或血小板计数少于50×10^9/L时慎用化疗。

7. 发热、大出血、感染、大量腹水、失水、电解质和酸碱平衡失调者不宜用全身化疗。

8. 胃肠道吻合术后2周内一般不宜用化疗（腔内化疗除外）。

9. 大面积放疗结束后需休息2～4周后再用全身化疗。

10. 已知对某类化疗药过敏者。

三、细胞增殖动力学概念

了解细胞动力学的基本概念对设计理想的化疗方案至关重要，现简单介绍如下：

（一）人体组织的三种细胞（静态型、扩展型和更新型）

成人的静态型组织如神经和肌肉等几无增殖周期中的细胞（又称集落形成细胞）；扩展型组织如肝、肾等则在有细胞丢损时，可有较多细胞进入增殖周期；更新型组织如血细胞、毛发、皮肤、胃肠道黏膜和生殖细胞等都经常有部分细胞处于增殖周期。正常组织或肿瘤处于增殖周期的细胞数与同一组织或肿瘤细胞总数之比称为生长比率（growth fraction，GF）。GF高的肿瘤增大较快，其倍增时间（doubling time，DT）也相应较短，这时它对化疗药物的敏感性也较高。

（二）细胞增殖周期的分期与G_0期细胞

1. 静止期（G_0）细胞为有繁殖能力的后备细胞，虽有增殖力但暂不分裂。当增殖周期细胞大量杀灭后，G_0期细胞即可补充进入周期。在骨髓中G_0期细胞较多，因此在一定程度上可避免遭受化疗或放疗损伤。肿瘤的G_0期细胞对化疗基本不敏感，因此常为复发或转移的根源。

2. 处于增殖周期的细胞可分为G_1期、S期、G_2期和M期　G_1期又称合成前期，主要合成RNA（特别重要的是合成mRNA），并为S期作准备。这期所占时间，由数小时至若干天不等。S期即DNA合成期，此期进行DNA复制和组蛋白合成，在结束时，细胞内DNA量加倍并形成多倍体。此期所占时间约18～30小时（正常细胞为11～13小时；良性肿瘤约11～17小时）。S期细胞数占细胞群体总数之比称为标记指数（labeling index，LI），它可代表肿瘤的增殖情况，LI越高则对周期特异性化疗药物越为敏感。G_2期称为合成后期，为M期作准备，此时除继续合成RNA和蛋白质外，出现染色体凝聚并形成有丝分裂所需的细胞器。此期需时2～3小时，较为恒定。M期即有丝分裂期，又可分为前、中、后和末4相，约经1～2小时后细胞质即平分为两半。

四、抗肿瘤药物的代谢动力学

抗肿瘤药物的代谢动力学(pharmacokinetics)主要研究抗肿瘤药物在体内动态变化及规律，包括吸收、分布、代谢和排泄的动态变化，对选择给药途径、剂量和给药间隔时间等有指导意义。

(一) 吸收　是药物从给药部位到体循环的过程。临床上用生物利用度来反映药物吸收的程度。生物利用度(F)是指药物通过非静脉途径相对于静脉给药被吸收入血的相对量。生物利用度可通过以下公式来计算。$F = AUC_{po}/AUC_{iv} \times 100\%$($AUC$表示曲线下面积，po表示口服给药，iv表示静脉给药)。口服给药主要由小肠吸收。通过被动扩散和主动运转两种方式。脂溶性药物吸收较好(如CCNU)，水溶性药物吸收不完全(如CTX)。口服给药吸收影响因素较多，个体差异也大，可通过测定血药浓度了解吸收情况。肌肉或皮下给药一般在15分钟内吸收，因肌肉、皮下血流丰富，生物利用度高。静脉给药吸收为100%。

(二) 分布　是药物从体循环到达各种组织的过程。抗癌药物在组织中分布广泛，但对肿瘤选择性分布较差。例如：BLM分布广泛，但在肺、皮肤、鳞癌细胞中水解BLM的肽酶活力很低，故药物相对浓度较高。卡莫司汀(卡氮芥)等储存在骨髓的脂肪组织中，故有延迟性骨髓抑制。VCR反复给药后缓慢积蓄于有丰富微血管的神经组织中引起神经毒性。亚硝脲类脂溶性强，可透过血脑屏障，可用于肿瘤脑转移或脑膜转移的治疗。此外，全身给药时胸腹腔内分布很少，故应通过穿刺腔内给药使药物浓度增加几倍到几百倍。

(三) 代谢　是抗肿瘤药物代谢动力学中的一个复杂又重要的过程。大多数抗癌药经肝的微粒体酶催化而代谢。其中细胞色素P450酶起重要作用。某些药物在体外无活性，经过体内代谢后才产生抗肿瘤活性。CTX经肝微粒体酶代谢后转变为醛磷酰胺，醛磷酰胺不稳定，在细胞内分解成磷酰胺氮芥及丙烯醛，磷酰胺氮芥有抗癌活性，而丙烯醛则可导致出血性膀胱炎。卡培他滨(希罗达)经羧酸酯酶、胞嘧啶核苷脱氨酶和胸腺嘧啶核苷磷酸化酶三级代谢后成为5-Fu而起作用。有些药物在联合应用时可产生相互作用。例如一种药物可产生酶诱导使同时使用的另一种药物的作用减弱，或者一种药物引起酶抑制使同时使用的另一种药物的代谢减少，作用增强，毒副反应增加。

(四) 排泄　肝胆系统和肾是药物排泄的主要途径。主要由肾排泄的药物有CTX、IFO、MTX、Vp-16等。脂溶性药物通过肾小球后大部分由肾小管再吸收，不易从尿中排泄。而高度亲水性离子化的药物不再由肾小管再吸收，可迅速从尿中排泄。如BLM、MTX 80%由尿排泄。MTX的排泄与尿的酸碱性有关，pH高时排泄增加。主要由肝胆系统排泄的药物有ADM、Act-D、长春碱类等药物。肝有损伤时，药物排泄减慢，毒性增加。

五、抗肿瘤化疗药物的分类

以往多将抗肿瘤化疗药物(chemotherapy drug)分为烷(烃)化剂、抗代谢药、抗生素、植物药、杂类药和激素六大类。结合细胞增殖动力学概念又可将化疗药分为细胞周期特异性和非特异性药物。前者如氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、羟基脲、替加氟(FT-207)和氟尿嘧啶脱氧核苷等；后者如长春碱类药物(包括VLB、VCR和VDS)和紫杉醇等。细胞周期特异性药物只能杀灭增殖周期中的某期细胞如S期或M期细胞，细胞周期非特异性药物能与增殖期细胞和G_0期细胞产生DNA交叉联结反应，对瘤细胞杀伤力较强，但选择性差，以氮芥、环磷酰胺和丝裂霉素等为代表。周期特异性药物的药效主要有赖于药物作用于瘤细胞时间的长短；而周期非特异性药物的疗效则在更大程度上取决于所用药物的血药浓度高低，因此在用药方法上要考虑这些因素。

从分子水平来看，近年来国内外多主张按其作用机制和作用点将抗肿瘤化疗药分成下列七大类。

(一) 直接与DNA结合，阻止DNA复制的药物　包括各种烷化剂、丝裂霉素和博来霉素、丙卡巴肼和达卡巴嗪、酰化剂(ICRF-154和ICRF-159等)、顺铂、卡铂和喜树碱及其衍生物。本类药物基本上属于周期非特异性化疗药。

烷化剂能与瘤细胞的DNA组成部分，特别是核酸鸟嘌呤中的N^7、腺嘌呤的N^1或N^3、胞嘧啶的N^1或磷酸的羟基起化学作用。DNA、RNA和蛋白质(包括各种酶)分子中的羟基、巯基、氨基、羧基和磷酸基等亲核基团很易与烷化剂起反应。应用烷化剂后，药物中所含烃基即替代生物大分子中的氢并结合到细胞的这些化合物上，它与DNA结合的方式有三：①联结同一条螺旋核苷酸链上的两点；②联结双螺旋上两条互补链上的两点(即分子内联结，又称交叉联结)；③联结两个DNA双螺旋分子上的各一点，即所谓分子间联结。三者中尤以交叉联结最为重要，它既妨碍复制，又使整个细胞增殖过程中止。直接与DNA共价结合从而严重破坏DNA是此类药物的主要作用机制，而其对RNA的作用则较弱，仅为对DNA作用的1/10～1/50。细胞受烃化后，还可出现染色体的多极有丝分裂。在有丝分裂的后期，由于染色体的落后、粘连、断裂和脱失等，细胞即不能再分裂而最终死亡。用果蝇、大肠埃希菌和噬菌体等做实验均证实烷化剂有致畸和致突变作用。Ames试验、姊妹染色单体交换率等均证明烷化剂大多有致癌作用。由于本类药物对瘤细胞和体内更新的细胞有酷似放射线，破坏其分子结构的毒性作用，所以也被称为拟放射性或细胞毒类药物。

烷化剂分子中至少含一个烷化基团，临床上常用含双功能基团的烷化剂如氮芥、环磷酰胺、亚硝脲、美法仑(苯丙

氨酸氮芥)和苯丁酸氮芥等,这些化疗药作用较强。按其化学结构,烷化剂可分为氯乙烷胺基类;乙烯亚胺类;甲烷磺酸酯类和环氧乙烷类等。氯乙烷胺基类中以脂肪族氮芥中的甲基氮芥为代表,其他有环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥和亚硝脲类药物等。

环磷酰胺类药物在人体内未经肝细胞微粒体氧化酶系和细胞色素 P450 激活前几无烷化剂活性,所以又称潜伏型氮芥。它在氧化激活前对人体组织无直接破坏作用,故可产生细胞内外有效血浓度的差异而具较高的器官特异性。在活化开环后一方面放出烷化作用很强的氯乙基磷酸胺,另一方面则同时释出丙烯醛,后者被认为是一种强烈的膀胱刺激剂从而可导致出血性膀胱炎,但在一次剂量小于1g时,血尿等症状临床上并不多见,用药时多饮水或用利尿药可减少此一并发症的发生。异环磷酰胺(ifosfamide)是环磷酰胺的异构体,前者的一个氯乙基连接在唑磷酰胺环上,这一改变提高了它的水溶性,降低了与肝酶系的亲和力,因此其活化速度减慢,血药高峰浓度较低,血浆半衰期为12.5小时,一次用量可为环磷酰胺的4～5倍,但因其血尿毒性明显,所以要与解毒药美司钠(mesna,巯乙磺酸钠)同用,其用量约为异环磷酰胺的1/5。此药与环磷酰胺似无交叉耐药,且对多种实体瘤有一定疗效。

8

亚硝脲类包括卡莫司汀(BCNU,卡氮芥,carmustine)、洛莫司汀(CCNU,lomustine)、司莫司汀(MeCCNU,semustine)、链佐星(streptozocin)等。它们大多为脂溶性并于口服后能较好地为胃肠道吸收,其最大优点为能透过血脑脊液屏障。BCNU 静脉用药后数分钟,脑脊液药浓度可达血药浓度的15%～30%,6小时后甚至可达60%～70%,因此对脑瘤和癌症脑转移有一定疗效。CCNU 对某些恶性淋巴瘤疗效较为突出。此类药物的主要毒性是明显而持久的骨髓抑制,如 CCNU 的代谢产物仍具抗癌活性,且易与血浆蛋白结合而有明显的肠肝循环,故其所含氯乙烷基的半衰期可长达72小时,因此这类药物的骨髓抑制往往延迟发生,除白细胞下降外,常可同时伴显著的血小板的降低。

美法仑(苯丙氨酸氮芥)是以苯丙氨酸为载体的烷化剂,它对多发性骨髓瘤有良效。我国自20世纪60年代开始,先后合成了同类药N-甲酰溶肉瘤素、甲氧芳芥、异芳芥(异位溶肉瘤素)、邻脂苯芥(抗瘤新芥,AT-581)和硝卡芥(消瘤芥,AT-1258)等,并发现N-甲酰溶肉瘤素对睾丸精原细胞瘤有突出疗效。AT-1258 浆膜腔内注射对癌性积液有较好疗效。

苯丁酸氮芥是芳香族氮芥的代表,是治疗慢性淋巴细胞白血病和某些进展缓慢的非霍奇金淋巴瘤的常用药物,口服吸收良好,但其作用较为缓慢。

乙烯亚胺类药物以塞替派和亚胺醌等为代表,分子药理学研究证实此药中的乙烯亚胺环和甲烯胺能与鸟嘌呤的 O^6 起反应从而与 DNA 双链起交叉联结。

白消安是甲基磺酯类氮芥的代表,对粒系白细胞和血小板有特殊选择性,因此可用于治疗慢性粒细胞白血病和真性红细胞增多症等骨髓增殖性肿瘤,除骨髓抑制外,肺纤维化为其主要毒副作用。

丝裂霉素是与 DNA 起共价结合的多功能烷化剂抗生素,它在被还原为氢化苯醌后起烷化作用,它与 DNA 形成交叉联结的结合点主要在鸟嘌呤的 N^7。此外,它还能使 DNA 断裂和解聚,从而严重抑制瘤细胞的复制功能,并与核糖核蛋白体、tRNA 和蛋白质结合使染色体断裂而抑制有丝分裂。本药虽是细胞周期非特异性化疗药,对 G_0 期细胞也有杀伤作用,但它对 G_1 后期和 S 早期细胞最为敏感,而对 G_2 期细胞最不敏感。明显骨髓抑制甚至血小板持续下降或全血细胞下降为丝裂霉素的主要毒副作用,当连续应用到总剂量达80～100mg后,往往不可避免地出现程度不一的粒细胞减少。

铂类药中的顺铂和卡铂能使氯解离后与 DNA 双链上的鸟嘌呤、腺嘌呤和胞嘧啶形成交叉联结,或与 DNA 双链架桥结合,从而直接破坏 DNA。它对 RNA 和蛋白质合成的抑制则较弱,但也能抑制瘤细胞的有丝分裂,所以是一种抗瘤谱广而作用强的周期非特异性化疗药物。本药对原发性支气管肺癌(包括小细胞和非小细胞肺癌)、卵巢癌、鼻咽癌、睾丸癌、头颈部恶性肿瘤、膀胱癌和食管癌等有突出疗效,近年来发现它对乳腺癌和恶性淋巴瘤也有一定疗效。顺铂的主要毒性为急性呕吐、肾损害、脱发和高频耳聋,其独特优点是几乎并不出现骨髓抑制;卡铂对胃肠道和肾的损害明显轻于顺铂,而其骨髓抑制则大大超过顺铂,甚或可出现明显血小板下降。其第三代铂类药奥沙利铂也已问世并广泛用于临床,对肠癌和胃癌有良效。

甲基化剂中的丙卡巴肼(procarbazine)是一种单胺氧化酶抑制剂,也是 tRNA 甲基化酶的抑制剂,作用机制与烷化剂类很相似。它对霍奇金淋巴瘤和恶性黑色素瘤有一定疗效。本药口服吸收良好而可能透过血脑屏障。

一些能与 DNA 结合的生物碱如拓扑替康、伊立替康、羟喜树碱和野百合碱也有烷化作用,前三者还有抑制拓扑异构酶Ⅰ的作用。喜树碱应用后经肾以原形排出,易产生血尿。

酰化剂主要包括乙亚胺(ICRF-154)和雷佐生(ICRF-159),其化学结构为双哌嗪二酮,能与生物大分子起酰化作用,对 G_2 和 M 期细胞最为敏感。实验研究发现它能使肿瘤周围新生血管减少,从而阻止瘤细胞逸入血管,所以可能有抗转移的作用。此外,有报道此类药物与阿霉素同用,可减轻阿霉素的心肌毒性作用。

替莫唑胺(泰道,蒂清,temozolomide,temodal)属咪唑并四嗪类烷化物。其代谢产物5-氨基咪唑-4-甲酰胺和甲肼起细胞毒作用。可透过血脑屏障。适应证包括脑胶质瘤和黑色素瘤。

(二)阻止核酸生物合成的药物 这类药物主要影响瘤细胞的酶系,使 DNA 和 RNA 的前体物合成受阻,从而

抑制DNA和(或)RNA形成。它主要包括甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、6-巯基嘌呤、羟基脲和阿糖胞苷等。它们主要作用于S期细胞,属抗代谢类化疗药,为周期或时相特异性(cycle或phase specific)抗癌药。从药理学来看,每种药物抑制靶酶的机制已很清楚,因此可利用这些知识进行联合化疗并解除其毒副作用,但从分子生物学的角度来看,它们在生物大分子上的具体作用位点尚未完全阐明,这与迄今各种酶的立体化学结构等尚未彻底明确有关。这些药物在影响瘤细胞核酸合成时,对体内快速增殖的更新型细胞也有抑制作用,因此如骨髓抑制就几乎是它们的共性。

按此类药物作用于不同靶酶和其所致的生物药理变化可分为下列五大类:

1. 甲氨蝶呤(MTX)　其作用原理是抑制二氢叶酸还原酶、阻止四氢叶酸的生成,进而影响胸腺嘧啶脱氧核苷酸的合成,从而使DNA合成受阻。当用大剂量MTX(血浓度$>10^{-7}$/M)时,对嘌呤核苷酸合成也有影响。研究发现阻止DNA生物合成所需的有效血浓度为$\geq 10^{-8}$/M;而阻止RNA则需10^{-7}/M或更大血药浓度。由于瘤细胞在增殖过程中特别需要嘌呤核苷酸,对嘌呤缺乏仅能耐受18小时左右;而正常人体细胞利用嘌呤的功能则远较瘤细胞为强,因此多年前即已倡议大剂量MTX(一次量>1g,一般用3~10g)静滴,在开始用药4~8小时后用亚叶酸钙(CF,甲酰四氢叶酸钙)或甲基四氢叶酸来解救正常细胞的方案。大剂量MTX主要用于骨肉瘤、某些恶性淋巴瘤和白血病等,在应用时一定要多次进行血药浓度测定,并在用药前测定肝、肾功能,在用药同时和其前后需予水化、碱化并用利尿药。所用MTX量的大小、静滴时间的长短、开始用CF等药解救的迟早均与疗效和毒性相关:静滴时间越长毒性越大;开始用CF越迟毒性越大;有胸腹腔等积液时也会增加大剂量MTX治疗的毒性。理论上滴注大剂量MTX后18~24小时时予以CF解救最为理想,所用CF剂量悬殊颇大,一般常用量为每次9~12mg,每4~6小时1次,共用10~12次,国内常用肌注或静滴,国外也有建议口服者。一般剂量的MTX常用于乳腺癌、恶性淋巴瘤和绒毛膜上皮癌等。

培美曲塞(pemetrexed,alimta,力比泰)是一种多靶点抗叶酸药。通过抑制胸苷酸合成酶、二氢叶酸还原酶和甘氨酸核糖核苷甲酰基转移酶,干扰细胞复制过程中叶酸依赖性代谢而起作用。目前培美曲塞已用于临床,对治疗间皮瘤有特效,也被批准二线治疗晚期非小细胞肺癌。

乙胺嘧啶也属二氢叶酸还原酶抑制剂,因它能透过血脑脊液屏障,有时可用于防治脑膜白血病。

2. 氟尿嘧啶(5-Fu)　其作用是先在体内转变为氟尿嘧啶核苷和脱氧氟尿嘧啶核苷,然后才发挥其强有力的对胸腺嘧啶核苷酸合成酶的抑制作用,从而使DNA合成受阻。5-Fu除常用静推或静滴给药外,其针剂也可口服,此外,口服5-Fu制剂有替加氟(喃氟啶,FT-207)、双喃氟啶(FD-1)等,更有新的衍化物卡莫氟(HCFu)、去氧氟尿苷、卡培他滨(希罗达,氟嘧啶氨甲酸酯)和S1(由喃氟啶,奥替拉希,吉美嘧啶组成)。5-Fu是近半世纪来在消化系统恶性肿瘤和乳腺癌中最常用的化疗药,也可用于动脉内注射和腔内化疗。希罗达本身无细胞毒性,在肝脏和肿瘤组织内通过酸酯酶转化为5′-脱氧-5-氟胞苷,再通过胞苷脱氨酶转化为5′-脱氧-5-氟尿苷,在肿瘤细胞内的肿瘤相关性血管因子胸苷磷酸化作用下转化成5-Fu而起作用。

3. 阿糖胞苷(Ara-C)　本药在体内经脱氧胞苷激酶催化磷酸化后成为磷酸阿糖胞苷,从而抑制DNA聚合酶。由于Ara-C易在肝受脱氧胞苷脱氨酶作用而变为无抗癌活性的阿糖尿苷,所以不易在体内保持一定的有效血药浓度。此外,本药可掺入到DNA和RNA中,影响DNA和组蛋白的合成;并可抑制核苷二磷酸还原酶;但一般认为DNA聚合酶的抑制是本药的主要作用机制。Ara-C多用于急性白血病,也可用于恶性淋巴瘤的联合化疗。近年来有倡议用大剂量Ara-C(>1g/次)疗法者,但有较明显的神经毒性。吉西他滨(gemcitabine,健择)是胞嘧啶核苷衍生物。进入体内后由脱氧胞嘧啶激酶活化,由胞嘧啶核苷脱氨酶代谢,代谢产物吉西他滨二磷酸和吉西他滨三磷酸都有抗癌活性。吉西他滨还抑制核苷酸还原酶,使细胞内脱氧核苷三磷酸酯减少。此外,它可抑制脱氧胞嘧啶脱氨酶,减少细胞内代谢物的降解,有自增效作用。已证实吉西他滨对胰腺癌、非小细胞肺癌和乳腺癌有效,在头颈部鳞癌、膀胱癌、非霍奇金恶性淋巴瘤和软组织肉瘤中亦见到疗效。磷酸氟达拉滨(氟阿糖腺苷)具有Ara-C相似的抗癌机制,已证实在滤泡型淋巴瘤中有效。

4. 巯嘌呤(6MP)和硫鸟嘌呤(6TG)　本类药属抑制嘌呤合成的抗代谢周期特异性化疗药,化学结构分别酷似次黄嘌呤和鸟嘌呤,所以能竞争性地抑制次黄嘌呤和鸟嘌呤的转变过程。6MP进入体内后,必须由磷酸核糖转移酶转变为巯基嘌呤核糖核苷酸后才具有抗癌活性,它还抑制辅酶Ⅰ的合成,并阻止脱氧三磷酸腺苷(d-ATP)和脱氧三磷酸鸟苷(d-AGP)的生物合成。此类药除抑制DNA合成外,对RNA也有较轻的抑制作用,对S期细胞最为敏感。此外,6TG经代谢为脱氧核糖三磷酸后,能掺入DNA内从而进一步抑制核酸的生物合成,而6MP则无此作用。6MP和6TG有交叉耐药性。这两种药与Ara-C合用,可提高疗效。两药除适用于急性淋巴细胞白血病、非淋巴细胞白血病和慢性粒细胞白血病的急变外,6MP在国内首先用于绒毛膜上皮癌和恶性葡萄胎获良好效果。两药都是口服药,吸收良好,且可用于某些恶性淋巴瘤。

5. 羟基脲　属核苷二磷酸还原酶抑制剂,它能阻抑胞苷酸还原成脱氧胞苷酸,因此能选择性地抑制DNA,但对RNA和蛋白质合成却无抑制作用。羟基脲是主要作用于S期的周期特异性口服化疗药,并能使部分细胞阻滞在G_1/S期边缘,所以可使肿瘤细胞部分同步化或作为放射增

敏药使用。本品主要适用于慢性粒细胞白血病及其急变和真性红细胞增多症。胍唑、肌苷二醛和腺苷二醛均为同类药物。

6. 门冬酰胺酶(L-asparaginase)　是主要用于各种类型白血病特别是急性淋巴细胞白血病的化疗药,它不直接影响核酸的生物合成,但能阻抑蛋白质的合成,因人体正常细胞能自行合成门冬酰胺而大多数瘤细胞则不能,所以应用此酶后可选择性地减少瘤细胞内门冬酰胺的合成,使肿瘤细胞缺乏门冬酰胺,导致蛋白质合成障碍,增殖受到抑制。临床上常与甲氨蝶呤、阿糖胞苷等合用以诱导缓解急性淋巴细胞白血病等。其缺点是单独应用时缓解期短,且易出现轻重不一甚至致死性过敏反应。

7. 培门冬酶　是L-门冬酰胺酶的修型,由单甲氧基聚乙烯乙二醇(PEG)的共价结合单位产生的酶。抗原性比L-门冬酰胺酶低,血浆半衰期比L-门冬酰胺酶延长。肌肉内注射时过敏和其他不良反应发生率较低。

(三)影响转录的化疗药物　此类药物的主要药理作用是插入DNA双螺旋与其形成非共价结合,从而干扰DNA上的遗传信息转录到依赖DNA的mRNA上,导致模板功能受到损害、转录受阻。大多抗癌抗生素均属此类,为周期非特异性化疗药。

1. 放线菌素D(更生霉素)　自20世纪50年代德国学者发现放线菌素C有抑瘤作用后,我国随即发现了放线菌素K_1和K_2,经系统研究证实K_2即是国外的放线菌素D。本药能选择性地分布于细胞核中,与DNA结合,抑制以DNA为模板的RNA多聚酶,从而抑制RNA合成,结合方式可能是嵌入DNA的碱基对之间,而其肽链则位于DNA双螺旋的小沟内。本品选择性地与鸟嘌呤结合,但不能阻止DNA的复制,它对G_1期前半段最为敏感,对G_1和S期也有作用,属周期非特异性化疗药。放线菌素D对Wilms瘤最为敏感,也可与5-Fu等合用治疗绒毛膜上皮癌和恶性葡萄胎,对睾丸癌、Ewing瘤和肉瘤以及恶性淋巴瘤等都有一定的疗效。

2. 蒽环类抗生素　主要包括柔红霉素、阿霉素、表柔比星(表阿霉素、epirubicin或4′-epidoxorubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、伊达比星(idarubicin)和吡柔比星(吡喃阿霉素、perarubicin)等。它们除抑制DNA依赖性RNA多聚酶外,还可在代谢过程中产生游离基,后者与氧作用产生超氧基。由于细胞膜和DNA对超氧基非常敏感,所以最易受超氧基作用而导致严重损伤。本类药物均属周期非特异性抗癌化疗药,但对G_2和S期细胞最为敏感,并能阻止G_2期细胞进入M期。这些药物中的氨基葡萄糖能促使药物进入细胞,特别是心肌细胞,因此柔红霉素和阿霉素都有明显的心肌毒性,而米托蒽醌因不含有氨基糖,所以其心毒性较低。表柔比星是阿霉素的主体异构体,即是阿霉素氨基糖部分中C^4羟基的反式构型。它在体内清除较快而其毒性则较阿霉素为低,这可能与在体内约1/3的表柔比星醇和葡萄糖醛酸结合后排出有关。表柔比星的肝清除量较高,肝动脉给药后,其血浆清除率也较静脉给药为高,因此适用于肝动脉插管化疗。膀胱内灌注后很少经膀胱壁吸收,至少约80%的药物可在膀胱或尿中检测到,因此也常用于膀胱癌的局部灌注。伊达比星是20世纪90年代推出的治疗白血病的阿霉素衍化物,能口服并吸收良好是其特点。吡柔比星(perarubicin)虽毒副反应小,但临床疗效似较逊。自柔红霉素问世并用于治疗各种类型的白血病有效以来,阿霉素的发现更使多种实体瘤的化疗效果进一步提高,因它抗瘤谱广而抗癌活性强。近年来,试图降低阿霉素心脏毒性提高靶向性的白蛋白包裹阿霉素和脂质体包裹阿霉素都已问世,并在临床得到了应用。

3. 博来霉素(平阳霉素)　是一种糖肽类抗生素,其作用机制主要是引起DNA单链和双链的断裂,并出现染色体丢失和断裂,但它对RNA链并不引起断裂,它使DNA断裂的机制是由于博来霉素与其所含铁的复合物嵌入DNA所致,此复合物可进一步形成超氧基或羟自由基。这类药物的主要优点是基本上并不抑制人体造血和免疫功能。本药用于头颈部鳞癌、鼻咽癌、睾丸癌、恶性淋巴瘤、宫颈癌、阴茎癌、外阴癌和食管鳞癌等有一定疗效。值得一提的是本药对约1%的淋巴瘤患者会产生过敏反应,有时很严重,甚至引起过敏性休克乃至死亡。肺纤维化是限制它长期应用的毒副反应,特别是总的累积剂量达300～500mg后。

(四)影响微管蛋白和有丝分裂的药物　主要包括长春碱类、鬼臼毒素类和紫杉醇类等植物药。

1. 长春碱类　长春碱(VLB)和长春新碱(VCR)结构仅在N^1位置上有所不同,前者有CH_3基,而后者具有CHO基。长春地辛(VDS)是由VLB在C^{23}位上的羧甲基经氨解而成。长春瑞滨(NVB)则是5′-去甲脱氢长春碱。经这些改变,4种药的抗瘤谱、毒副反应和抗癌活性即有明显差异。这类药的主要作用机制是在受体部位与纺锤线微小管蛋白的结合,形成高度规则的结晶体从而影响微管蛋白装配,使有丝分裂停留在中期。此外,它们也可抑制tRNA与核糖体的结合。VCR主要用于急慢性白血病、恶性淋巴瘤和Wilms瘤;VLB则用于淋巴瘤(特别是霍奇金淋巴瘤)、睾丸癌等。由于VCR的骨髓抑制很轻,所以临床应用较广,往往是多种联合化疗中的组成部分,其主要毒性为末梢神经损害。VLB有中等程度的骨髓抑制。VDS主要毒副反应为较明显的胃肠道反应和骨髓抑制。长春瑞滨(vinorelbine)对非小细胞肺癌、乳腺癌有效。

2. 鬼臼毒类药　包括依托泊苷(etoposide,VP-16,鬼臼乙叉甙或足叶乙甙)和替尼泊苷(teniposide,鬼臼甲叉甙,鬼臼噻吩甙或VM-26),两者都是鬼臼毒素的半合成化疗药,主要作用于S后期和G_2前期细胞,使有丝分裂明显受到抑制。它还能与拓扑异构酶Ⅱ可逆性结合,从而引起DNA单链和双链断裂,并能阻抑细胞内线粒体的呼吸作用

和DNA的复制。总之它是一种周期特异性化疗药，大多应用于各种不同类型的支气管肺癌、恶性淋巴瘤、急性白血病、睾丸癌和部分胃肠道恶性肿瘤。VM-26由于能透过血脑脊液屏障，所以也可用于脑瘤和转移性脑癌的综合治疗。

3. 紫杉醇 从植物紫杉醇（taxinol）中提炼所得，现已有两大类半合成药在国内外供临床应用：第一类为紫杉醇，第二类为多西他赛。它们能促进微管蛋白形成微管并抑制后者的解聚，从而增进微管的双聚体装配，阻止其多聚化，最终导致纺锤体异常而抑制有丝分裂。紫杉醇的抗癌谱广，可用于卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、头颈部癌、胃癌和黑色素瘤等。可予静脉滴注（3小时或24小时内完成），近来在国外也试用于卵巢癌的腹腔内化疗。本药主要毒副反应为过敏（约有2%的患者可能发生过敏反应，有的甚至导致死亡），因此在用药前12小时和6小时即应开始口服地塞米松每次20mg，并同时服用苯海拉明和西咪替丁等。多西他赛主要用于乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌和胃癌等，其常见毒副反应为过敏和水钠潴留，因此在用药前一天即应开始口服地塞米松每次7.5mg，每日两次，共六次。中、重度骨髓抑制是紫杉醇的剂量限制性毒性。

4. 喜树碱类 拓扑替康、伊立替康、羟喜树碱为拓扑异构酶Ⅰ抑制剂，与拓扑异构酶Ⅰ形成复合体，阻止DNA复制。羟喜树碱常用于膀胱内灌注，CPT-11可用于肠癌、小细胞肺癌和胃癌等，有明显骨髓抑制和胃肠道反应，延迟性腹泻常是临床运用时值得注意的毒副反应。

5. 甲磺酸艾日布林（halaven, eribulin mesylate） 是来自海绵halichondria okadai的一种有化疗活性化合物的合成形式。该药物是一种微管抑制剂，能抑制癌细胞生长。美国FDA批准治疗转移乳癌患者，对其晚期疾病曾接受至少2种基于蒽环类和紫杉烷类的化疗方案。

（五）影响核糖体功能，阻止蛋白质合成的药物 以三尖杉酯碱类植物药为代表，它能抑制蛋白质合成的起始阶段，使核糖体分解并释出新生肽链，但不能阻止mRNA和tRNA与核糖体的结合。这类药可使核DNA和胞质RNA减少、多聚核糖体解聚，并抑制有丝分裂。它对各期细胞都敏感，因此属周期非特异性化疗药。临床上主要用于白血病，特别是急性髓细胞性白血病。

（六）影响细胞膜的药物 植物凝集素（lectin）中的刀豆素（Con-A）和植物凝集素（PHA）等可以和细胞膜上的糖蛋白受体结合，从而影响瘤细胞的DNA合成。其主要作用机制是它们与受体结合时发生重新排列和浓缩等拓扑变化，然后发生凝集反应，阻止瘤细胞分裂。正常细胞中的这种细胞膜受体大多处于隐蔽状态；而瘤细胞膜则由于流动性改变而使受体扩散加快，因此易于和这些凝集素结合。

现已肯定Con-A与一般抗癌化疗药合用可增加肿瘤细胞对周期特异性药物的敏感性，并能改善宿主的免疫和抗感染功能，临床上可用于结直肠癌、乳腺癌和成骨肉瘤等，但需注意可能产生的局部和过敏反应。

维生素A（包括视黄醇、视黄醛和视黄酸）的诱导分化作用，大多认为也与生物膜通透性和电荷改变等有关。此外，它作为糖基转移酶的载体，直接参与膜蛋白及脂质的糖基化反应。膜上的糖蛋白和糖脂分子可作为细胞识别受体和接受细胞增殖和分化信号的重要成分。全反式维A酸和HMBA（hexamethylene bisacetamide）已在国内外先后用于早幼粒细胞白血病和急性粒细胞白血病。柔红霉素和阿霉素最敏感的靶点也是细胞的生物膜，它们除对细胞膜有影响外，对线粒体、溶酶体和内质网等细胞器内膜结构也因膜上磷脂结构的激活而起作用。这些蒽环类抗生素还可改变膜的电位及流动性、糖蛋白和糖脂的成分，抑制ATP酶，并增强PHA与肿瘤细胞的结合，由此可见很多抗肿瘤化疗药的作用机制是综合而多方面的。

秋水仙碱、喜树碱（包括羟喜树碱）等都能改变膜电荷，降低膜对氨基酸和核苷的转运速度。由于瘤细胞摄取外源性核苷对其合成DNA和RNA十分重要，所以抗癌药对生物膜上转运系统的影响，可能是抑制DNA合成的重要环节。

（七）诱导细胞凋亡（apoptosis）的药物 三氧化二砷可用于急性早幼粒细胞白血病的治疗。据实验报告，其主要作用机制为诱导白血病细胞的凋亡。

（八）激素类 主要通过调节内分泌来治疗肿瘤，包括雌激素类、抗雌激素类、孕激素类、雄激素类、抗雄激素类（氟他胺，flutamide）、肾上腺皮质激素、抗肾上腺皮质激素（包括氯苯二氯乙烷和氨鲁米特）等。

1. 抗雌激素类［他莫昔芬（三苯氧胺，tamoxifen，TAM）］具有明显的抗雌激素作用，但它本身也有轻微雌激素样作用。它的抗癌作用主要为下列三方面：①抑制瘤组织中的雌激素受体与雌激素的结合；②降低血中催乳素水平，抑制肿瘤组织内催乳素受体活性；③抑制卵巢合成雌二醇，导致卵巢切除样作用从而使肿瘤退缩。可用于绝经前后乳腺癌患者的内分泌治疗。氟维司群（芙仕得，fulvestrant）是一种新型的雌激素拮抗剂，可用于绝经后晚期乳腺癌患者。

2. 芳香化酶抑制剂（氨鲁米特、福美坦、依西美坦、来曲唑和阿那曲唑） 人体内的雄激素可通过芳香化酶芳香化成为雌激素，绝经期前妇女的雌激素主要来自卵巢，而绝经期后妇女的雌激素主要由肾上腺的雄激素经芳香化酶转化而来，通过对芳香化酶的抑制，可减少体内雌激素水平，从而抑制肿瘤生长。本类药物主要用于绝经后乳腺癌患者。

3. 孕激素类（甲羟孕酮和甲地孕酮） 孕激素类通过反馈抑制垂体促性腺激素的分泌，抑制卵巢滤泡，减少雌激素的产生。此类药物还作用于雌激素受体，干扰其与雌激素结合，抑制肿瘤细胞。此外还拮抗糖皮质激素受体。

4. 肾上腺糖皮质激素 其作用机制为：①大剂量时可抑制核酸代谢，并在翻译水平抑制蛋白质合成；②抑制有丝分裂；③加强糖原异生、抑制肿瘤对葡萄糖的摄取，降低氧

化代谢和无氧糖酵解，从而使肿瘤细胞和淋巴细胞的能量明显减少；④促使氧化-磷酸化作用脱节，抑制 ATP 高能磷酸键形成以及细胞色素酶系的活性。

5. 抗雄激素类（氟他胺，flutamide）　抗雄激素类与雄性激素竞争雄激素受体，并与后者结合，进入细胞核，与核蛋白结合，抑制雄激素依赖的前列腺癌。

6. LHRH 激动剂/拮抗剂（戈舍瑞林、诺雷德、亮丙瑞林）　LHRH 激动剂/拮抗剂能抑制垂体生成和促性腺激素的释放，并进一步抑制卵巢和睾丸对促性腺激素的反应，从而减少雌二醇和睾酮的生成。

7. 甲状腺素　已常规地长期应用于甲状腺癌（特别是乳头状和滤泡型癌）术后患者。

雌激素和抗雄激素类药对前列腺癌有肯定疗效，国产溴醋己烷雌酚（HL286）对某些前列腺癌效果卓著，不良反应轻，有时可获长期缓解，效果似胜于一般化疗。

六、肿瘤的生物靶向治疗（tumor biological targeted therapy）

（一）单克隆抗体

8

1. 利妥昔单抗（rituximab，美罗华）　是嵌合鼠/人的单克隆抗体，该抗体与纵贯细胞膜的 CD20 抗原特异性结合。后者位于前 B 和成熟 B 淋巴细胞，不存在于造血干细胞、后 B 细胞、正常血浆细胞或其他正常组织。95%以上的 B 淋巴细胞型非霍奇金淋巴瘤中表达 CD20 抗原。利妥昔单抗与 B 淋巴细胞上的 CD20 结合，引起 B 细胞溶解的免疫反应。细胞溶解的机制包括补体依赖性细胞毒性（CDC）和抗体依赖性细胞毒性（ADCC）。体外研究证明，利妥昔单抗可使耐药的淋巴瘤细胞敏感。目前已有多项国际多中心Ⅲ期临床试验结果支持利妥昔单抗联合化疗治疗 $CD20^+$ B 细胞淋巴瘤。

2. 曲妥珠单抗（trastuzumab，赫赛汀）　是一种重组 DNA 衍生的人源化 IgG 型单克隆抗体，它选择性地作用于人表皮生长因子受体（Her-2）的细胞外部位。Her-2 原癌基因或 C-erbB2 编码单一的受体样跨膜蛋白，分子量 185kD，其结构与表皮生长因子受体相关。在原发性乳腺癌患者中有 25%～30%的患者 Her-2 过度表达。研究表明，Her-2 过度表达的肿瘤恶性程度高，容易转移和复发，对一些化疗药物耐药，无病生存期较无过度表达的患者短。曲妥珠单抗在体外及动物实验中均显示可抑制 Her-2 过度表达的肿瘤细胞的增殖。另外，曲妥珠单抗是抗体依赖细胞介导的细胞毒反应（ADCC）的潜在介质。在体外研究中，曲妥珠单抗介导的 ADCC 被证明在 Her-2 过度表达的癌细胞中比 Her-2 非过度表达的癌细胞中更优先产生。乳腺癌曲妥珠单抗联合化疗相对于单用化疗，不仅显示了在 Her-2 阳性的晚期乳腺癌中的益处，也减少了术后辅助化疗的不良事件发生率（如复发、第二原发肿瘤和复发相关死亡），提高了总生存率。近日新的研究发现对 Her-2/neu 阳性的胃癌，加用曲妥珠单抗可提高晚期胃癌有效率 12.8%，延长中位生存 2.4 个月。

3. 西妥昔单抗（cetuximab，erbitux，爱必妥）　是 FDA 批准的第一个用于治疗 K-ras 野生型晚期大肠癌的单克隆抗体。是一种人和鼠的 EGFR 单克隆抗体的嵌合体，由鼠抗 EGFR 抗体可变区和人 IgG_1 的重链和轻链的恒定区组成，cetuximab 竞争性地抑制 EGF 及其他配体的结合，阻断了受体相关酶的磷酸化，进而抑制细胞生长，诱导凋亡，减少基质金属蛋白酶和血管表皮生长因子（VEGF）的生成。体外试验和动物实验显示 erbitux 可抑制过度表达 EGFR 的肿瘤细胞的生长。在西妥昔单抗单药或者联合伊立替康治疗 EGFR 阳性、伊立替康耐药的晚期大肠癌患者的对照研究中，联合应用伊立替康和西妥昔单抗，可得到近 23% 的有效率。在细胞毒药物耐药的患者中，联合靶向治疗药物，能够逆转耐药，改变肿瘤细胞对药物的敏感性。cetuximab 单药可用于不能耐受伊立替康化疗的转移性结肠癌。此外 cetuximab 对复发或转移性头颈部肿瘤有一定的疗效。

4. 贝伐单抗（bevacizumab，avastin）　于 2004 年 2 月被美国 FDA 批准，用于晚期大肠癌的一线治疗，它是一种重组的人源化 IgG 单克隆抗体，可与血管内皮生长因子（VEGF）结合，阻止 VEGF 与其受体作用，从而减少微血管生长，抑制肿瘤转移。avastin 可联合化疗用于晚期大肠癌的一线治疗。紫杉醇联合卡铂的基础上加用 avastin 可用于晚期非鳞癌的非小细胞肺癌患者的一线治疗。

5. 帕妥珠单抗（pertuzumab）　是一种重组的单克隆抗体，与 Her-2 受体胞外结构域Ⅱ区结合，抑制二聚体的形成，抑制受体介导的信号转导通路。研究显示帕妥珠单抗联合赫赛汀（曲妥珠单抗）对经治 Her-2 阳性乳腺癌患者具有确凿的抗肿瘤活性。目前正在进行帕妥珠单抗治疗 Her-2 低表达的晚期乳腺癌的Ⅱ期临床试验。

6. 其他单抗　CD52 单抗（alemtuzumab）用于治疗复发难治性的外周 T 细胞淋巴瘤；CD30 单抗（SGN 35）已证实对 CD30 阳性的霍奇金淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤有效；CD33 单抗（gemtuzumab）用于治疗急性髓细胞性白血病；帕尼单抗（panitumumab）是第一个完全人源化单克隆抗体，其靶向作用于 EGFR，用于治疗化疗失败后转移性结直肠癌。

（二）表皮生长因子信号转导抑制剂　目前信号转导通路研究中最引人注目的当属针对受体型酪氨酸激酶通路的靶向药物，这方面的治疗策略包括针对胞外受体的单抗和阻断胞内酪氨酸激酶的抑制剂。已在临床得到广泛应用的有：

1. 伊马替尼（imatinib，glivec，格列卫）　是一种合成的苯氨嘧啶衍生物，属于蛋白酪氨酸激酶的抑制剂。在体内

外均可在细胞水平上抑制 Bcr-Abl 酪氨酸激酶，能选择性抑制 Bcr-Abl 阳性细胞系细胞、Ph 染色体阳性的慢性粒细胞白血病和急性淋巴细胞白血病患者的新鲜细胞的增殖和诱导其凋亡。此外，伊马替尼还可抑制血小板衍化生长因子(PDGF)受体、干细胞因子(SCF)，c-Kit 受体的酪氨酸激酶，从而抑制由 PDGF 和干细胞因子介导的细胞行为。主要用于治疗慢性粒细胞白血病、Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病和胃肠道间质瘤。

2. 吉非替尼(iressa，gefitinib，易瑞沙)　是苯胺喹唑啉化合物。是一种选择性表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂，该酶在非小细胞肺癌、头颈部鳞癌、结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、肾癌和脑胶质瘤等实体瘤都有不同程度的表达。吉非替尼广泛抑制移植于裸鼠的人肿瘤细胞的生长，并可抑制其血管生成。在体外，可增加人肿瘤细胞衍生系的凋亡，并抑制血管生成因子的侵入和分泌。临床应用中发现对 EGFR 敏感突变的晚期非小细胞肺癌疗效好。另外在动物试验或体外研究中已证实，吉非替尼可提高化疗、放疗及激素治疗的抗肿瘤活性。吉非替尼用于晚期非小细胞肺癌的二线或三线治疗以及 EGFR 敏感突变的晚期非小细胞肺癌的一线治疗，维持治疗。

3. 厄罗替尼(erlotinib，tarceva)　是一种Ⅰ型表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂。可选择性地直接抑制 EGFR 酪氨酸激酶，并减少 EGFR 的自身磷酸化作用，导致细胞停止生长而凋亡。在非小细胞肺癌患者中，进行 EGFR 基因检测能较好地预示厄罗替尼治疗的有效性。厄罗替尼用于晚期非小细胞肺癌的二线或三线治疗，维持治疗以及 EGFR 敏感突变的晚期非小细胞肺癌的一线治疗。

4. 索拉非尼(sorafenib)　是口服的多重激酶抑制剂，能抑制丝氨酸/苏氨酸激酶 Raf-1、VEGFR、PDGFR、FLT-3 和 c-kit 等多种受体的酪氨酸激酶，从而抑制肿瘤细胞生长和血管生成。动物移植模型显示索拉非尼对结肠癌，非小细胞癌，乳腺癌，黑色素瘤，胰腺癌，白血病，卵巢癌，小鼠肾细胞癌等有抗癌活性。动物试验中还发现索拉非尼与紫杉醇，伊利替康，吉西他滨，顺铂等化疗药物联合应用可增效，但不增加不良反应。sorafenib 主要用于晚期复发转移的肾癌患者，也可用于晚期原发性肝癌的治疗。

5. 舒尼替尼(sunitinib，sutent)　是一种具有高度选择性的酪氨酸激酶抑制剂，能抑制 VEGF-R2、VEGF-R3 和 VEGF-R1 以及血小板衍生生长因子(PDGFR-b)、KIT、FLT-3 和 RET 酪氨酸激酶活性。它于 2006 年 1 月被美国 FDA 批准上市，用于伊马替尼治疗失败或不能耐受伊马替尼毒副反应的胃肠道间质肿瘤和晚期肾癌的治疗。

6. 拉帕替尼(lapatinib)　也是一种口服酪氨酸激酶抑制剂，它能阻断 Her-2 和 EGFR 的同源二聚体或异二聚体。在蒽环类、紫杉类或赫赛汀治疗失败的转移性乳腺癌患者中，lapatinib 联合希罗达比单用希罗达能明显延长患者的至疾病进展时间(TTP)和无进展生存时间(PFS)。

7. nilotinib　是治疗 imatinib 耐药的慢性粒细胞白血病的药物。CML 大多数具有特征性的染色体变异(Ph)，融合基因产生的异常蛋白 BCR-ABL 导致 ABL 酪氨酸激酶处于持续活化状态，而 imatinib 作为 ABL 激酶的抑制剂，可以对 CML 患者起到分子水平的治疗，但有部分患者会复发，这部分患者的复发可能与 BCR-ABL 激酶功能区域的突变有关，这些突变引起 ABL 化学结构的改变，使 imatinib 无法与之紧密结合。为解决这一问题，随之对 imatinib 进行了化学修饰，设计生产了 nilotinib，使之能与 ABL 激酶更为紧密地结合。

8. 克唑替尼(crizotinib)　ALK 基因重排被认为是非小细胞肺癌的驱动基因。约 4%～9%的非小细胞肺癌病例中发现 ALK 基因重排，据推断美国每年大约有 8000～10 000 名这样的患者。全球估计每年有 40 000 例患者诊断为 ALK 阳性 NSCLC。对于 ALK 基因重排的患者，crizotinib 显示出了显著的活性，并可延长生存期。美国食品和药物管理局(FDA)已经批准 crizotinib 用于治疗表达异常的间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因的晚期非小细胞肺癌患者。

9. dasatinib　也是治疗 imatinib 耐药的慢性粒细胞白血病(CML)的药物。是 SRC 家族(一个蛋白酪氨酸激酶家族，在多条信号通路中起信号转导作用)的抑制剂，通过完全不同的途径逆转 imatinib 耐药。其设计是基于 SRC 抑制剂既能抑制野生型的 ABL 激酶，也能抑制 imatinib 耐药的突变激酶。

10. temsirolimus(CCI-779)　是人源激酶的抑制剂。它通过与 FKBP12(FK506 结合蛋白 12)结合形成复合体，阻断 mTOR(一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶)的活性，来抑制信号转导途径，使细胞静止于 G_1 期，从而抑制细胞增殖。temsirolimus 在一线高危肾癌中较干扰素明显延长了生存期。此外，temsirolimus 治疗恶性淋巴瘤的临床试验也正在进行中。

11. everolimus(RAD001，依维莫司)　是 mTOR 抑制剂。临床上主要用来预防肾移植和心脏移植手术后的排斥反应。目前在肾细胞癌、神经内分泌肿瘤、淋巴瘤、乳腺癌、胃癌以及结节性硬化症中进行研究，可作为单一制剂或者与现有的癌症治疗方法合用。

（三）泛素蛋白酶体抑制剂　尽管基因治疗在体内试验的进程有些缓慢，但蛋白酶体抑制剂从蛋白质的水平开辟了一条新的抗肿瘤途径。硼替佐米(bortezomib，velcade，万珂)通过抑制蛋白酶体对一系列蛋白[如 P53 蛋白、NF-κB 和 CDK 抑制蛋白(cell-cycle dependent kinase inhibitors)如 P21、P27]的降解发挥抗肿瘤作用。硼替佐米已被美国 FDA 和欧洲批准用于多发性骨髓瘤。目前治疗惰性、侵袭性恶性淋巴瘤的临床试验正在进行中。

（四）抑制新生血管形成　目前大致有两类药物。一类为直接作用的血管生成抑制剂。大多为普遍存在于人体内的内源性分子物，无细胞毒性，也无免疫原性，能与放化疗

8

起协同作用，且不易产生抗药性。代表药物有 angiostatin、endostatin、TSP-1、反应停（沙利度胺，thalidomide）和 lenalidomide（revlimid）等。另一类为间接作用的抑制剂，包括多种VEGFR（血管内皮生长因子受体）、PDGFR（血小板源性生长因子受体）和 PLGF（胎盘性生长因子）的抑制剂。代表药物有 avastin、sorafenib 和 sunitinib 等。

1. 血管内皮抑素（rh-endostatin，恩度）　血管内皮抑素在人体中天然存在，但含量低，恩度是由大肠埃希菌高效表达并经修饰的重组基因工程产物，能阻断血管生成。联合诺维本和顺铂治疗非小细胞肺癌，比单用诺维本和单用顺铂提高了有效率，并延长了 TTP 和总生存时间。

2. 沙利度胺（thalidomide，反应停）　是一种谷氨酸盐衍生物。具有通过阻断 bFGF 或者 VEGF 的传导抑制新生血管生成的作用，通过共同刺激人类 T 细胞，包括刺激 $CD8^+$ 亚组 T 细胞的增殖，产生直接的细胞毒和调节免疫等作用，此外，沙利度胺还能诱导肿瘤细胞凋亡。已批准与地塞米松联合治疗多发性骨髓瘤，套细胞淋巴瘤。

一些化疗药物如紫杉醇，长春碱、羟喜树碱和环磷酰胺等也有抗血管生成的作用，尤其是小剂量短间歇（每天、一周多次或每周）应用时，这种应用被 Hanaham 和 Browder 等人称为节拍性化疗（metronomic chemotherapy）。

（五）细胞分化诱导剂　亚砷酸（AS_2O_3，三氧化二砷）对急性早幼粒细胞白血病细胞具有诱导分化，诱导凋亡并能杀灭及抑制其增殖的作用。机制可能是通过干扰巯基酶的活性，调控癌相关基因的表达以及阻抑细胞周期的进程等途径，从而发挥其抗癌的生物学效应。AS_2O_3 与全反式维 A 酸（ATRA）无交叉耐药现象。AS_2O_3 对 ATRA 耐药细胞仍有诱导凋亡作用。

全反式维 A 酸有很强的诱导分化肿瘤细胞作用，抑癌的机制是诱导肿瘤细胞分化和凋亡，增加癌细胞对化疗药物的敏感性，促进免疫细胞的增殖，增强免疫细胞对肿瘤细胞杀灭作用。可用于治疗急性早幼粒细胞白血病和骨髓异常增生症。

（六）其他　组蛋白脱乙酰基酶（HDAC）抑制剂 depsipeptide 已经进入临床试验阶段，对外周 T 细胞淋巴瘤有一定疗效。

单抗与放射性核素目前也是一个研究热点，已用于临床的有碘 131 结合 CD20 抗体的 tositumomab 和钇 90 结合 CD20 抗体的 ibritumomab，这两种单克隆抗体都被用于治疗恶性淋巴瘤。

七、临床肿瘤化疗原则

除要严格掌握肿瘤化疗的适应证、禁忌证外，如条件许可，应争取进行药敏检测以做参考，力求结合病理、病期、患者全身以及肿瘤局部情况（包括 Karnofsky 百分评分法或美国东部肿瘤协作组五级评分法），因人、因地、因时制宜地作出全面、周密而具体的方案。这方案应是综合治疗的一个组成部分。肿瘤的首次正确诊断和首次合理治疗至关重要。化疗如何与手术、放疗、免疫治疗以及中医药等有机配合也是影响预后的主要因素。

（一）开始应用肿瘤化疗的时间　根据实验和临床研究报告，即使在肿瘤早期（原位癌除外），约 15%～30% 的患者可已有体内微转移灶存在。如在体检时或手术中过多过重地检查或挤压肿瘤，不适当的活组织检查，以及一些有悖于肿瘤原则的手术操作方法均有可能引起癌细胞进入全身循环。当瘤体为 1cm 直径的球形病灶时，其重量约 1g（瘤细胞总数为 10^9），已可能每日有 10^2～10^4 的瘤细胞进入全身循环。

1. 新辅助化疗（neoadjuvant chemotherapy）　是局部治疗[手术或（和）放疗]前所给予的化疗，又称术前化疗或诱导化疗（induction chemotherapy）。新辅助化疗适用于局部晚期的患者。通过化疗可使肿瘤缩小，增加完全切除的可能性，并可减少切除范围，尽量多保存正常组织；切除肿瘤时减少肿瘤播散的机会；通过早期控制微转移灶，而增加完全消灭肿瘤的可能性；根据切除标本的病理检查，了解肿瘤对所用化疗的敏感程度。但新辅助化疗的毒副反应可能增加手术的并发症；如果属先天耐药性肿瘤，对化疗不敏感，化疗期间肿瘤可增大，反而失去手术机会。目前已证实，经过有效的新辅助化疗，可使肛管癌、膀胱癌、乳腺癌、喉癌、骨肉瘤和一些软组织肉瘤缩小手术范围，提高生存率。

2. 辅助化疗（adjuvant chemotherapy）　在术后进行。目的是消灭术后体内可能存在的微小病灶，减少复发和转移，延长缓解期和生存期。辅助化疗通常在术后 2～4 周开始。大多用 4～6 个疗程。如果术后有明显残留病灶者，例如切端阳性，腹腔肿瘤腹膜有散在小结节等应视为对晚期病变的治疗，疗程应增加。

3. 术中化疗　手术操作可使癌细胞进入血液循环，对已侵犯浆膜的消化道肿瘤，手术可使癌细胞脱落后在腹腔内种植。术中化疗是防止医源性播散的重要手段之一。手术结束前采用新鲜配制的 2mg% 氮芥溶液浸泡创面，可杀灭脱落在手术野内的癌细胞，降低局部复发率。对中晚期胸腔或腹腔内恶性肿瘤患者，特别是在已有胸腹腔转移或（和）胸、腹水时，于关胸或关腹前留置 DDP、MMC 或 TSPA 有肯定价值。

（二）肿瘤化疗药物的选择和应用方法　单一药物化疗效果往往不理想，且缓解期较短而易产生耐药现象，所以近年来联合化疗的理论研究和临床应用大有发展。联合化疗的理论基础是：①从药物的作用机制考虑，联合化疗可发挥联合抑制、互补抑制和序贯抑制等作用；②周期特异性和非特异性化疗药同用可更有效地杀灭肿瘤细胞，对肿瘤体积较大、GF 比例小、DT 时间较长的肿瘤，可先用周期非特异性药物，继之以周期或时相特异性药物以期取得更好的疗效，也可尽量先用些同步化药物（如 VCR、博来霉素和

MTX等)，然后再用联合化疗；③联合应用毒性不同或出现毒性迟早不一的化疗药，且联合化疗方案中每一药物所用剂量多较单用时为低，因此在提高疗效的同时，可减低化疗的毒副作用；④烷化剂与阻止DNA修复的药物合用往往可阻断嘌呤互变；⑤作用于代谢过程相继步骤的化疗药合用，如阿糖胞苷和硫鸟嘌呤合用可明显增效。

联合化疗时药物选择的原则是：①每一药物应该在单独应用时有效；②所用药物应具有不全相同的药理作用和毒性；③几个药物同时应用时有增效或协同作用，而不是减效或相互拮抗；④制订合适的给药剂量和方案，每疗程之间有适当的间隔时间，使骨髓造血功能得以恢复。

早已证实长期较小剂量连续应用可导致明显骨髓功能和免疫抑制，特别是细胞免疫功能的低下；而较大剂量的联合化疗每3～4周一次则骨髓和免疫功能抑制较轻，因在间歇用药的2～3周内，骨髓多功能干细胞能得以从化疗的影响中恢复过来。因此近年来基本上已摒弃小剂量长疗程的持续化疗方案。

腔内化疗常用以顺铂为主的联合化疗，可合用5-Fu、丝裂霉素等，也可与阿霉素或表柔比星等蒽环类联合应用，但有时可能引起腹痛等腹膜刺激症状。一般腹腔内化疗强调大剂量和大容量，即在尽量抽尽胸腹水后，注入或滴入腹腔内液体总量应不少于2000ml，如能达3000ml则更佳。胸腹水量过大则可考虑作闭式引流后再进行胸腹腔内化疗，与化疗药同用糖皮质激素(腔内)可减少胸腹膜刺激，一般每7～14天进行一次腔内化疗。短小棒状杆菌、沙培林、假单孢、榄香烯等也可用作胸腔内注射，但缺点是用短小棒状杆菌往往不可避免地引起严重胸膜粘连。鞘内化疗常用单药，一般用MTX和阿糖胞苷，其他化疗药不能使用。注入鞘内药物容量愈小愈好，也可同时用地塞米松5mg以减轻反应，一般每周一次。膀胱灌注前应先将小便排空，然后经导尿管注入塞替派、丝裂霉素、顺铂或阿霉素中的任何一种，容量约200ml，然后夹住导尿管使药物保留3～4小时后排出尿液，再以生理盐水冲洗后拔出导尿管，一般每周1～2次，10次为一疗程。

(三) 联合化疗与其他疗法的配合

5-Fu的同时加服尿嘧啶可使前者增效，因此才有含此两种药物的优福定，复方喃氟啶和S1的问世，它们可口服，但应连服2～4周后停用2～3周，这样周而复始在较长时期内断续服用可减轻骨髓抑制的副作用。每次静脉滴注5-Fu前予100～200mg的四氢叶酸钙(CF)可增加5-Fu的细胞毒作用，但相应的口腔和胃肠道黏膜炎反应略有增加。

八、实体瘤疗效评价标准

实体瘤疗效评价标准(表8-2-1)：常用的有世界卫生组织(WHO)标准和RECIST(response evaluation criteria in solid tumors)标准。

表8-2-1 总疗效评价

目标病灶	非目标病灶	新病灶	总疗效
CR	CR	无	CR
CR	未达CR/SD	无	PR
PR	无PD	无	PR
SD	无PD	无	SD
PD	任何	有/无	PD
任何	PD	有/无	PD
任何	任何	有	PD

(一) WHO评价标准

1. 完全缓解(complete remission, CR) 所有肿瘤病变完全消失，疗效持续4周以上。

2. 部分缓解(partial remission, PR) 肿瘤病灶最大直径与其垂直径乘积之和缩小50%以上，无其他新病灶出现，疗效持续4周以上。

3. 稳定(stable disease, SD) 肿瘤病灶最大直径与其垂直径乘积之和缩小不到50%或增大不超过25%，无其他新病灶出现，疗效持续4周以上。

4. 进展(progression disease, PD) 肿瘤病灶最大直径与其垂直径乘积之和增大超过25%，或出现新病灶。

(二) RECIST评价标准(表8-2-2)

1. 肿瘤病灶的测量

(1) 肿瘤病灶基线的定义：肿瘤病灶基线分为：①可测量病灶：用常规技术，病灶直径长度≥20mm或螺旋CT≥10mm的可以精确测量的病灶。②不可测量病灶：所有其他病变(包括小病灶即常规技术长径<20mm或螺旋CT<10mm)包括骨病灶、脑膜病变、腹水、胸水、心包积液、炎症乳腺癌、皮肤或肺的癌性淋巴管炎、影像学不能确诊和随诊的腹部肿块和囊性病灶。

表8-2-2 WHO与RECIST疗效评价标准比较

疗效	WHO (两个最大垂直径乘积变化)	RECIST (最长径总和变化)
CR	全部病灶消失维持4周	全部病灶消失维持4周
PR	缩小50%维持4周	缩小30%维持4周
SD	非CR/PR/PD	非CR/PR/PD
PD	增加25%	增加20%

(2) 测量方法：基线和随诊应用同样的技术和方法评估病灶。①临床表浅病灶如可扪及的淋巴结或皮肤结节可作为可测量病灶，皮肤病灶应用有标尺大小的彩色照片。②胸部X线片：有清晰明确的病灶可作为可测量病灶，但最好用CT扫描。③CT和MRI：对于判断可测量的目标病

灶评价疗效，CT 和 MRI 是目前最好的并可重复随诊的方法。对于胸、腹和盆腔，CT 和 MRI 用 10mm 或更薄的层面扫描，螺旋 CT 用 5mm 层面连续扫描，而头颈部及特殊部位要用特殊的方案。④超声检查：当研究的 End poinst 是客观肿瘤疗效时，超声波不能用于测量肿瘤病灶，仅可用于测量表浅可扪及的淋巴结、皮下结节和甲状腺结节，亦可用于确认临床查体后浅表病灶的完全消失。⑤内镜和腹腔镜：作为客观肿瘤疗效评价至今尚未广泛充分的应用，仅在有争议的病灶或有明确验证目的的高水平的研究中心中应用。这种方法取得的活检标本可证实病理组织上的 CR。⑥肿瘤标志物：不能单独应用判断疗效。但治疗前肿瘤标志物高于正常水平，临床评价 CR 时，所有的标志物需恢复正常。疾病进展的要求是肿瘤标志物的增加必须伴有可见病灶进展。⑦细胞学和病理组织学：在少数病例中，细胞学和病理组织学可用于鉴别 CR 和 PR，区分治疗后的良性病变还是残存的恶性病变。治疗中出现的任何渗出，需细胞学区别肿瘤的缓解、稳定及进展。

2. 肿瘤缓解的评价

（1）肿瘤病灶基线的评价：要确立基线的全部肿瘤负荷，对此在其后的测量中进行比较，可测量的目标病灶至少有一个，如是有限的孤立的病灶需组织病理学证实。①可测量的目标病灶：应代表所有累及的器官，每个脏器最多 5 个病灶，全部病灶总数最多 10 个作为目标病灶，并在基线时测量并记录。目标病灶应根据病灶长径大小和可准确重复测量性来选择。所有目标病灶的长度总和，作为有效缓解记录的参考基线。②非目标病灶：所有其他病灶应作为非目标病灶并在基线上记录，不需测量的病灶在随诊期间要注意其存在或消失。

（2）缓解的标准

1）目标病灶的评价

CR：所有目标病灶均消失。

PR：目标病灶的最长径总和减少至少 30%。

PD：以治疗开始后所记录的最小的目标病灶最长径总和作为基础值，至少增加 20%；或至少有一个新病灶出现。

SD：肿瘤改变既不符合部分缓解要求，又不符合肿瘤进展要求。

2）非目标病灶的评价

CR：所有非目标病灶消失，并且肿瘤标志物恢复到正常值。

SD：一个或更多的非目标病灶的持续存在，和（或）肿瘤标志物高于正常值上限。

PD：一个或更多的新病灶出现，和（或）现存非目标病灶出现无争议的进展。

九、抗肿瘤药物的毒副反应及防治

几乎所有抗癌化疗药物对正常组织或细胞都有程度不一的杀伤作用，尤以对生长旺盛、经常更新的骨髓造血干细胞、胃肠道黏膜上皮细胞、生殖细胞和皮肤毛发等更为明显。由于化疗造成的免疫抑制以及化疗药物可能有致突变、致畸和致癌作用，化疗后有发生第二个或多个原发恶性肿瘤的潜在可能性。靶向药物的毒副反应与传统的化疗药物不同，皮疹和手足综合征是表皮生长因子信号转导抑制剂最常见的毒副反应，而单克隆抗体会出现过敏反应。化疗药物毒副反应按发生的时序可分为近期毒性反应和远期毒性反应。近期毒性反应是指给药后四周内发生的毒副反应。远期毒性反应是指给药四周后发生的毒副反应，可延续至几个月甚至几年后发生。兹将常见毒性反应及其预防方法分述如下：

（一）局部反应　以氮芥、NVB、长春碱以及丝裂霉素等最为明显，有刺激性的药物如 Act-D、DRM、ADM、MMC、HN2、MTH、VCR、VLB、VDS、NVB、Vp-16 等静脉注射如外漏往往引起局部疼痛、肿胀，甚至坏死、化脓，可经久不愈而致肢体功能受限。5-Fu 等静脉注射后可在沿静脉走向处发生色素沉着。发生外漏时应立刻停止用药，在外溢处周围注射生理盐水（如氮芥外溢可注射硫代硫酸钠溶液），并以普鲁卡因局封。也可用冰袋、喜疗妥或金黄散外敷。静脉化疗时在顺利流畅的滴注过程中，直接推注或经输液管将这些药物注入静脉然后再予冲洗，可最有把握地避免静脉炎或栓塞。此外深静脉置管可避免药物外漏。

（二）骨髓抑制(myelosuppression)　除博来霉素、长春新碱、顺铂等的骨髓抑制较轻微（以顺铂为最轻）外，其余化疗药对造血功能的抑制均较明显，其中尤以亚硝脲和丝裂霉素等更为突出，前者的骨髓抑制迟发但持久，两者都能引起全血细胞减少。一般化疗后白细胞的减少出现最早（约在 12～15 天下降至最低点），其次为血小板，对红细胞的影响较少。粒细胞的明显减少往往可导致各种继发感染，后者和出血往往是这些患者的直接死因。每次化疗前白细胞数要求至少在 3.5×10^9/L 以上；血小板 80×10^9/L 以上，化疗过程中至少每周作血常规一次，必要时作骨髓检查，如见明显再生抑制，应暂停化疗粒细胞减少可应用粒细胞集落刺激因子（G-CSF），粒细胞巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）。血小板减少可用白介素-11（IL-11）或输注血小板。一些新型的分子靶向药物如舒尼替尼、索拉非尼、拉帕替尼、硼替佐米等也会引起不同程度的骨髓抑制，值得注意。

（三）胃肠道反应　发生率高，食欲缺乏是常见的反应，通常持续到化疗后 1～2 天。服孕酮类药物有助于减轻症状。

1. 恶心呕吐　是化疗最常见的毒性反应。较强烈的致吐剂有 DDP、HN2、DTIC、ADM、BCNU、CTX、IFO、CBP 和 PCB 等。呕吐按发生时间分为先期性呕吐（化疗前发生，属条件反射）、急性呕吐（给药后 24 小时内发生）和延迟性呕吐（给药 24 小时后到一周所发生）。防治恶心呕吐可

给予止吐药物，选用 5-羟色胺 3 受体拮抗剂、甲氧氯普胺（灭吐灵）、镇静剂、肾上腺皮质激素或几种药物联合应用。要耐心解释，予以精神安慰，调整饮食。一些小分子靶向药物如吉非替尼、厄罗替尼、舒尼替尼、索拉非尼等也易引起恶心甚至呕吐。

2. 黏膜溃疡　是化疗药物最严重的表现之一。常常发生于给药后 4～6 天。严重者从口腔到肛门整个消化道黏膜溃疡并继发感染（细菌或真菌）。化疗患者要加强口腔护理，进食后漱口。发生溃疡时用含有抗生素、抗真菌药或麻醉剂的口腔涂剂。调整饮食，进食高营养的流质。加强支持治疗，补充维生素，注意水电解质平衡。

3. 腹泻　以 CPT-11 最为严重。以氟尿嘧啶类（包括 5-Fu、UFT、FT207、希罗达和 FUDR）最为常见。其他还有 Ara-C、MTX、ADM 和 Act-D，小分子靶向药物如吉非替尼、厄罗替尼、舒尼替尼、索拉非尼、拉帕替尼等。随着生物制剂的广泛应用，已注意到 α-干扰素和白介素-2 也可引起腹泻。使用干细胞移植的大剂量化疗方案也可伴有严重腹泻。有腹泻时应查大便常规，除外感染。无感染时可用复方地芬诺酯、洛哌丁胺（易蒙停）或鸦片酊等。一天腹泻超过 5 次或有血性便时应停药。腹泻合并粒细胞减少时应及时应用抗生素和升白药。此外要加强支持治疗，注意水电解质平衡。CPT-11 引起的腹泻分两个阶段，用药后 24 小时内出现的腹泻为急性胆碱能综合征，要给予阿托品。24 小时后到下一疗程之间任何时候出现的腹泻为迟发性腹泻。应告知患者，第一次软便时就服洛哌丁胺，首剂 4mg，以后每 2 小时 2mg，直至腹泻停止后还须服 6 次。要及时补充水分，注意电解质平衡。合并粒细胞减少时，应予以升白药和抗生素。

4. 便秘　多见于长春碱类药物（以 VCR 最突出），多西他赛，米托蒽醌。可予以对症处理，给通便药。

5. 胃肠道穿孔　有报道贝伐单抗引起的胃肠道穿孔与疾病有关，卵巢癌发生率最高，约 6%，食管和胃癌次之，约 5.3%，胰腺癌 5%，结直肠癌 2.4%，肺癌和肾癌均为 1.5%，而在乳腺癌中发生率很低。

6. 胰腺炎　门冬酰胺酶，吉非替尼，环己亚硝脲，6-巯基嘌呤。

7. 高血糖　链佐星，门冬酰胺酶。

（四）肝功能损害　除亚硝脲类和丙卡巴肼外，一般烷化剂较少引起肝功能损害。抗代谢药，特别是 6-MP，阿糖胞苷和长期口服或大剂量甲氨蝶呤较易引起肝功能减退，后者可引起肝内胆汁淤滞或纤维化。蒽环类抗生素药物和长春碱多经肝胆系统排泄，所以也易引起肝功能障碍。因此如有黄疸或（和）肝功异常时，阿霉素等每次用量宜减至原用量的 50%～70%。近年来利妥昔单抗在乙肝病毒阳性患者中引起乙肝病毒激活，导致重症肝炎的报道屡有所见，因此在这类患者应检测乙肝病毒 DNA 颗粒，阳性患者应慎用，或同时口服拉米福定。分子靶向药物如吉非替尼、厄罗替尼、舒尼替尼、索拉非尼、拉帕替尼也可引起肝功能的损害。有肝功能不全时要注意和肝转移、病毒性肝炎以及其他合并用药所致的肝功能损害相鉴别。有肝功能不全时应停药，给予保肝药物，有严重肝功能损害者以后的治疗应换药或进行剂量调整。

（五）心脏功能损害　由于蒽环类抗生素，特别是阿霉素的问世，化疗药对心脏的影响逐年来日益受到重视。虽曾有报道第一次用阿霉素后可在几周内即产生心肌炎，但大多发生在年老或用量偏大的患者；更为少见者为用药后的立即猝死。最为重要的是阿霉素的慢性心肌毒性，它可迟至用药后 2 年以上才发生。心肌合成生物大分子的抑制和超氧自由基的产生以及心肌能量减少、钙离子紊乱等可能为发生心肌毒性的原因。大系列统计表明阿霉素的慢性心肌毒性与总剂量密切有关：总量仅 200～400mg/m² 组的心肌损害率仅 0.1%～0.27%；而当总量达 550mg/m² 时，其发生率可高达 26.8%～30%，因此强调总量应控制在 500mg/m² 以内。用药前心电图异常者、幼儿和年老患者以及放疗可能包括心脏范围者，其总剂量更应限制在 350～400mg/m²。如同用环磷酰胺、放线菌素 D、丝裂霉素、赫赛汀等可能会增加心肌毒性。虽然用阿霉素后，80% 以上患者会出现心电图异常，但均为可逆性变化而无须停药。每次用药前监测心电图应作为常规，有时可加做运动后心电图或超声心动图，特别是重点观察 QRS 电压降低和左心室功能。PEP/LVET 等检测对预测或诊断心肌毒性可能有意义。近年来，试图降低阿霉素心脏毒性提高靶向性的白蛋白包裹阿霉素和脂质体包裹阿霉素都已问世，并在临床上得到了应用。大剂量环磷酰胺（一次量达 3～5g）可导致出血性心脏坏死（典型症状为心动过速和充血性心衰）而严重危及生命，一般多发生在 2 周内。极少数病例在用 5-Fu、顺铂、长春碱和博来霉素等后可产生心肌缺血的心电图改变或发生心绞痛；三尖杉碱可引起心动过速或传导障碍；喜树碱可导致心律失常；一旦心脏毒性出现，应立即停药并作相应处理。

曲妥珠单抗（赫赛汀）心脏毒性的危险因子是年龄＞60 岁和联合化疗，特别是同时使用蒽环类药物。其他可疑的危险因子包括既往蒽环类总量≥400mg/m²、接受胸壁放疗和已存在心功能不全。曲妥珠单抗所致的心脏毒性大多都是轻微的，非特异性的，最常表现为无症状的左心射血分数降低，发生Ⅲ～Ⅳ级心功能不全者较少。但是蒽环类和曲妥珠单抗的心脏毒性在两个方面有明显的不同：其一是累积剂量相关性，蒽环类引起的心肌损害与累积剂量相关，而曲妥珠单抗相关的心脏毒性与剂量无关；其二是可逆性，前者往往是不可逆的，后者在多数患者通过标准治疗或停止使用后症状好转、心功能改善和 LVEF 升高。有些患者在心功能恢复后还可以继续使用。拉帕替尼也可引起曲妥珠单抗类似的心脏毒性。

预防曲妥珠单抗和拉帕替尼心脏毒性的措施包括以下

五点：①避免在高龄患者中使用。②避免和含蒽环类药物的化疗方案联合应用。③如使用蒽环类药物，可先用含蒽环类药物的方案（多柔比星总量应≤400～450mg/m^2），继之再用曲妥珠单抗或拉帕替尼，并严密监测。推荐在停止曲妥珠单抗治疗 22 周内避免蒽环类药物治疗。④使用脂质体阿霉素或其他心脏毒性小的蒽环类药物如表柔比星。⑤LVEF 正常时才应用曲妥珠单抗或拉帕替尼。

（六）肺毒性 长期用白消安后约有 2%～10%患者可缓慢出现呼吸道症状，胸片可示间质浸润或纤维化，大多在开始治疗后 4 年（8 个月～10 年）发生。用博来霉素后，约有 3%～5%的患者可出现与总剂量有关的肺毒性（主要也为肺间质炎和纤维化），多在用药数月后或停药后发生。甲氨蝶呤引起明显肺毒性的，多在用药 2 个月～5 年内发生，可能与所用剂量有关。司莫司汀如总量超过 1500mg/m^2，约 5%～15%的患者可在 4 个月～5 年内发生肺间质浸润，特别是原有肺疾患者更易发生。约有 1%～3%应用丝裂霉素的患者在用药后的 6 个月～2 年内出现肺毒性。所有这些药物发生肺病理变化的机制大多属直接损害，但在博来霉素、甲氨蝶呤和丙卡巴肼等引起的肺毒性，可能还有过敏因素的参与。近年来抗 EGFR 的分子靶向药物吉非替尼、厄罗替尼，抗 CD20 的单克隆抗体利妥西单抗引起的间质性肺炎日益引起人们的关注，但吉非替尼可引起间质性肺炎，特别是在肺部接受过放疗的患者，具体的机制目前还不清楚。

（七）泌尿系统毒性 主要表现为肾损害和出血性膀胱炎。肾毒性大多数是肾小管损害，高度可能致肾损害的药是大剂量 MTX、DDP、MMC、IL-2、MTH 和 IFO。偶尔导致不可逆的肾毒性的药是 DDP、CCNU、MMC、IFO 和氟达拉滨。DDP 的肾毒性最为突出，常发生在用药后 7～12 天。在 1 个月左右恢复，亦有需要几个月恢复的，个别不可逆。用 DDP 应检测肾功能和水化，避免使用氨基糖苷类的抗生素。同时给予氨磷汀可起保护作用。CCNU 和 MeCCNU 可使肾小管萎缩，肾小球硬化，肾间质纤维化引起肾衰竭。使用中应常检测肾功能并控制总量不超过 1500mg/m^2。MTX 有直接肾毒性，酸性尿加重肾损害。

出血性膀胱炎与异环磷酰胺和大剂量环磷酰胺有关。环磷酰胺和异环磷酰胺的代谢产物丙烯醛在膀胱中直接接触膀胱黏膜引起无菌性化学性出血性膀胱炎。用异环磷酰胺和大剂量环磷酰胺时，必须同用美司钠（mesna，巯乙磺酸钠），可大大减少血尿的发生。

喜树碱也易发生血尿或尿路刺激症状，注射药物后 2～3 小时内排空膀胱、多饮水、利尿均可减少其发生率。羟喜树碱的泌尿系统毒性则较轻。

贝伐单抗可引起蛋白尿，严重时可引起肾病综合征。

（八）皮肤及附属器

1. 光敏感性　放线菌素 D、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶类、博来霉素及多柔比星等可引起皮肤对阳光敏感度的增高，稍微暴露后即出现急性晒伤和皮肤不寻常地变黑。

2. 色素过度沉着　许多药物可引起皮肤颜色变深，部分也由于是对阳光敏感所致。属此类的药物有放线菌素 D、白消安、环磷酰胺、氟尿嘧啶、多柔比星、博来霉素、甲氨蝶呤和巯嘌呤。

3. 回忆反应　过去曾放射治疗并发生放射性皮炎的患者，在用放线菌素 D 以后原照射过的部位可再现类似放射性皮炎的改变，称为“回忆反应”。而后发现，氟尿嘧啶、多柔比星也会引起“回忆反应”，包括急性红斑及皮肤色素沉着。

4. 指甲变形　有博来霉素、多西他赛、氟尿嘧啶、多柔比星、羟基脲等。

5. 皮疹　以博来霉素、苯丁酸氮芥、多西他赛、柔红霉素、去甲柔红霉素、羟基脲、环己亚硝脲、放线菌素 D、环磷酰胺、氟尿嘧啶、吉西他滨、吉非替尼、厄罗替尼、舒尼替尼、索拉非尼、西妥昔单抗等较常见。培美曲塞使用前 1 天、当天和应用后 1 天，需服用地塞米松 4mg，每日 2 次，以防止皮肤反应。近年来靶向药物引起的皮疹日益受到重视。这类皮疹通常为轻、中度，可通过暂停药物或减量来控制。皮疹也可能在继续使用靶向药物的情况下得到缓解。如仅有皮肤干燥，可使用润肤露、凡士林等。阳光照射可加重皮疹，应避免。目前无标准的治疗方法，可能有效的药物有激素类软膏、局部免疫调节剂、外用维 A 酸类软膏。如有瘙痒可用抗组胺药；如有感染，考虑局部外用或口服抗生素。如局部出现坏死、水疱、瘀点、瘀斑、紫癜或与皮疹不相关的皮肤损害，应咨询皮肤科医师。

6. 脱发　以蒽环类和植物类药物最为明显。脱发一般发生在首剂化疗后 2～3 周，在停化疗后 6～8 周再逐渐长出，应事先向患者说明情况。有报告在用药期间采用特制的冰帽有一定的预防作用。

7. 甲沟炎　长期应用分子靶向药物如吉非替尼、厄罗替尼、舒尼替尼、索拉非尼、西妥昔单抗等可引起甲沟炎。

8. 手足综合征　以卡培他滨、索拉非尼、舒尼替尼、拉帕替尼最为明显，脂质体阿霉素也有报道。有文献报道西乐葆和维生素 B_6 有一定的预防作用。

（九）神经系统反应

抗微管的药包括紫杉醇类和长春碱类，主要导致外周神经毒性。长春新碱易引起指（趾）端麻木或感觉异常，尤以老年患者为甚。少数可有头痛、神经瘫痪或抽搐等。自主神经系统功能紊乱可导致顽固性便秘。异环磷酰胺和 5-Fu 可产生中枢性神经毒性。

硼替佐米可能会导致周围神经病，主要是感觉神经，极少感觉运动神经病，也可使原有的神经病变的症状加重。如果患者出现新的周围神经病或其症状加重，剂量和治疗方案则需要调整。周围神经毒性时硼替佐米的剂量调整：1 级（感觉异常或者反射丧失），不伴有疼痛或者功能丧失，不改变剂量。1 级伴有疼痛或者 2 级（功能障碍，但不影响日

常生活），剂量降至 $1.0mg/m^2$。2 级伴有疼痛或者 3 级（不影响日常生活），暂停治疗直至毒性缓解后恢复治疗，剂量降至 $0.7mg/m^2$，并且改为每周注射一次。4 级（永久的感觉丧失，功能障碍），停止硼替佐米的治疗。

（十）生殖功能障碍　已知在实验动物中丙卡巴肼、白消安、环磷酰胺、阿糖胞苷和阿霉素等都明显影响精子的形成或直接损伤精子，但临床上以氮芥类药物和丙卡巴肼最易引起不育，而大多抗代谢药物似不易发生。联合化疗特别是长期应用后，其发生率较高。闭经在化疗患者中虽多见，但化疗对卵巢功能的影响了解尚少。

（十一）过敏反应　L-ASP 是蛋白质制剂，易过敏，首剂应小剂量做皮试。紫杉醇为Ⅰ型反应，应预防用药。单克隆抗体如利妥昔单抗、曲妥珠单抗和西妥昔单抗都会出现过敏反应，特别是首次滴注时，应予注意，掌握滴速，适当给予地塞米松、异丙嗪（非那根）、吲哚美辛（消炎痛）等能减轻滴注相关反应。

（十二）发热　BLM 可引起发热，偶尔出现高热、呼吸困难、血压下降甚至死亡。应先肌注 1mg 做试验。试验阴性者可给 BLM，用药前给地塞米松，消炎痛栓更安全。

（十三）凝血障碍　MTH 和 L-ASP 容易引起。可能和小血管受损或凝血因子合成障碍相关。贝伐单抗可引起出血和伤口愈合延迟，吉非替尼、厄罗替尼可引起鼻出血，伊马替尼可致肿瘤瘤体出血，严重者需手术治疗。有出血倾向或正在用抗凝药物的患者禁用贝伐单抗，使用贝伐单抗前后 28 天不要手术。

（十四）免疫抑制　大多数化疗药物是免疫抑制剂，其中以 CTX、6MP、6TG、L-ASP 和肾上腺皮质激素最明显。

（十五）远期反应　由于肿瘤治疗的进展，许多患者能长期生存。随访中发现与治疗相关的远期反应。化疗引起的主要远期不良反应有发育不良、不育、第二原发肿瘤等。对性腺影响明显的药物有 BUS、CB1348、CTX 和 PCB。VLB 常引起闭经。CB1348 和 CTX 可致精子缺乏。

化疗后长期生存患者的第二原发肿瘤比正常人的预期发病率高 20～30 倍。发生在治疗后 1～20 年，发病高峰为 3～9 年。霍奇金淋巴瘤常发生急性非淋巴细胞白血病和非霍奇金淋巴瘤。非霍奇金淋巴瘤常发生实体瘤和急性淋巴细胞白血病。

参考文献

1. Bertino JR, Salmon SE. Principles of Cancer Therapy// Goldman L, Schafer AI. . Goldman's Cecil Medicine, 24th ed. Pennsylvania: Elsevier Saunders, 2011.

2. Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Inc, 2011.

3. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version1. 1). Eur J Cancer, 2009, 45: 228-247.

4. 李进. 肿瘤内科诊治策略. 第 2 版. 上海：上海科学技术出版社，2011.

5. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 4: CD006243. doi: 10. 1002/14651858.

6. 于世英，李德爱. 肿瘤科常见病用药处方分析. 北京：人民卫生出版社，2010.

7. Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage Ⅳ non-small-cell lung cance. J Clin Oncol, 2009, 27: 6251-6265.

8. Azzoli CG, Temin S, Aliff T, et al. 2011 focused update of 2009 American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage Ⅳ non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 2011, 29: 2774-2782.

9. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. Blood, 2007, 109(12): 5143-5150.

10. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al. Long-term results from a randomized phase Ⅱ trial of standard-versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. J Clin Oncol, 2008, 26(4): 620-625.

11. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alpha in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007, 356(2): 115-124.

12. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007, 356(2): 125-134.

13. Geyer CE, Forster J, Lindquist D. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med, 2006, 355(26): 2733-2743.

14. El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med, 2011, 365: 1118-1127.

15. Kerbel RS. Tumor Angiogenesis. N Engl J Med, 2008, 358: 2039-2049.

16. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. N Engl J Med, 2011, 365: 2484-2496.

17. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med, 2010, 363: 1693-1703.

附：常用抗肿瘤药物、激素及其类似物、新靶点药物的剂量、给药途径、适应证与毒性检索表

药物名称	单用剂量	给药途径	血浆半衰期	代谢	适应证	毒　性	备　注
氮芥（nitrogen mustard）	静注每次 0.1～0.2mg/kg，总量 30～60mg 腔内：0.2mg/kg，总疗程 4～6 次 局部应用：视瘤体大小而定，由不同方向注入瘤内	静脉每周或隔周一次（可推入输液皮管中） 腔内每 7 天一次 局部应用（可用 2mg%新鲜配制溶液冲洗手术创面）	0.5～1 分钟	肾	淋巴瘤和癌性浆膜腔积液	骨髓抑制，最低期在 1～3 周，明显胃肠道反应，致畸胎和致癌作用	药液应于用前新鲜配制，静注间隔至少 3～4 周
环磷酰胺（CTX，cytoxan，endoxan）	静推每次 12～20mg/kg，总量 8～10g 口服：150～200mg/d	每 7～20 天，静推 分次口服	4～6 小时	肾	淋巴瘤、Burkitt 淋巴瘤、多发性骨髓瘤、急慢性白血病、乳癌、卵巢癌、精原细胞瘤、肾母细胞瘤和肉瘤	骨髓抑制，最低期在 1～2 周，胃肠道反应，脱发，出血性膀胱炎，肝功能障碍，水中毒，心肌毒性（极大剂量时）	血小板减少较少见，白细胞数一般可在 2 周内恢复，不能用作腔内或局部注射，也不宜静滴
异环磷酰胺（IFO，ifosfamide）	1～2g/d，连续 5 天，3～4 周后重复	置 NS 或林格液 500ml 中滴注，用药后 0 小时、4 小时、8 小时时注射 mesna 各 400mg	12.5 小时	肾	软组织肉瘤、Ewing 肉瘤、睾丸癌、乳癌、卵巢癌、淋巴瘤、宫颈癌和肺癌等	骨髓抑制，血尿等肾毒性，神经系统毒性，恶心、呕吐和脱发	与环磷酰胺无明显交叉耐药性
卡莫司汀（BCNU，carmustine）	2.5mg/(kg·d)，连续 2～3d 或 3～5mg/(kg·次)，每 6～8 周一次	静脉滴注	45～90 分钟	肾	原发性或转移性脑瘤、急淋伴神经系统侵犯、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、肺癌和消化系统腺癌	骨髓抑制，最低期在 4～6 周，胃肠道反应，肝肾功能障碍	应冷藏保存，可透过血脑屏障
洛莫司汀（CCNU，lomustine）	60mg/m^2，每 3～6 周一次；100mg/m^2，每 6～8 周一次	口服	环已基 5 小时，氯乙胺基 72 小时	肾	N/K T 细胞淋巴瘤、脑瘤、肺癌和消化系统肿瘤	骨髓抑制，可引起全血减少，最低期在 6～8 周，肝肾功能障碍，胃肠道反应	应冷藏保存，可透过血脑脊液屏障
尼莫司汀/嘧啶亚硝脲（ACNU，nidran）	2～3mg/kg，每 6 周一次，疗程总剂量 300～500mg	静脉滴注或推注	30 分钟后 CSF 中药物浓度达峰值，半衰期 0.5～1 小时	肾	脑瘤、肺癌、慢性白血病、恶性淋巴瘤和消化系统肿瘤	骨髓抑制，皮疹，少数肝肾毒性和恶心呕吐，口腔炎，腹泻，发热	能透过血脑脊液屏障

续表

药物名称	单用剂量	给药途径	血浆半衰期	代谢	适应证	毒性	备注
司莫司汀（MeCCNU，semustine）	100～160mg/m^2，每6～8周一次	口服	1小时	肾	脑瘤、恶性淋巴瘤、消化系统肿瘤和肺癌	骨髓抑制，最低期在6～8周，胃肠道反应，肝肾功能障碍	应冷藏保存，可透过血脑脊液屏障
替莫唑胺（temozolomide，Temodal）	200mg/(m^2·d)，连服5d，每28天重复，首次150mg/m^2	口服	1.8小时		脑胶质瘤和恶性黑色素瘤	骨髓抑制，恶心呕吐，便秘，头痛，腹泻，皮疹	空腹或餐前1小时服药，随温开水250ml吞服
美法仑（melphalan）	4～6mg/(m^2·d)，连服4～5天，每4～6周重复	口服	45分钟～2小时	肾	多发性骨髓瘤和精原细胞瘤	骨髓抑制，胃肠道反应，肝功能障碍	
甲氧芳芥（3P，methoxymerphalan）	25～50mg/d，总量500～1000mg	口服		肾	慢性粒细胞白血病、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤和转移性骨癌	骨髓抑制，胃肠道反应	与碳酸氢钠同服可减轻胃肠道反应，可能透过血脑脊液屏障
氮甲（N-甲）	150～200mg/d，总量6～8g	口服		肾	多发性骨髓瘤、精原细胞瘤和恶性淋巴瘤	骨髓抑制，胃肠道反应	
抗瘤新芥（AT-581）	静脉20～40mg，每周一次 腔内30～40mg，每周一次 4～6次为一疗程	静脉 腔内		肾	癌性浆膜腔积液、肺癌和绒毛膜上皮癌	骨髓抑制，胃肠道反应	
消瘤芥（AT-1258）	静脉40～60mg，每周一次 腔内60～80mg，每周一次 口服60mg/d，分次服 14～20天为一疗程	静脉 腔内 口服		肾	癌性浆膜腔积液、恶性淋巴瘤、原发性肝癌、绒毛膜上皮癌和淋巴瘤	骨髓抑制，胃肠道反应	
苯丁酸氮芥（CB1348，瘤可宁）	4～6mg/(m^2·d)，以后递减或6～8mg/(m^2·d)，每2～3周连服3～5天	口服		肾	慢性淋巴细胞白血病、淋巴瘤和卵巢癌	骨髓抑制，胃肠道反应轻微	
塞替派（TSPA）	肌内或静脉每日10mg或20～30mg，每周两次，总量300～400mg 腔内20～40mg，每周一次，4～6次一疗程 膀胱灌注50～60mg/次，每周1次	肌内或静脉 腔内 膀胱灌注	10～20分钟	肾	卵巢癌、乳癌、膀胱癌、癌性浆膜腔积液、黑色素瘤和原发性肝癌	骨髓抑制，胃肠道反应较轻	局部刺激较氮芥为轻，可局部注射入瘤体

续表

药物名称	单用剂量	给药途径	血浆半衰期	代谢	适应证	毒　性	备　注
白消安（busulfan，myleran，马利兰）	6～8mg/d，视白细胞下降程度和速度递减	口服	1～2分钟	肾	慢粒、真性红细胞增多症	骨髓抑制，肺纤维化，月经失调，睾丸萎缩，致畸胎作用	
丝裂霉素C（mitomycin C）	静脉 8～12mg，每3～4周一次，总疗程6～8次 腔内 4～10mg，每周一次，总4～6次	静脉推注 腔内	0.5小时	肾	乳癌、肺癌、消化系统肿瘤、卵巢癌和癌性浆膜腔积液	骨髓抑制较明显，对血小板影响较大，可致全血减少，肾脏损害，恶心，呕吐，口腔炎，偶见心肺毒性	累积剂量40～80mg以上，尿毒症发生率2%～8%
博来霉素（bleomycin）	8～16mg，每日或隔日一次，总量不宜超过300mg	静脉或肌内	0.5～2小时	肾	头颈部和皮肤鳞癌、恶性淋巴瘤、睾丸肿瘤、肺癌、阴茎癌和食管癌	发热，肺纤维化，胃肠道反应，口腔炎，皮肤色素沉着，角化增加，指甲脱落，脱发，1%的恶性淋巴瘤患者可有高热，休克	对骨髓和免疫功能抑制较轻，治疗期间避免日晒，不能同时进行胸部放疗，用前宜作过敏试验
顺铂（cisplatin，DDP）	静脉滴注 50～100mg/m²，每4周一次或20mg/m²，每日一次，用5天，隔4周后重复 腔内 50～80mg/次 动脉内 60～100mg/次	静脉滴注，用3%氯化钠溶液100～250ml稀释可减轻肾毒性，不能用生理盐水以外的溶液 腔内 动脉内	第一相25～50分钟，第二相58～75小时	肾	睾丸癌、膀胱癌、卵巢癌、阴茎癌、前列腺癌、头颈部癌、恶性淋巴瘤、鼻咽癌、肺癌、成骨肉瘤、神经母细胞瘤、肝癌、胃癌和癌性浆膜腔积液	肾功能损害，胃肠道反应，脱发，高频耳聋，神经炎，抽搐，震颤，体位性低血压，记忆障碍，低镁血症，骨髓抑制较轻	一次用量＞50mg时，应水化并用甘露醇或呋塞米等利尿；必须用止吐药；与环磷酰胺、博来霉素、5-Fu或放疗同用可增效；可膀胱灌注；点滴时宜避光
卡铂（carboplatin）	每疗程总量为300～500mg，单次或分次给，隔3～4周可重复一次	放入5%GW中点滴			同上	胃肠道反应和肾损害明显小于PDD，但有中、高度骨髓抑制	不必水化和利尿，也应避光
奥沙利铂（oxaliplatin）	130mg/m²，每3周一次	用500ml糖水稀释后静滴		肾，48小时后排出45%	肠癌、胃癌、卵巢癌、肺癌、肝癌和胰腺癌	几无肾毒性，轻度胃肠道反应和骨髓抑制，周围神经毒性（可逆性）	不可与NS和5-Fu接触，用药后避免冷刺激，可动脉内给药

续表

药物名称	单用剂量	给药途径	血浆半衰期	代谢	适应证	毒　性	备　注
雷佐生（丙亚胺）	150～450mg/d，分次服用，4～5天为一疗程或每周2次，每次25～50mg，长期服用	口服	3.5小时	肾、肠	恶性淋巴瘤、消化道肿瘤和肺癌	骨髓抑制，胃肠道反应，脱发	动物实验中可减少柔红霉素和阿霉素的心肌毒性
丙卡巴肼（procarbazine）	100～300mg/d，分次服用	口服	10～60分钟	肾、肺	恶性淋巴瘤特别是霍奇金淋巴瘤、肺癌和黑色素瘤	胃肠道反应，骨髓抑制，眩晕，嗜睡，意识障碍，脑电图异常，周围神经炎，肝功能损害，脱发，皮炎，色素沉着	透过血脑屏障，长期服用可有致癌作用
达卡巴嗪（dacarbazine）	200～400mg/d，连用5天，3～4周后重复	快速静滴或静脉推注	30～45分钟	肾	黑色素瘤、软组织肉瘤和淋巴瘤特别是霍奇金淋巴瘤	胃肠道反应，延迟性骨髓损害（可在3周后出现），轻度流感样症状，肝、肾功能障碍，注射处静脉疼痛	可透过血脑脊液屏障，宜避光保存，注射时避光
链佐星（streptozotocin）	每周1g，连用4～5周或每日500mg/m^2，连用3～4天，每月重复一次	静脉滴注	15分钟		功能性胰岛细胞癌、胃肠道腺癌、胰腺癌和类癌	胃肠道反应，肝、肾功能障碍，胰腺炎，低血糖，骨髓抑制较轻	本品为天然亚硝脲类抗生素
氟尿嘧啶（5-Fu）	静脉推注或滴注500～1000mg/d，连用5天，每3～4周重复一次 腔内500～1000mg，每周一次	静脉推注或滴注，可动脉内给药 腔内	15～20分钟	肺，肾	胃肠道腺癌、乳腺癌、卵巢癌和肝癌（主要由动脉内给药）	胃肠道反应，骨髓抑制，脱发，皮肤色素沉着，心肌缺血，心律失常，小脑功能失调	大剂量时可能透过血脑脊液屏障，每次量大于500mg时宜静滴
替加氟（FT-207，tegafur，喃氟啶）	口服600～1000mg/d，分次，服1～2个月后，休息半个月～1个月 静脉滴注600～1000mg/次，每周1～3次，也可连用4～5天，每月重复一次 肛门坐药800～1000mg，1～2次/天	口服 静脉滴注 肛门坐药	8.8小时	肺，肾	胃肠道腺癌和原发性肝癌	胃肠道反应，骨髓抑制，小脑功能失调，意识障碍，大剂量静脉给药后偶见抽搐或昏迷	

续表

药物名称	单用剂量	给药途径	血浆半衰期	代谢	适应证	毒　性	备　注
优福定（uridine 加 tegafur，每粒含替加氟 50mg）	3 次或 4 次/天，每次 4 粒，1～2 个月后休息半个月～1 个月	口服		肺、肾	胃肠道腺癌	同上，可能较轻	血药浓度可高于 FT-207
卡培他滨（capecitabine，xeloda，希罗达）	1500～2000mg/(m^2·d)，连用两周，休息一周	口服	0.7～1.1 小时	肾	乳腺癌和肠癌	胃肠道反应，手足综合征，骨髓抑制，神经系统症状轻	加用维生素 B_6 可减轻不良反应
替吉奥胶囊（S1，爱斯万）	通常，应按下表中的体表面积计算成人首次给药剂量的基准量（1 次剂量），一天 2 次，连服 28 天，之后停药 14 天。<1.25m^2 40mg/次 1.25 至<1.5m^2 50mg/次 >1.5m^2 60mg/次	口服，于早饭后和晚饭后各服 1 次		肝	不能切除的局部晚期或转移性胃癌。头颈癌，非小细胞肺癌，结直肠癌	骨髓抑制，恶心呕吐，肝酶升高，腹泻，口腔炎	
甲氨蝶呤（MTX）	肌注或静推 10～20mg/m^2，每 3～4 天一次或 20～30mg/m^2，每周一次 静脉滴注 600～6000mg/m^2，静滴结束后根据血药浓度用 CF 解救 鞘内 5～10mg/m^2，每周 1～2 次	肌注或静推 静脉滴注 鞘内注射	三相半衰期分别为 1 小时、3.5 小时和 27 小时 鞘内注射 12 小时	肾、少数经胆汁	急性淋巴细胞和粒细胞白血病、绒毛膜上皮癌、恶性葡萄胎、恶性淋巴瘤、头颈部癌、乳腺癌、骨肉瘤、睾丸癌、肺癌和卵巢癌	骨髓抑制，白细胞最低点约在一周左右；恶心呕吐，腹泻，黏膜炎；肝细胞损害、肝纤维化或硬化；脱发，皮肤色素沉着；肺纤维化；骨质疏松；大剂量时易引起肾小管病变或肾衰竭	可能透过血脑屏障；大剂量给药时应在用药前水化并碱化和 CF 解救；鞘内注射可引起截瘫或白质脑病等；有浆膜腔积液时，血浆半衰期明显延长
巯嘌呤（6-MP）	100mg/d，分次服，可连服 2～3 个月	口服	60～90 分钟	肾	急性淋巴细胞和粒细胞白血病、慢性粒细胞白血病、恶性淋巴瘤、绒毛膜上皮癌和恶性葡萄胎	骨髓抑制，恶心呕吐，腹泻，黏膜炎，胆汁淤积性黄疸	可能透过血脑屏障，与别嘌呤醇同用可减少肾排泄而增效 2～4 倍
硫鸟嘌呤（thioguanine）	100～150mg/d，分次服，连服 5～10 天，14 天后可重复	口服	80 分钟	肾	急性粒细胞性和淋巴细胞白血病，慢粒急变和恶性淋巴瘤	骨髓抑制，恶心、呕吐、腹泻等较轻，肝功能损害	别嘌呤醇并不减少其肾排泄量

续表

药物名称	单用剂量	给药途径	血浆半衰期	代谢	适应证	毒　性	备　注
阿糖胞苷（AraC）	肌内和静脉 100～200mg/d，3～5 次为一疗程 鞘内 10～25mg/次，每周 1～2 次，预防用每 4～8 周一次	肌注，静脉推注或滴注 鞘内	3～15 分钟 鞘内给药后，半衰期可长达 2～10 小时	肾、胆汁	各型急性白血病，特别是急粒和脑膜白血病，恶性淋巴瘤	恶心呕吐，腹泻，口腔等黏膜炎，骨髓抑制，巨红细胞性贫血	能透过血脑屏障，极大剂量可引起意识障碍，也可皮下给药
安西他滨（ancitabine，cyclocytidine，环胞苷）	静脉 200～600mg/d，可连用 5～10 天，14 天后可重复 鞘内 50～100mg/次，隔日一次，预防用每 4～8 周一次	静脉滴注 可口服 鞘内	8 小时	肾	各型急性白血病	较小，可有骨髓抑制，恶心呕吐等，体位性低血压，偶见转氨酶上升	与阿糖胞苷无交叉耐药
吉西他滨（gemcitabine，gemzar，健择）	1000mg/m²，每周一次，连续 3 周，休息一周，每 4 周重复一次	静脉滴注	42～64 分钟	肾	非小细胞肺癌、胰腺癌、头颈部肿瘤、胆囊癌、乳腺癌、恶性淋巴瘤和膀胱癌	骨髓抑制，肝损害，轻度蛋白尿和血尿，皮疹，皮肤瘙痒，呼吸困难，流感样症状	
氟达拉滨（fludarabine，福达华）	25mg/m²，连用 5 天，每 4 周重复	静脉滴注	21 小时	肾	B 细胞慢性淋巴细胞白血病和恶性淋巴瘤	骨髓抑制，发热，寒战，感染，水肿，周围神经病变	正在或已经接受过氟达拉滨治疗的患者，输血时只能用照射处理过的血液
培美曲塞（pemetrexed，alimta，力比泰）	500mg/m²，每 3 周重复	静脉滴注	3.5 小时	肾	恶性间皮瘤和非小细胞肺癌	骨髓抑制，皮疹，口腔炎，发热，感染，脱皮	需要补充叶酸和维生素 B_{12}，以减少血液和消化道毒性
雷替曲塞（raltitrexed）	3mg/m²	静脉滴注，给药时间 15 分钟	分布相半衰期 $T_{1/2}$ 为 0.8～3 小时，最终消除半衰期 $T_{1/2}\gamma$ 为 8.2～10.5 小时	肾	在患者无法接受联合化疗时，本品可单药用于治疗不适合 5-Fu/亚叶酸钙的晚期直肠结肠癌患者	骨髓抑制，恶心呕吐，肝酶升高，皮疹，乏力	
羟基脲（hydroxycarbamide）	1.5～2g/d，分 2 次服或 3～4g/d，每周 2 次，可连用 4～6 周	口服	1.5～5 小时	肾	慢性粒细胞白血病、恶性黑色素瘤和肾癌	骨髓抑制，巨红细胞性贫血，胃肠道反应，脱发，皮疹	可用作同步化或放射增敏剂，有致畸胎作用

8

续表

药物名称	单用剂量	给药途径	血浆半衰期	代谢	适应证	毒　性	备　注
放线菌素D（Act-D，更生霉素）	200～400μg/d，隔日一次，10～14次为一疗程或连用5天为一疗程	静脉推注或滴注	1～10分钟	胆汁、少量经肾	肾母细胞瘤、绒毛膜上皮癌、睾丸肿瘤、神经母细胞瘤、恶性淋巴瘤、横纹肌肉瘤、类癌和黑色素瘤	骨髓抑制，胃肠道反应，黏膜炎，皮疹，脱发，肝功能损害，注射处疼痛硬结	
柔红霉素（daunorubicin）	40mg，每日或隔日一次，3～5次为一疗程	静脉滴注或推注	双相，分别为30分钟与30～50分钟	胆汁、肾	各类急性白血病和慢粒急变	骨髓抑制，脱发，急慢性心肌损害，胃肠道反应，黏膜炎、局部静脉炎	总剂量不能超过600mg，肝功能损害或有黄疸时应相应减量
阿霉素（doxorubicin，adriamycin）	30～50mg/m²，每3周一次，或20～30mg/m²，每周一次，连用2周，3～4周后重复	静脉滴注或推注 动脉灌注 腔内	双相，分别为1小时与16～24小时	胆汁	各类急性白血病、恶性淋巴瘤、乳腺癌、软组织肉瘤、胃癌、胰腺癌、甲状腺髓样癌、原发性肝癌、卵巢癌、膀胱癌和肺癌	骨髓抑制，脱发，心肌损害（从短暂心电图变化到心衰），恶心呕吐，口腔炎，发热	总剂量不能超过550mg/m²，肝功能损害时应相应减量
表柔比星（pharmorubicin，epirubicin）	50～80mg/m²，隔3～4周重复一次	同上	40小时	胆汁	同上	较阿霉素为轻，特别是心毒性	总剂量不能超过1000mg/m²，肝损害时也应减量
吡喃阿霉素（THP）	40～50mg/m²，3～4周后重复或20～25mg/m²每周一次，用2次，3～4周后重复	同上	0.78分钟	胆汁	急性白血病、恶性淋巴瘤、乳腺癌、软组织肉瘤、胃癌、胰腺癌、甲状腺髓样癌、卵巢癌、宫颈癌、输尿管癌、膀胱癌和头颈部癌	骨髓抑制，黏膜炎、局部静脉炎；少数腹泻、肝、肾功能损伤；脱发、心脏毒性和胃肠道反应较轻	已用足终身剂量蒽环类抗生素者禁用本品
米托蒽醌（mitoxantrone）	15～25mg，一次或分次给药，3～4周后重复	溶于5%葡萄糖溶液中慢滴	三相，分别为0.1小时、1.0小时和42.6小时	胆汁	乳癌、淋巴瘤和急性白血病	骨髓抑制，脱发，胃肠道反应，心肌毒性较阿霉素轻	剂量不能超过140～160mg/m²

续表

药物名称	单用剂量	给药途径	血浆半衰期	代谢	适应证	毒　性	备　注
长春碱（VLB，velbari，vinblastine）	10mg，每周一次，维持量每2周5～10mg，总量60～80mg	静脉推注，可推入输液皮管中	4分钟	胆汁	恶性淋巴瘤特别是霍奇金淋巴瘤、睾丸胚胎性癌、乳癌、耐药性绒毛膜上皮癌、急慢性白血病、神经母细胞瘤、肾癌和肾母细胞瘤	骨髓抑制，白细胞最低在用药后5～10天，恶心、呕吐，注射处疼痛或静脉炎，脱发，很少有神经毒性	可能透过血脑脊液屏障，有同步化作用
长春新碱（VCR，vincristine）	1～2mg，每周一次，总量不宜超过30mg	静脉推注，可推入输液皮管中	三相分别为0.85分钟、7.5分钟、16.4分钟	胆汁	急性白血病特别是急淋、慢粒急变、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤和肾母细胞瘤	肢端麻木或感觉异常，腹痛，便秘，甚或麻痹性肠梗阻，可有脑神经麻痹或瘫痪，脱发，局部注射处疼痛，组织坏死或静脉炎	可透过血脑脊液屏障，有同步化作用，骨髓抑制非常轻微
长春地辛（VDS，vindesine）	4～5mg/次，每周一次，2～3次为一疗程	静脉滴注或推注	三相分别为0.04小时、1小时和24小时	胆汁	肺癌、乳腺癌、消化道癌和急性白血病	骨髓抑制，胃肠道反应、口腔炎、神经毒性（但比VCR轻）	谨防静脉外溢，不能与VLB和VCR同时应用
长春瑞滨（NVB，navelbine，诺维本）	单用25～30mg/m²，第1天和第8天，3周后重复，联合用药时酌减	静滴（用NS稀释）	终末半衰期40小时	胆汁	乳腺癌、肺癌、卵巢癌、恶性淋巴瘤和头颈部肿瘤	中度骨髓抑制，尤其是粒细胞减少，周围神经毒性，便秘甚或肠麻痹，恶心、呕吐，支气管痉挛，中度脱发	局部静脉刺激重，故应在6分钟内滴完，然后立即用NS溶液冲洗静脉
依托泊苷（VP 16，etoposide，鬼臼乙叉甙）	100mg/次，连用3～5天，3～4周后重复	静滴，动脉灌注	12小时	肾	肺癌、睾丸癌、恶性淋巴瘤、白血病和胃癌	胃肠道反应和骨髓抑制，偶可发生血压下降和过敏反应	静滴宜缓慢，可于30～60分钟内滴完
替尼泊苷（VM26，teniposide）	100mg/次，连用3～5天，3～4周后重复	静脉滴注	7～20小时	肾	脑瘤、肺癌、恶性淋巴瘤和神经母细胞瘤	骨髓抑制，胃肠道反应，过敏反应和血压下降	同上，可能透过血脑屏障

8

续表

药物名称	单用剂量	给药途径	血浆半衰期	代谢	适应证	毒性	备注
羟喜树碱（CPT-10，hydroxycamptothecin）	10mg/次，每日一次，连用5～10天	静脉滴注或动脉内给药		肾	消化道肿瘤、肝癌、膀胱癌、急性粒细胞白血病和肺癌	骨髓抑制和肾毒性，胃肠道反应	
伊立替康（CPT-11，irinotecan，campto，开普拓）	350mg/m^2，每3周一次	静脉滴注	17小时	肾	肠癌和肺癌	骨髓抑制，急性胆碱能综合征，延迟性腹泻，肝损害，恶心呕吐	
拓扑替康（TPT，topotecan）	1.5mg/m^2，连用5天，每3周重复	静脉滴注	2～3小时	肾	卵巢癌和肺癌	骨髓抑制，脱发，头痛，肝酶升高，呼吸困难	
紫杉醇（PTX，paclitaxel，泰素）	135mg/m^{2}或175mg/m^2，每3周一次	静脉滴注	3～52小时	肝	卵巢癌、乳腺癌、肺癌和胃癌	骨髓抑制，过敏反应，低血压，心动过缓，外周神经病变，关节/肌肉痛，胃肠道反应，肝功能异常	滴注前需用地塞米松预防过敏反应
多西紫杉醇（TXT，docetaxel，taxotere，泰索帝）	75mg/m^2，每3周一次	静脉滴注	11～12小时	肝	乳腺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、卵巢癌、头颈部癌、胃癌、恶性黑色素瘤、前列腺癌和胰腺癌	骨髓抑制，过敏反应，皮肤反应，水肿，恶心呕吐，神经毒性	同上
三尖杉酯碱或高三尖杉酯碱（harringtonine，homoharringtonine）	2～4mg/d，6～10天后停药2周	静脉滴注或肌注			急性白血病，特别是急性髓性白血病，恶性淋巴瘤	骨髓抑制，胃肠道反应，心动过速，心律失常或传导阻滞等	
左旋门冬酰胺酶（L-asparaginase）	10 000～15 000U，每日或隔日1次，10次为一疗程	静脉滴注	8～30小时		急性白血病	胃肠道反应，发热，过敏性休克，荨麻疹，肝、肾功能损害，低纤维蛋白原血症，凝血障碍，嗜睡，意识障碍	使用前应以10～20U皮内试验，观察3～4小时
六甲密胺	5～10mg/kg，每日分次服用，20～50天为一疗程	口服	5～10小时		卵巢癌和食管癌	胃肠道反应，骨髓抑制，长期服用可致神经毒性	

续表

药物名称	单用剂量	给药途径	血浆半衰期	代谢	适应证	毒　性	备　注
他莫昔芬（tamoxifen，三苯氧胺）	10mg/次，2次/天	口服			激素受体阳性的乳腺癌、卵巢癌和肾癌	面部潮红，液体潴留	有增加子宫内膜癌的危险，应定期查子宫内膜厚度
氟维司群（fulvestrant，faslodex，芙仕得）	250mg，每月一次	静脉滴注	40天	肝	绝经后雌激素受体阳性的局部晚期或转移性乳腺癌	胃肠道反应，潮红，咽炎，注射部位疼痛	
己烯雌酚	1～5mg/d	口服			前列腺癌	恶心、呕吐、女性化、子宫出血	
甲羟孕酮（MPA）	200～500mg/次，1～2次/天	口服			子宫内膜癌、肾癌和晚期肿瘤恶病质		
溴醋己烷雌酚（HL 286）	10～20mg/次，3次/天	口服			前列腺癌		
氨鲁米特（6AG，氨基导眠能）	每次250mg，每天2～4次	口服			激素受体阳性的晚期乳腺癌，特别是对化疗耐药或伴骨转移者	嗜睡，如剂量≥1g/d，可出现肾上腺皮质功能减退或消失	如长期服用，每日剂量达1g，应补充可的松
阿那曲唑（anastrozole，arimidex，瑞宁得）	每次1mg，每日1次	口服	大于30小时	尿液排泄	激素受体阳性的绝经后乳腺癌	轻中度潮红，胃肠道反应轻度，乏力，抑郁，头痛，皮疹，肝功能损害，血栓，水肿	
来曲唑（letrozole，femara，弗隆）	每次2.5mg，每日1次	口服	48小时		激素受体阳性的绝经后乳腺癌	潮红，胃肠道反应，高血压，骨、关节及全身疼痛，咳嗽，脱发	
福美司坦（formestane，lentaron，福美坦，兰他隆）	每2周250mg一次	深部肌内注射	起始消除半衰期2～4天，终末消除半衰期10天	肝	激素受体阳性的绝经后的晚期乳腺癌	偶见恶心呕吐，皮肤潮红或热感，注射部位疼痛或肿胀	
依西美坦（exemestane，aromasin，阿诺新，可怡）	每日1次，每次25mg	口服	24小时	肝	激素受体阳性的绝经后的晚期乳腺癌	潮红，胃肠道反应轻度，乏力，抑郁，头痛	

续表

药物名称	单用剂量	给药途径	血浆半衰期	代谢	适应证	毒性	备注
亮丙瑞林（leuprorelin、抑那通）	每月 3.75mg 一次	腹壁皮下注射			主要用于前列腺癌，对乳腺癌、子宫内膜癌和卵巢癌有一定疗效	可出现肝功异常（包括 LDH、AST、ALT、ALP、rGT），骨痛，尿频，皮疹，性欲减退	属黄体生成激素释放激素类似物，可替代双侧睾丸切除术
戈舍瑞林（goserelin，zoladex，诺雷德）	每月 3.6mg 一次	腹壁皮下注射			同上	同上	同上
氟他胺（flutamide、缓退瘤）	每日 3 次，每次 250mg	口服		肝	前列腺癌	肝功能障碍甚或黄疸，但为可逆性；男性乳房发育	
甲状腺素	30～60mg/d，逐渐递增至耐受量	口服			甲状腺乳头状癌	甲亢、心绞痛、心律不齐	
泼尼松	30～60mg/d	口服			恶性淋巴瘤、白血病和多发性骨髓瘤		不宜长期服用，宜间断服用
甲磺酸伊马替尼（imatinib，glivec，格列卫）	400mg/d 或 600mg/d	口服	18～22 小时	肝	慢性粒细胞白血病和胃肠道间质瘤	恶心，体液潴留，呕吐，血小板减少，中性粒细胞减少，肝毒性	
吉非替尼（gefitinib，iressa，易瑞沙）	250mg/d	口服	30 小时	肝	非小细胞肺癌	腹泻，皮疹，间质性肺炎	
索拉非尼（sorafenib，多吉美）	400mg，每天 2 次	口服	25～48 小时	51%粪中排出，19%尿中排出	用于治疗晚期肾细胞癌和原发性肝癌	皮疹，腹泻，血压升高，手足综合征，脱发	
厄罗替尼（erlotinib，tarceva，特罗凯）	150mg，每日一次	口服	36 小时	肝	非小细胞肺癌和胰腺癌	皮疹，腹泻，0.6%间质性肺炎	
舒尼替尼（sunitinib，sutent）	50mg，每日一次，连用 4 周，停 2 周	口服	40 小时	粪便和尿液排泄	肾癌和胃肠道间质瘤	腹泻，皮肤色素沉着，味觉改变，口腔炎，虚弱，心脏毒性	

续表

药物名称	单用剂量	给药途径	血浆半衰期	代谢	适应证	毒性	备注
拉帕替尼(lapatinib)	1250mg/d	口服	24小时	胆	接受过蒽环类，紫杉醇类和赫塞汀治疗的Her-2/neu高表达的进展期或转移性乳腺癌	腹泻，手足掌心红斑，恶心呕吐，皮疹，乏力，肝损，LVEF降低，口腔溃疡	对Her-1也有效
达沙替尼(dasatinib，施达赛)	慢性粒细胞白血病慢性期：100mg，qd，可增加至140mg，qd。慢性粒或淋巴细胞白血病进展期或Ph染色体阳性(Ph＋)的急性淋巴细胞白血病：初始剂量：70mg，可增加至100mg	口服	5～6小时		对包括甲磺酸伊马替尼在内的治疗方案耐药或不能耐受的慢性髓细胞样白血病	体液潴留(包括胸腔积液)、腹泻、头痛、恶心、皮疹、呼吸困难、出血、疲劳、肌肉骨骼疼痛、感染、呕吐、咳嗽、腹痛和发热	
利妥昔单抗(rituximab，mabthera，美罗华)	375mg/m^2，每周一次，共4次	静脉滴注	60小时		CD20$^+$的B淋巴细胞型非霍奇金淋巴瘤，急、慢性淋巴细胞白血病	发热、寒战、皮肤潮红等滴注相关反应，过敏反应，心脏毒性	滴注前可给予止痛药和抗过敏药；首次滴注速度50mg/h，随后每30分钟增加50mg/h，最大可达400mg/h
曲妥珠单抗(trastuzumab，herceptin，赫赛汀)	首剂4mg/kg，继之每周2mg/kg，直至病情进展	静脉滴注	5.8天(1～32天)		Her-2过度表达的乳腺癌	心脏毒性，乏力，头痛，抑郁，寒战，发热等输注相关症状	
西妥昔单抗(erbitux，cetuximab，爱必妥)	每周一次，首次400mg/m^2，以后250mg/m^2	静脉滴注	3～7天	肝	晚期结直肠癌、头颈部肿瘤和肺癌	痤疮状皮疹，感染及疲劳，极少数患者发生致命性的变态反应	重度的痤疮样丘疹，可考虑调整药物剂量；发生严重输液反应时立刻停药，以后也禁用本品
贝伐单抗(bevacizumab，avastin)	5mg/kg，每2周静脉注射1次直至疾病进展	静脉滴注			适用于联合以5-Fu为基础的化疗方案一线治疗转移性结直肠癌；无出血倾向，无脑转移，病理类型为非鳞癌的非小细胞肺癌	最严重的不良反应为胃肠穿孔/伤口并发症，出血，高血压危象，肾病综合征，充血性心力衰竭，无力，疼痛，腹泻，白细胞减少	冷藏于2～8℃，避光保存，不能冷冻，不能摇动

续表

药物名称	单用剂量	给药途径	血浆半衰期	代谢	适应证	毒　性	备　注
波替单抗（bortezomib，velcade，硼替佐米，万柯）	1.3mg/m^2，每周注射2次，连续注射2周，停药10天	静脉注射	9～15小时	肝	多发性骨髓瘤	周围神经病，直立性或体位性低血压，心力衰竭，血小板减少症，肿瘤溶解综合征	糖尿病患者密切检测血糖水平
恩度，重组人血管内皮抑制素	每天每次7.5mg/m^2，连续给药14天后，休息一周，再继续下一周期治疗	静脉滴注			联合NP化疗方案用于治疗初治或复治的Ⅲ/Ⅳ期非小细胞肺癌患者	心脏毒性	
IFN-α-2b（interferon-α-2b）	300～900万IU，隔天一次	皮下，肌注	4～12小时	肾	毛细胞白血病、恶性黑色素瘤、肾癌、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤和卵巢癌	流感样症状，胃肠道反应，嗜睡，粒细胞减少，偶见低血压，心律失常	严重心脏病、肝肾功能不全、癫痫、忧郁症禁用
白细胞介素2（interleukin-2，IL-2，白介素2）	100～400万IU，隔天一次	皮下注射	85分钟	肾	恶性黑色素瘤、肾癌和恶性胸腹水	发热，寒战，局部红肿硬结	过量时发生毛细血管渗漏综合征
三氧化二砷（arsenic trioxide）	每日一次，每次5～10mg（或按体表面每次7mg/m^2），4周为一疗程，间歇1～2周后重复	用5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液500ml稀释后静脉滴3～4小时		肾	急性早幼粒细胞性白病、急性髓细胞性白血病、骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤和恶性淋巴瘤	食欲减退，腹胀，恶心，呕吐，腹泻，皮肤改变，肝功能异常	严重肝肾功能损害、孕妇禁用
维A酸（tretinoim，vitamin A acid，维甲酸，视黄酸，全反式维A酸）	诱导缓解治疗：25～45mg/(m^2·d)	口服		肝	急性早幼粒细胞白血病、急性髓细胞性白血病和骨髓增生异常综合征	皮肤干燥伴脱屑，消化道反应，头痛，头晕，关节酸痛；与谷维素、维生素B_1、维生素B_6等同服，可使头痛的症状减轻或消失	妊娠妇女、严重肝肾功能损害者禁用
沙利度胺（thalidomide，反应停）	25～50mg，每日4次，逐步增加到50～100mg，每日4次	口服			多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征和恶性淋巴瘤	口干，恶心呕吐，便秘，腹痛，头痛头昏，嗜睡，皮疹，面部水肿，致畸胎	孕妇禁用

第九篇　老年医学

第一章　概　述

蔡映云

随着科学技术的日益发展，生活水平的不断提高以及社会福利保障体制的完善，人类的平均寿命日趋延长。预测2025年全球将进入老年型社会。中华人民共和国国家统计局公布的"2010年第六次全国人口普查主要数据公告(第一号)"的资料显示，2010年全国总人口13.7亿，其中60岁及以上人口占13.26%，65岁及以上人口占8.87%。与2000年第五次全国人口普查相比，60岁及以上人口的比例上升2.93个百分点，65岁及以上人口上升1.91个百分点。面临人口老龄化的现状，老年医学遇到前所未有的挑战和责任。

【老年人的年龄划分】

从衰老的进程来看，老年期可分为三个阶段，即老年前期、老年期和长寿期。按联合国区域划分，亚太地区把60岁以上定为老年人。我国通用标准是45～59岁为老年前期(中年人)；60～89岁为老年期(老年人)；其中80岁以上称高龄老人；≥90岁为长寿期(长寿老人)，其中≥100岁以上称百岁老人。北美和多数欧洲国家则以65岁为界，超过此限者定为老年人。

在老年医学中，有三种表达年龄的方法，即时序年龄、生物学年龄和心理学年龄。每一个个体都存在这三种年龄，从不同角度反映出一个人的生命状态。时序年龄又叫立法年龄，是出生以后所经历时期长短的个体年龄，时序年龄只能表示老年人的总体衰老程度和状态。生物学年龄则取决于人体结构和功能的衰老程度，表示人体组织结构和生理功能的实际衰老程度。生物学年龄从客观上反映了老年人的个体差异。心理学年龄是通过测定个体的牢记力、心算能力及过去记忆力，将它与以前智能高峰期的结果比较，测出智能衰退率。一般60岁以上老人的衰退率约为20%，70岁的老人约为30%。把心理学年龄与时序年龄对照，就能看出智力减退的情况。心理学年龄还受到社会影响，老人精神愉快、身体健康，虽时序年龄较大，但显得年轻。

【老年学与老年医学】

老年学(gerontology)是研究老年人各方面问题的一门学科，主要包括老年生物学、老年医学、老年社会学、老年心理学等。

老年医学(geriatric medicine)研究机体衰老的机制及其预防，老年人疾病的发病机制、预防、诊断和治疗以及老年人的卫生问题如心理、营养、康复等。老年医学是现代医学中一个重要的分支科学，又是老年学的重要组成部分。

老年医学包括老年基础医学、老年临床医学、老年流行病学、老年康复医学等学科。实际上各学科研究的内容是相同的，只是出发点或角度不同，或采用的方法和手段不同。而且各学科必须交汇融和、密切配合、协同作战，才能取得成绩。

(一) 老年基础医学　研究衰老的机制，探索延缓衰老的方法以及老年期疾病的病因和发病机制。使人类延缓衰老，延长健康的生命。

(二) 老年临床医学　由于老年人在生理和病理上具有特殊性，在诊治中与中青年人存在较大差别。给老年人疾病的诊断和治疗带来困难，治疗的目标、预后和转归也与中年人不同。老年临床医学就是研究对于老年患者进行正确诊断和合理治疗的科学。

(三) 老年流行病学　探索影响人体衰老的因素和老年常见病的分布状况和发病规律，从而寻求延缓衰老、预防疾病、提高全社会老年人生命质量的对策。并进一步实施干预措施，评估干预的效果。与老年流行病学密切相关的

学科主要有：临床医学、基础医学、统计学和概率论、社会学和心理学。

（四）老年预防医学 研究老年人常见病的病因、危险因素和保护因素，探讨有效的预防措施，如卫生宣教、合理的生活方式和营养饮食。不仅预防病残，还要提高生活质量，使老人为社会继续贡献。预防医学内容包括老年流行病学、营养学、运动医学、养生保健、心理卫生及健康教育等。

【老年患者处置的特点】

与中青年患者相比，老年患者有以下特点：

（一）病情 老年患者基础疾病多，慢性病多，并发症多，病情表现不典型多，病情变化快。

（二）治疗目标 老年患者支持治疗多，对症治疗多，姑息治疗多，康复治疗多。

（三）治疗措施 老年患者用药品种多，涉及学科多，器械设备多，费用高。

（四）治疗过程 老年患者恶化快，好转慢，疗程长，不良反应多。

（五）治疗转归 老年患者预后差，转为慢性多，后遗症多，反复发作多。

【老年病学研究趋势】

（一）更深入 从细胞生物学、分子生物学如基因和蛋白组学的层面研究疾病的发生、发展和防治。

（二）更广泛 研究老年病在全民的、社会的层面的防治，尤其是社区、全科医师、敬老院需要发挥的作用。

（三）更先进 将人类最新的研究成果转化到老年病的诊断治疗和预防上来，应用高科技手段处理老年病。

（四）更适用 加强对老年患者适用的诊治技术和设备的研究，如微创、器官移植、人工脏器、人工智能等。

参考文献

1. 中华人民共和国国家统计局. 2010 年第六次全国人口普查主要数据公报(第 1 号). 2011.

2. Navarro A, Lynd FE. Where does research occur in geriatrics and gerontology? J Am Geriatr Soc 2005, 53: 1058-1063.

3. American Geriatrics Society Core Writing Group: Caring for older Americans: the future of geriatric medicine. J Am Geriatr Soc 2005, 53: 245-256.

9

第二章 老年人各系统结构和功能的增龄改变

罗 蔓

伴随年龄的增长，老年人出现形体的变化，其循环系统、消化系统、呼吸系统、泌尿系统、神经系统、内分泌系统等均有结构和功能的相应改变，生理、生化储备能力降低，调节功能减退。

【形体的变化】

（一）身材改变 伴随增龄，老年人出现身高下降，这是由于椎间盘逐渐变薄、脊柱弯曲、椎骨扁平化以及下肢弯曲等所致。且老年人常有不同程度的骨质疏松，因而发生脊柱压缩后凸。老年人身材的典型改变是四肢较长、躯干较短，指距与身高之比常大于 1，年龄越大，两者之差也越大。体重的改变随人种、年代的不同而异。一般情况下，随年龄的增加而出现体重下降，主要是钙代谢异常导致的骨质疏松以及细胞和组织器官的萎缩、脱水等所致。此外，随增龄人体腹部及臀部脂肪增多，而面部、前臂和小腿的脂肪则减少。由于局部皮下脂肪减少，外形亦发生相应的改变，原有的凹窝如锁骨上窝、肋间隙等处变得更加明显，骨突出部分也变得明显，如肋骨、肩胛嵴、剑突、髌骨、足弓等。

（二）毛发改变 老年人的毛发变化随种族、年龄、性别而有所不同。老年性白发由两鬓开始，然后为额部、头部，最后为枕部。白发由少而多，最后可全白。毛发变白与遗传因素和内分泌变化有关，与泛酸减少和脑力劳动也有关系。另一方面，老年人的头发还会脱落变稀，老年性脱发可以为半秃或全秃。男性老人的眉毛、鼻毛和耳毛常过度生长；女性老人的上唇的毛发也可过度增长，腋毛与阴毛脱落现象与内分泌功能减退有关。

（三）面容改变 伴随增龄，老年人面部出现皮肤皱纹，最先见于前额，其次为眼角、鼻根部和鼻唇沟，眼睑、耳

及颏部皮肤下垂。面部皱纹是由于失水、皮下脂肪及弹性组织减少、肌肉牵拉皮肤而造成的。老年性色素斑是老年人的特异性改变，即所谓“老年斑”，为境界清楚的棕褐色圆形扁平斑点，大小不等，可相互融合，常见于体表暴露部位，如面部、颈、手背、前臂等。其他常见的皮损包括老年疣、老年性白斑和老年性血管瘤等。

【循环系统的变化】

（一）心肌的变化　心脏的泵血功能取决于组成心室壁的心肌细胞的功能，在进入老年期后，由于生理需要和体力活动减少，有功能的心肌细胞逐渐减少，为心肌细胞活动提供能量的ATP酶的活性降低，导致对心肌能量和氧的供应减少；心肌细胞纤维化，心肌细胞中脂褐素的沉积也不断增加，心内膜逐渐增厚，心外膜的脂肪增多，影响了心脏的功能。由于这些变化，使心肌收缩力以平均每年1%的速度减弱，其结果是心肌的收缩期延长，心排血量从30岁到80岁减少约40%，心脏向组织的供血量和供氧量减少，向心脏本身的供血量也减少，这是冠心病发生和发展的原因之一。

（二）心脏传导系统的变化　正常心脏搏动的启动点是窦房结，它具有很强的自律性，每分钟的冲动频率是60～100次；由窦房结发出冲动（兴奋），再沿着传导途径传递下去，从而维持心脏的正常搏动。老年人的窦房结等与传导有关的结构出现脂肪浸润、水肿或退行性变和纤维化，以及窦房结内起搏细胞数量减少，所以老年人常有心律不齐、窦性心动过缓、病态窦房结综合征和心脏传导阻滞等。

（三）心脏瓣膜的变化　随着年龄的增长，由于脂肪沉积、淀粉样变、纤维化和钙化，心脏瓣膜也增厚、变硬，瓣膜、瓣环的钙化增加，常累及主动脉瓣及二尖瓣。由于主动脉瓣及二尖瓣变形，影响了瓣膜的正常开放与关闭，从而产生狭窄与关闭不全，影响心脏的血流动力学，造成心功能不全。

（四）血管的变化　老年人血管壁的弹性纤维减少，胶原纤维增多，使血管的弹性降低，血管阻力增加，导致高血压的发生率随增龄而增高，一般以收缩压升高最为常见。管壁的钙化使得血管壁变厚、变硬，其弹性和舒张性降低；小动脉的外膜纤维化，孔径变小，它是血管正常老化的结果。在大、中动脉血管（包括冠状动脉）内壁上可见动脉粥样硬化，血管的老化和粥样硬化造成管腔狭窄，血流的阻力增加，会导致组织的缺氧和缺血。如果血管内有粥样斑块脱落或血栓形成，就会发生更为严重的疾病，例如心肌梗死以及脑卒中，这两类疾病发生和发展的根源就是心血管系统的变化。

【呼吸系统的变化】

（一）解剖组织结构的改变

1. 鼻、咽、喉　老年人鼻黏膜变薄，腺体萎缩，分泌物减少。老年人常用口腔呼吸，失去鼻腔对气流的滤过、加温、加湿的功能，气道整体防御功能下降。另外，老年人咽部黏膜和咽部淋巴组织萎缩，导致咽腔变宽大。伴随增龄，咽喉黏膜感觉和会厌反射功能降低，咽缩肌的活动减弱，易产生吞咽障碍，也易使食物及咽喉部寄生菌进入下呼吸道，导致吸入性肺炎。

2. 气管、支气管　老年人气管内径增大，以横径增大为主，女性尤为显著。气管、支气管黏膜上皮萎缩、增生、鳞状上皮化生、纤毛倒伏、杯状细胞增多；黏膜弹性组织减少，纤维组织增生，可伴透明变性；黏膜下腺体和平滑肌萎缩；外膜中软骨随增龄而渐退变，出现钙盐沉着和骨化；支气管壁还可见一些淋巴细胞浸润。老年人小气道的杯状细胞数量增多，分泌亢进，黏液滞留，使部分管腔变窄，气流阻力增大，容易发生呼气性呼吸困难，并常发生早期小气道萎陷和闭合。由于管腔内分泌物排泄不畅，发生感染的机会也增多。

3. 肺泡　伴随增龄，老年人肺泡壁弹力纤维减少，胶原纤维增多，肺泡的回缩力减弱，以及肺泡壁周围的弹力纤维退行性变，而使肺泡壁断裂发生肺泡相互融合、肺泡数量减少致肺泡腔变大，形成老年性肺气肿。

4. 胸廓和膈　老年人胸廓最显著的改变是胸廓的前后径增大，横径变小，前后径与横径的比值增大，多呈桶状胸，此乃老年人脊柱退行性变和骨质疏松所致。椎骨前端的压缩大于后部而形成胸椎后凸。肋骨的走向发生改变，由青年时的从后上方向前下方斜行变成老年时的从后向前的水平走向，上部肋间隙变宽，引起肺上叶相对扩大。另外，肋软骨钙化，肋-胸关节及关节周围韧带钙化，肋骨活动度减少，使整个胸廓的活动度受到限制，顺应性明显下降，导致呼吸活动更多由膈肌与腹壁肌肉来实现。

5. 呼吸肌　呼吸肌的退变表现为肌纤维减少、肌肉萎缩，同时脂肪组织增多。众所周知，膈肌是主要的吸气肌，老年人的膈肌运动功能较年轻人大约平均降低25%，导致肺活量和最大通气量等相应减少。其原因：一方面是膈肌本身的退行性改变，如肌纤维数量减少，脂肪组织增多，故肌力减弱；另一方面是老年人腹腔内脂肪组织增多，在吸气时膈肌下降受到限制。

（二）肺功能的变化

1. 肺通气功能　老年人因胸壁硬度增加，肺弹性回缩力下降，呼吸肌肌力减退等使肺活量呈进行性减退。另外，由于肺泡弹性回缩力减低，使功能残气量（FRC）和残气量（RV）增加，时间肺活量和呼气流速也降低。另外老年人肺动脉舒缩功能降低，毛细血管数量减少，肺小血管内膜纤维化等使肺动脉压力增加；同时生理无效腔增大，中枢及外周感受器的反应性减弱，呼吸肌协调性减退，引起运动时耗氧量增加，使呼吸肌易于发生疲劳。

2. 肺换气功能　老年人肺换气功能减退，肺通气/血

流比例失调，呼吸膜的有效面积减少，肺泡和动脉血氧分压差增大。另外，由于肺泡面积减少，肺泡气体分布不均，老年人休息和运动时的 PaO_2 有下降，在70～74岁年龄段下降明显，75～90岁年龄段下降速度减慢。

【消化系统的变化】

（一）口腔及食管的变化 伴随增龄，老年人出现牙齿松动、脱落，咀嚼功能减弱，唾液腺逐渐萎缩，唾液分泌减少，口腔自净功能减弱，导致牙周病和龋齿的发生。食管黏膜随年龄的增长而逐渐萎缩，食管的蠕动功能下降，使食物停留在食管的时间延长，食管下括约肌松弛，进入胃的食物很容易反流回食管，造成胃食管反流。如果此种现象经常发生，会反复刺激食管的上皮细胞使其异常增生，也可以引起食管癌的发生。

（二）胃肠的变化 老年人的胃肠黏膜开始萎缩，消化酶分泌减少，小肠黏膜逐渐变薄，细胞数量减少。小肠壁平滑肌和消化腺逐渐萎缩；加之血管的退行性变化，对肠壁的血液供应减少，使老年人消化食物、吸收营养物质的能力减低。在这些退行性变化的同时，胃黏膜细胞还会出现肠化生，甚至不典型增生。胃肠蠕动无力，直肠对内容物压力的感觉亦减退，大肠黏液分泌减少，老年人容易出现诸如上腹饱胀等消化不良的症状及便秘。胃、肠的各种腺体均萎缩，平滑肌萎缩，黏膜、肌层均变薄，使胃和结肠扩张，内脏易出现下垂，小肠和结肠等处易发生憩室。

（三）肝胆胰的变化 伴随增龄，老年人肝脏的重量减轻，其大小、血流和血流灌注逐渐减少，细胞数量减少，体积变小，肝脏中的脂质和脂褐素增多，肝脏代谢和解毒功能明显下降。老年人的胆囊壁增厚、囊腔变窄、容积变小，导致收缩和排空能力减弱，胆汁分泌减少；这不但影响肠道的消化吸收功能，而且由于收缩和排空障碍，容易因胆汁潴留而发生胆结石。老年人的胰腺腺泡萎缩，分泌的消化酶随之减少，严重影响淀粉、蛋白质、脂肪等的消化和吸收。老年人的胰岛萎缩，胰岛素的分泌量也减少，这是老年人容易发生糖尿病的原因之一。

【泌尿系统的变化】

（一）肾脏的变化 老年人的肾脏发生萎缩，肾脏重量减轻，体积变小、肾小球与肾单位也逐渐减少。肾动脉呈螺旋状改变，与肾小球无关的小动脉增加，肾小球血管硬化，肾血流量减少，肾小球滤过率降低，肾脏功能减退。肾小管细胞减少，基底膜明显增厚，上皮萎缩，脂肪变性，以近曲小管最为明显。肾小管细胞内线粒体减少，形态不规则且排列方向紊乱，近端肾小管的重吸收功能降低，肾脏浓缩能力减退，酸碱调节作用减弱。老年人的肾脏对感染、血压变化等应激的代偿能力降低，发生急性肾衰竭的危险性增加。对一些药物代谢产物的清除能力减弱，这是老年人容易发生药物性肾损害的主要原因。

（二）输尿管的变化 老年人输尿管的肌层变薄，支配肌肉活动的神经细胞减少，输尿管收缩能力降低，尿液进入膀胱的速度减慢，且易反流。

（三）膀胱的变化 老年人的膀胱肌肉逐渐萎缩，肌层变薄，纤维组织增生，膀胱括约肌萎缩。支配膀胱的自主神经系统功能障碍，可导致老年人的膀胱贮尿、排尿及控制能力下降，表现为膀胱容量减少或残余尿增多，甚至尿潴留。常发生尿频或尿急，甚至尿失禁，女性老人常有压力性尿失禁。

【血液系统的变化】

（一）骨髓造血功能的变化 老年人的骨髓腔变小，造血组织逐渐减少，部分骨髓细胞被脂肪和结缔组织所代替，红骨髓变为黄骨髓。造血干细胞的再生能力明显较年轻人低，70岁以上老年人的造血组织可减少一半，胸腺、淋巴组织和脾也逐渐萎缩。

（二）外周血液成分的变化 老年人的红细胞寿命随着年龄的增长而轻度缩短，男性老年人的外周血红蛋白水平和血细胞比容下降，但其下降幅度较小。女性老年人的外周血红蛋白水平变化幅度不定。老年人红细胞的2,3-二磷酸甘油酸的水平也随着年龄的增加出现下降的趋势。老年人外周血中白细胞总数不随增龄而变化，但中性粒细胞核分叶过多，可有4个或更多叶的核。伴随增龄，T淋巴细胞的绝对及相对计数最早开始减少。老年人外周血的血小板数虽无明显变化，但血小板的粘附性和聚集性增高，凝血因子（如Ⅷ因子）增多，纤溶系统相对活跃，因此老年人常处于高凝状态，易发生血栓。

【内分泌系统的变化】

（一）下丘脑的变化 伴随增龄，老年人下丘脑的重量减轻，血流供应减少，结缔组织增加，细胞形态发生改变。老年人的某些下丘脑激素如下丘脑促性腺激素释放激素（GnRH）和生长激素释放激素（GHRH）的活性降低。

（二）垂体的变化 老年人的垂体重量较中青年减少约20%，细胞分裂锐减，其外形呈现纤维性收缩及皱褶改变，血流供应减少，结缔组织增加，嫌色性及嗜碱性细胞相对增多，嗜酸性细胞相对减少，细胞形态与细胞器的结构发生改变。伴随增龄，垂体分泌的促肾上腺皮质激素（ACTH）、促甲状腺激素（TSH）、促黄体素（LH）的释放及储备功能无明显变化。老年女性促卵泡素（FSH）、催乳素（PRL）的分泌增加，FSH/LH明显增高。老年男性也可见血浆PRL水平升高。伴随增龄，垂体分泌的生长激素（GH）和抗利尿激素（ADH）呈进行性下降。

（三）肾上腺和甲状腺的变化 随着年龄的增长，老年人的肾上腺发生不同程度的纤维化，其腺体重量减轻，皮质结节多见，皮质和髓质细胞减少，脂褐素沉积。调节蛋白

质、碳水化合物及脂肪代谢的皮质醇、雄酮和调节水盐代谢的醛固酮的分泌都减少，血液和尿中皮质激素及其代谢物的含量也降低。老年人甲状腺素、三碘甲状腺原氨酸(T_3)及四碘甲状腺原氨酸(T_4)的合成和分泌减少，前两者与基础代谢率降低有关，而 T_4 的减少是促进动脉硬化的因素之一。

(四) 松果体和褪黑激素的变化　老年人的松果体可见血管狭窄、硬化、细胞减少、重量减轻等变化，90 岁以上老年人的松果体几乎全部钙化，其中为合成激素所需的一些酶类的活性降低，因此所产生和分泌的 5-羟色胺和肽类激素的含量减少，这是老年人对应激反应较迟缓的原因之一。不少研究结果表明，老年人血液中褪黑激素的含量减少，特别是其夜间的分泌高峰消失，而且与年龄有一定关系。

【神经系统的变化】

(一) 中枢神经系统的变化　老年人的脑组织逐渐出现萎缩，细胞数量减少，重量减轻。脑回缩小，以额叶、颞叶、顶叶最为显著，皮质及神经核变薄或变小，脑沟加宽，侧脑室扩大，脑脊液增多，脂褐素沉积。老年人可出现记忆和学习能力降低，主要是近期记忆力明显减退，并因而影响了学习效果。老年人身体的平衡功能减弱，步态蹒跚且犹豫不决，故老人跌倒较为常见。

(二) 周围神经系统的变化　老年人脑神经和外周神经的老化，使神经介质循神经传导速度减低，而血管内膜增生导致管腔狭窄和血供不足，亦可引起神经系统变性和功能下降，神经束内结缔组织增生，神经内膜也有增生和变性，神经纤维进行性变性。故伴随增龄，老年人的听觉、视觉、触觉和位置觉等敏感性降低，向中枢神经传导以及从中枢反馈的信息量均有减少，传导速度变慢，反射迟钝，因而老年人常出现注意力不集中，性格改变，应急能力差和运动障碍等。

【精神心理的变化】

伴随生理功能的减退，老年人的心理出现老化，某些心理功能出现下降、衰退，而另一些心理功能仍趋于稳定，甚至产生新的适应代偿功能。老年人的心理变化是指心理能力和心理特征的改变，包括感知觉、智力和人格特征等，其主要变化表现在以下几个方面：

(一) 感知觉的变化　人的心理活动是外界刺激通过感觉器官作用于大脑的结果，没有感知觉接受外界的各种刺激，心理活动就成了无源之水。因此，感知觉是所有心理活动的出发点，老年期的心理变化也是从感知觉的渐变开始的。老年期感知觉变化的一般特征是：各感觉系统出现普遍的退行性变化，对外界刺激的反应的敏锐度下降，感知时间延长，包括视觉、听觉、味觉、嗅觉与皮肤感觉的衰退。

(二) 智力的变化　老年人的智力并非人们所以为的那样会全面退化，只是在某些方面有所衰减。有学者认为，智力是一种综合能力，可以分为“晶态智力”和“液态智力”两种，晶态智力主要是后天获得的，它与知识、文化、经验积累和领悟能力有关，例如知识、理解力等。由于老年人阅历广，经验多，这种智力易保持(甚至会增长)，只在 80 岁以后才有明显减退。液态智力主要与大脑、神经系统、感觉和运动器官的结构和功能有关，例如记忆、注意、思维敏捷性和反应速度等，这种智力减退得较早，也较快，一般在 50 岁以后就开始下降，60 岁以后减退明显，以上两种智力变化并不是平行的，也就不能笼统地说智力随年龄的增长而减退。

(三) 记忆的变化　随年龄增长，老年人记忆能力变慢、下降，以有意识记忆为主，无意识记忆为辅，再认能力尚好，回忆能力较差，表现在能认同熟人但叫不出名字，老年人意义记忆完好，但机械记忆不如年轻人。另外，老年人在规定时间内速度记忆衰退。

(四) 思维的变化　思维是人类认识过程的最高形式，是更为复杂的心理过程。但由于老年人记忆力的减退，无论在概念形成上，解决问题的思维过程方面还是创造性思维和逻辑推理方面都有影响，而且个体差异很大。

(五) 人格的变化　人到了老年期，人格(即人的特性或个性，包括性格、兴趣、爱好、倾向性、价值观、才能和特长等)也有相应变化，如对健康和经济的过分关注与担心产生的不安与焦虑，保守、孤独、任性，把握不住现状而产生的怀旧和发牢骚等。

(六) 情感与意志的变化　老年人的情感和意志过程随社会地位、生活环境、文化素质的不同而有极大差异，老年人可出现情绪不稳、易激动、忧郁悲观和意志消沉等表现，突出表现为失落感、自卑感和孤独感。

【肌肉骨骼系统的变化】

(一) 骨骼的变化　骨的新陈代谢是通过由成骨细胞的骨形成作用与破骨细胞分解吸收旧骨的骨吸收作用之间的动态平衡而实现的。伴随增龄，骨吸收作用逐渐大于骨形成作用，骨基质的含量逐渐减少，其弹性下降，骨皮质变薄，髓质增宽，骨内水分增多，骨密度减低，进一步发展为骨质疏松，尤以脊柱、股骨、骨盆等处多见。

(二) 骨骼肌的变化　伴随增龄，老年人骨骼肌的肌细胞内水分减少，细胞间液增加，肌肉失去弹性，肌肉组织间的脂肪和纤维组织生长，使肌肉的功能降低，肌肉的力量以每 10 年 10%～20%的速度递减，尤以腰部和下肢为明显，故老年人容易感到腰痛。肌腱韧带因萎缩收缩而变得僵硬，骨骼中有机物质如骨胶原、骨黏蛋白含量减少或逐渐消失。老年人由于脊髓和大脑功能衰退，活动减少，肌肉动作反应迟钝、笨拙，行动迟缓。

(三) 骨关节的变化　骨关节也随着衰老的发展而发

生退行性变化，随着日积月累的损耗，关节软骨的弹性降低并变脆。同时，关节腔内起滑润作用的滑液也随着年龄的增长而减少。这些变化是老年人骨关节炎发生和发展的重要病理学基础。据报道，65岁以上的男女，骨关节炎的患病率分别高达80%和90%，且以髋、膝等负重关节发生率最高。同时，由于关节周围韧带纤维化以及滑囊变得僵硬等因素，老年人的下肢难以支持全身的重量，故时常感到站立不稳、活动困难，发生跌倒者也屡见不鲜。

参考文献

1. 于普林. 老年医学. 北京：人民卫生出版社，2002.
2. 魏太星. 现代老年学. 郑州：郑州大学出版社，2001.
3. Tallis R, Fillit H. Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2003.

第三章 老年病的特点及诊断

罗蔓 胡予

【老年病的特点】

老年人由于生理功能的减退，机体的抗病能力和对疾病的反应性也会出现不同程度的降低，因此老年人的疾病谱与中青年不同。即使患同一种疾病，老年人和中青年的临床表现也不尽相同。

（一）临床症状及体征不典型 老年人由于神经系统和免疫系统发生退行性改变，代偿能力差，感觉、体温、呼吸、咳嗽、呕吐等神经中枢的反应性降低，使一些老年疾病的临床症状极不典型。如急性心肌梗死时老年人可无典型的心前区疼痛，可仅表现为心律失常、心力衰竭，甚至仅有一般性的衰弱或意识障碍；或表现为上腹不适、恶心等消化道症状；或表现为肩痛、牙痛等。无痛性急性心肌梗死也显然较年轻人多，特别是伴有糖尿病者有更多的无痛性心肌梗死，故容易因延误诊断而丧失最佳的治疗时机。老年人肺炎的临床症状和体征均不明显，其临床表现多种多样，甚至缺乏呼吸道症状，更缺乏典型的肺炎症状，因此有人称其为"无呼吸道症状的肺炎"。常无发热或寒战，可表现为食欲缺乏、腹胀、腹泻、腹痛等消化系统的症状；也可能一开始就出现表情淡漠、嗜睡、躁动不安甚至昏迷等神经精神系统的症状；还可能出现心慌、气短、心律失常、休克等心血管病的症状；另外尿频、尿失禁、尿潴留、脱水等症状亦常见。因此诊治老年患者时，必须全面地检查，仔细地观察，以免漏诊误诊，延误治疗抢救时机。

（二）多病共存 老年人的器官组织结构和功能先后发生变化，故往往有多种疾病同时存在。老年人患多种疾病可能是青中年疾病的延续和逐渐累加，也可能是老年期的新发病。多病共存的表现形式可以是同一器官的多种病变，以心脏为例，冠状动脉粥样硬化、肺源性心脏病、传导系统或瓣膜的退行性病变可同时存在；也可以是多系统疾病同时存在，如不少老年人患高血压病、冠心病，还同时患糖尿病、慢性支气管炎或伴肾功能减退等。北京医院统计60～69岁的住院患者平均患7.5种疾病，90岁以上者平均患11.1种疾病，没有一例患者仅患一种疾病，提示老年人患病的种类随增龄而增加。老年人的多病性在感染、创伤或出血诱发之下，很容易发生多脏器功能衰竭，给治疗带来一定困难。在治疗老年人疾病时必须全面地了解和掌握患者的全部病史，抓住主要矛盾，权衡利弊缓急，制订个体化、多学科的综合治疗方案。

（三）病情重，变化快 老年人对疾病的反应差，临床表现不典型，当出现明显的症状或体征时，往往病情严重或迅速趋于恶化。由于组织器官的储备能力和代偿能力差，在急性病或慢性病急性发作时，容易出现各种危象和脏器功能衰竭，如严重脱水、酸碱平衡紊乱、意识障碍、心律失常与心力衰竭等。如老年人的消化性溃疡，平时无明显胃肠道症状，直至发生消化道大出血才就诊，发现时可能已并发出血性休克和肾功能衰竭，病情迅速恶化。老年心肌梗死起病时仅感疲倦无力、出汗、胸闷，但很快出现心力衰竭、休克、严重心律失常甚至猝死。因此诊治老年患者时应对诊断及治疗问题进行全面考虑，高度重视并严密监护，千万不能掉以轻心。

（四）易发生意识障碍 老年人不论患何种疾病，都易发生意识障碍，这与老年人患有脑血管硬化，脑供血不足，加之各器官功能减退有关。当老年人发生感染、发热、脱

水、心律失常等时，容易出现嗜睡、谵妄、神志不清甚至昏迷等症状，一旦原发疾病得到控制，意识障碍也会消失。意识障碍的出现给诊断和治疗带来很多困难，此外在分析老年人意识障碍时，必须排除医源性因素，如服用安眠药、抗抑郁药所致，要及时进行鉴别，明确诊断，以免延误治疗。

（五）并发症多　老年患者尤其是高龄老人患病后常可发生多种并发症，这是老年病的最大特点。

1. 水、电解质和酸碱平衡紊乱　老年人的脏器呈萎缩状态，细胞外液明显减少，细胞内液不仅绝对量减少，而且在体液中所占比重亦明显降低。同时老年人的内环境稳定性差，代偿能力减退，稍有诱因就可导致水电解质紊乱。另外，老年人口渴中枢的敏感性降低，因此饮水量不多，即使体内缺水也可无口渴感，容易发生失水。水分的丧失必定伴有电解质的紊乱，同时常有酸碱平衡失调，其发生率高，且进展迅速。由于老年人口渴感觉不灵敏，在照顾他们时更应注意舌的干燥与否、皮肤弹性以及有无少尿或体重减轻。老年人肾脏处理钾的能力减低，如有腹泻或呕吐容易产生低血钾，如因便秘而使用泻药或需利尿而使用利尿药时，必须小心防治失钾；而肾功能减退伴有感染时，又容易发生高血钾。

2. 多脏器功能衰竭　由于老年人的脏器储备功能低下，免疫力减退，适应能力减弱，机体的自稳性差，在没有意外打击的情况下，尚可保持平衡，进行正常活动；但在疾病或应激状态下如感染、创伤、出血时，很容易发生功能不全或衰竭现象，其中以心、肾、肺和脑的功能易受影响。感染诱因中肺炎占70%～80%，其次为腹部感染；创伤诱因中以跌倒、大面积烫伤、手术为主要因素；出血诱因以上消化道大出血为多见。老年人一旦发生多脏器功能衰竭，其病死率除与年龄有关外，还与受累器官的数目多少相关，受累3个器官的老年患者的病死率为57.1%，受累4个及4个以上者几乎100%死亡。

3. 感染　由于老年人的免疫功能减退，在慢性疾病的基础上容易并发呼吸道、胆道及泌尿系统的感染。感染的高危因素包括：高龄、瘫痪、肿瘤、长期卧床，应用化疗药及抗生素者更易发生多种菌种感染，例如真菌感染。感染既是老年患者常见的并发症又是其重要的死因，故要高度重视老年患者并发感染的防治，以防发展为败血症及多脏器功能衰竭。

4. 血栓和栓塞　老年人常因各种疾病或手术长期卧床，易发生深静脉栓塞和肺栓塞，严重者可致猝死。这与老年人的肌肉萎缩、血流缓慢及老年人血液黏度增高有关。故应注意卧床老年人的主动及被动的肢体活动及翻身。

（六）病程长，康复慢　老年人发生急性病变后，受损组织的修复及器官功能的恢复过程较年轻人缓慢。例如当老年人发生急性心肌梗死后，由于心血管基础情况较差，心梗后功能恢复常不理想，心脏泵衰竭较多见，中远期预后较差。恢复期卧床时间大多较长，卧床本身可能带来一系列问题，如情绪不佳、消化不良、食欲减退、排便困难、排痰不畅以及肺炎、褥疮、静脉血栓形成和肺栓塞等。这些附加情况和并发症常使病情进一步复杂化，肺部感染使血氧分压更加降低，全身缺氧加重；排便困难及肺栓塞甚至成为猝死的诱因等。正因为病程长，康复慢，老年人及其家属容易对疾病的康复失去信心，产生悲观消极情绪，因此医务人员要耐心，对预期目标切勿操之过急，以免短期内达不到明显效果而动摇；同时应鼓励患者及家属树立信心，作好有关宣传教育和说服解释，使患者和家属积极参与配合诊疗。

（七）药物不良反应多　老年人因肝肾功能减退导致药物代谢与排泄降低，药物在体内代谢速度缓慢，使药物在机体内的半衰期延长，长期使用易引起蓄积中毒；同时，老年人对药物的耐受性和敏感性与中青年不同，加之多药合用等原因，老年人用药容易发生不良反应，甚至危及生命。年龄越大，应用药物种类越多，药物不良反应的发生率越高。所以老年人用药剂量宜小，如洋地黄只需要青壮年的1/2或2/3量；对肝、肾功能有影响的药物需慎用，可用可不用的药物最好不用，以免造成不良后果。老年人一旦发生药物不良反应，其程度往往较成年人严重。药物不良反应常发生在体型瘦小、患有心衰、肝肾功能损害、糖尿病等老年人。药物不良反应多见于应用中枢神经系统药物、心血管系统药物、降糖药、非甾体类抗炎药、糖皮质激素及抗生素等药物。不同的药物引起的不良反应各不相同，但临床上以神经精神症状、消化道症状、低血压等表现最为多见。

（八）对治疗的反应不同　伴随增龄，机体内环境的稳定性降低，表现为代谢水平下降，药物易在体内蓄积，耐受能力降低，治疗量与中毒量更加接近。个体间的差异扩大，应用于一个老年患者毫无反应的剂量，对另一老年患者可能会发生致死的作用，故更应强调治疗剂量的个体化。另一方面，同样的一种治疗药物，在年轻人与老年人之间的反应不同，疗效不同，不良反应也不同。

【老年病的诊断】

对老年病的处理，要求尽早确立诊断，至少要确立初步印象和拟诊，以便给予及时必要的治疗。然而，由于下列特点使得老年人尤其是高龄老年患者的疾病诊断变得比较困难：①老年患者往往有多种疾病共存，使得疾病的表现复杂；②一些疾病在老年患者中的表现常常不典型，容易被医师忽略；③老年患者由于衰老而变得反应迟钝，或者衰老的变化与疾病表现相混淆，容易将疾病的表现误认为是衰老的自然进程。因此，在老年患者的病史采集、体格检查以及诊断过程中要充分考虑到这些因素。

（一）病史的采集　有些老年患者尤其是高龄的老年患者，由于听力下降、记忆力减退、认知功能障碍等原因，患

者主诉杂乱，甚至无主诉，常常不能准确地表述病情。而且老年患者可能隐瞒症状，其原因多种多样，有些老年人因对某些检查和治疗措施感到恐惧而隐瞒症状，如因害怕胃镜检查，隐瞒上腹部疼痛等症状。因此，同患者交谈时，应有足够的耐心和细心，准备充裕的时间来采集病史和评估全身状况。提问的内容应具体，谈话要缓慢清晰，使用简单易懂的语言。除了向患者了解病史外，往往还需要向患者的家属、朋友或者是经常照顾患者的护理人员了解病情，以便核实和补充患者所提供的病史。一份完整的病史采集往往需要多次反复才能很好地完成。

老年患者常常有许多非特异性的症状，例如老年人患心力衰竭，常缺乏活动后气促、夜间阵发性呼吸困难和端坐呼吸等典型表现，心率可以不快，但可有一些非特异性症状，如精神神经症状、疲乏、虚弱、恶心、呕吐及恶病质等，发绀常较明显。再例如高龄老年人患甲状腺功能亢进，患者可以没有甲状腺肿大和眼征，其他症状体征也可能是隐蔽的，包括体重减轻、乏力、手抖、表情淡漠、心悸、心房颤动和心动过速等。

另外，有些疾病的临床表现在老年人与青年人中会有所不同，青年肺炎大多有发热，多呈中、高热，伴咳嗽、咳痰，白细胞总数明显升高，中性粒细胞升高。但老年人肺炎多无发热、咳嗽、咳痰等症状，有典型症状者仅占35%，首发症状为气急及呼吸困难者占56%，或有意识障碍、嗜睡、脱水、食欲减退等，无症状者占10%，血常规检查白细胞总数可增高或不高，但半数以上可见核左移。

有些症状常常会被患者和医师误认为是衰老过程中功能的下降，例如乏力、倦怠、对周围事物缺乏兴趣、注意力不集中是老年人常见的非特异性表现，也是生理性衰老的表现。但是，乏力如果是突然发生的，常提示患有急性疾病；缓慢发生的往往由慢性感染、贫血、肿瘤等疾病引起。某些药物的使用不当，如利尿药导致低钾、镇静剂使用过量等也可以引起乏力的症状。另外，老年人随着年龄的增加，甲状腺素水平可能下降也是造成乏力的原因。

因此，医师应该对于一些细微的症状进行深入的了解，以免遗漏一些疾病的早期表现，或者把一些重要的疾病症状如气促、跌倒、大小便失禁等一概看做是正常老人体衰的表现。当然，某些正常的增龄表现也不应随意地归因为疾病。这就需要医师针对每位患者，进行针对性细致的病史采集和检查，综合分析，才能作出准确的判断。

尽管现代诊断学中的病史采集内容为医师提供了许多宝贵资料，但对合理评估老年患者的机体状况远不够充分，除了对老年人采集完整的病史外，还应补充老年患者全身状况的若干内容。

1. 营养状况　老年人营养失衡很常见，且不被人们重视，它对疾病的预后有重要影响。

2. 精神状态　抑郁、焦虑、谵妄和痴呆在老年人中常见，而且难以发现。

3. 日常生活功能　日常体力活动如洗澡、穿衣、进食、上厕所、行走等基本功能，日常功能活动如烹调、购物、打电话等内容。

4. 用药情况　老年患者常常患有多种慢性疾病，同时服用多种药物，而且有些老人的自我管理能力较差，因此，应该对于患者的服药情况，包括处方药和非处方药的服用情况包括服用时间、服用剂量、给药途径、疗效及不良反应进行充分的了解，并加以详细记录。

5. 治疗计划及目标。

6. 社交状况。

（二）体格检查

询问病史的同时，应视具体情况同时开始必要的体格检查。

1. 生命体征　对老年患者的生命体征和一般情况进行判断，可以对患者的健康状况作出初步的判断。

（1）体温：老年人由于基础体温较低，特别是70岁以上患者的感染常无发热的表现，但若午后体温比清晨高1℃以上，应视为发热。

（2）血压：高血压和直立性低血压都常见于老年人，血压和脉搏的测量应该在双臂均进行。在老年患者中还常常需要进行直立性低血压的测定，不仅测定卧位血压，还应测定直立位血压。平卧10分钟后测定血压，然后直立后1分钟、3分钟、5分钟时各测血压1次，如直立时任何1次收缩压降低≥20mmHg或舒张压降低≥10mmHg，称直立性低血压。

（3）呼吸：应该注意患者的呼吸频率，老年人呼吸>25次/分可能是下呼吸道感染的信号，因为它可先于下呼吸道感染的其他症状和体征。

2. 一般状况　智力和精神状态（言语、情感及行为等）的检查十分重要，可用简化的智力量表迅速测定患者的记忆力和定向力，有助于提示痴呆的诊断。意识状态主要了解患者对周围环境的认识和对自身所处状况的自我识别能力，对颅内病变及代谢性疾病的诊断有帮助。步态的类型对诊断有一定的帮助，如慌张步态见于帕金森病，醉酒步态见于小脑疾病。老年性紫癜多位于手背、前臂，且吸收缓慢。卧床不起者应注意有无褥疮。老年人眼睑结合膜常因慢性炎症而充血，往往不能反映贫血的程度；球结合膜可因脂肪沉着而误诊为黄疸。

3. 头部　注意颞动脉有无压痛及增厚，这有助于颞动脉炎的诊断，尤其是颞部痛、颌部痛、耳痛或不能解释的发热者。老年人常有听力视力减退，检查听力视力是非常重要的。

4. 颈部　注意颈部活动范围，甲状腺、颈静脉充盈度及颈部血管杂音。颈项强直作为脑膜受刺激的体征在老年人极不可靠，因为它更常见于痴呆、脑血管病、颈椎病、颈部肌肉损伤和帕金森病患者。检查甲状腺时，头部后仰并作吞咽运动时较易发现。颈静脉充盈程度虽能直接反映右房

压力和容积的变化，且右侧较左侧可靠，但老年人因重度肺气肿常影响其准确性。颈部血管杂音可以是颈动脉硬化狭窄所致(杂音为单侧，以颈部最响)，也可以是心脏杂音传向颈部(杂音为双侧，心底部最响)。

5. 胸部　老年人尤其是患有慢性支气管炎者，常呈桶状胸改变，胸廓弹性丧失，胸廓扩张受限，在没有疾病的情况下，老年人肺底部可有少量湿啰音，常随体位改变交互位于卧侧，常在深呼吸后消失，多与肺边缘组织膨胀不全有关。老年人第四心音常见，但多无临床意义，而奔马律则提示心功能衰竭。心音强度的变化比杂音更有意义，老年人舒张期杂音总是病理性的，而收缩期杂音应区别对待。70岁后的老年人常出现主动脉瓣区收缩早期吹风样杂音，杂音强度<3/6级，不向颈部放射，A_2正常，往往是主动脉瓣硬化所致，多无血流动力学意义。

6. 腹部　腹部检查应注意有无手术瘢痕和腹部膨隆。老年肥胖者常会掩盖一些腹部体征。消瘦者因腹壁变薄、松弛，有腹膜炎时也不产生腹壁紧张，而肠梗阻时很快出现腹部膨胀，有时还可看到腹主动脉的走行，多在偏左侧。有时在左下腹可扪及粪块，或下腹部扪及坚硬的骶骨岬，应注意勿误为肿瘤。耻骨上区的叩诊可了解有无尿潴留。老年女性定期做妇科检查，注意有无子宫脱垂及萎缩性阴道炎等病变。直肠的指检有助于鉴别老年人常见的直肠肿瘤和肛门疾病，在老年男性患者中还应检查前列腺增生的情况。

7. 四肢　注意各关节及其活动范围、水肿及动脉搏动情况。下肢溃疡、足冷痛、坏疽及脚趾循环不良等，都提示下肢动脉供血不足，老年人若出现足背动脉搏动减弱或消失，提示闭塞性动脉粥样硬化。杵状指常见于慢性缺氧如心肺疾病等。

8. 神经系统　神经系统的检查应从步态、起坐、上下床等日常动作中评估其一般功能状况。脑神经、肌肉功能、感觉以及神经反射均应全面检查。

(三) 化验和辅助检查　各项实验室检查应根据标准判断正常或者异常。现有的检验参考值主要来自青壮年，对于老年这样的偏态人群，真正的参考值往往很难确定。而且，化验结果在老年人可能受到多种疾病和治疗的影响。老年人的疾病表现又多不典型，筛选性的化验比鉴别性的化验在老年人应用的机会更多。因此，对于化验的判断应该结合每个患者的特点，结合临床表现，加以综合的判断。

根据病情的需要，应尽快安排必要的辅助检查。首先应该采用的是无创检查。如胸片、心电图、超声检查、超声心动图等检查可以成为老年人的常规筛查检查。有资料表明，在无症状的老年人中心电图异常的阳性率可以达到30%左右。老年患者的症状和主诉又常常不典型、不可靠，因此，可能需要更多的辅助检查来帮助我们及时地作出正确诊断以及判断疾病的进程。

参考文献

1. 杨秉辉. 全科医学导论. 上海：复旦大学出版社，2006.

2. 于普林. 老年医学. 北京：人民卫生出版社，2002.

3. 耿德章. 中国老年医学. 北京：人民卫生出版社，2002.

4. 蹇在金. 老年病诊断：病史采集与体格检查. 中华老年医学杂志，2004，23(2)：142-144.

5. Tallis R，Fillit H. Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. Edinburgh：Churchill Livingstone，2003.

9

第四章　老年患者的治疗

陆　明

老年人随着增龄，机体各系统、器官在功能和结构上都发生了不同程度的退行性变化。其中，神经系统、心血管系统、肾脏和免疫功能、消化系统和呼吸系统等的变化尤为明显，并且常常伴有心血管、脑血管、肺和肾等重要器官的慢性病变，对体内外各种刺激的应答及适应能力降低，严重影响了药物治疗和手术治疗的决策。且老年人一人多病，常常同时使用多种药物治疗，容易发生药物相互作用。因此，必须了解老年患者的特点，根据其药代动力学特征设计合理的给药方案，才能更有效、更安全、更经济地使用药物。以提高疗效、减少药物不良反应、改善预后。老年患者的择期手术的死亡率较一般人为高，而紧急手术的死亡率更是大大增高。故对老年患者的手术问题应该特别慎重考虑，做好充分的术前评估和准备，以尽量降低手术死亡率和减少术后并发症的发生，使手术得到满意的结果。

【老年人药物代谢动力学的特点】

老年人药代动力学的特点为被动转运吸收的药物吸收不变,主动转运吸收的药物吸收减少;药物代谢能力减弱,药物排泄功能降低;药物清除的半衰期延长,血药浓度有不同程度的增高。

(一)老年人的药物吸收 老年人的胃黏膜及腺体萎缩,胃酸分泌减少,胃酸缺乏;胃肠道吸收面积和吸收细胞可能减少,其功能也下降;胃排空速度逐渐减慢,使药物进入小肠的时间延迟,吸收过程开始较迟,故血药浓度达峰时间推迟,有效血浓度降低,导致药效降低;老年人的肠平滑肌萎缩、伸展力减退,因而肠肌及括约肌张力增加、肠蠕动减少,使药物在小肠内存留时间增加,使药物的吸收增加;而老年人的胃肠血流量降低,又使药物吸收能力下降。另外,老年人容易受一些药物的影响而致消化功能障碍,如地高辛、氯化钾、抗生素等常常会影响食欲,引起消化道症状,也会影响药物的吸收。由于老年人局部血液循环较差,肌内注射药物吸收速率较慢,导致药物的起效时间后延。

(二)老年人的药物分布 老年人心排血量减少,各器官、组织的血流灌流也相应减少;随着年龄的增长体内脂肪组织量逐渐增加,非脂肪组织如肌肉和体液等的量则有所减少;同时细胞内液有所减少,总体水分也减少;血浆及体液 pH 有所降低;老年人肝脏合成白蛋白的能力降低,血浆白蛋白含量有所减少,血浆蛋白与药物的结合减少,导致游离药物浓度相对增加;并且随着年龄的增长,药物与血细胞特别是与红细胞的结合能力也减弱,等等,所有这些因素均能使老年人药物分布发生变化。总体水分减少,使水溶性药物如水杨酸盐、复合维生素 B 等在体内的分布容积减少,血浓度增高,在老年人中易产生毒性反应。脂肪组织增多,使脂溶性药物如巴比妥类、地西泮及吩噻嗪类药等在老年人分布容积增大,易在体内蓄积出现中毒反应。老年人经常同时应用两种或多种药物,若某种药物能从血浆中将另一种与蛋白结合率高的药物竞争性地置换出来,则更应注意,特别是对治疗指数低的药物要重视血药浓度监测,否则易发生药物不良反应。

(三)老年人的药物代谢 肝脏是药物代谢的主要器官,许多药物经肝脏微粒体细胞色素 P450 酶系统氧化、还原或水解,老年人的肝脏实质重量逐渐下降,肝血流量也随着年龄的增长而减少,药物首过效应降低、肝微粒体酶的活性有所下降,其中肝微粒体 P450 单加氧酶活性的减弱起到主要作用,使老年人对药物的代谢能力降低,导致血药浓度增高,半衰期延长,容易引起不良反应。老年人肝脏代谢药物的能力改变,不能采用常规的肝功能检查来预测,即肝功能正常不一定说明其代谢药物的能力也正常,并且老年人肝脏药物代谢酶活性的个体差异大于年龄的差异,因此亦不能按年龄推算肝药酶的活性。

(四)老年人的药物排泄 多数药物及其代谢产物经肾脏排泄。老年人的肾脏重量、肾单位数、肾血流量、肾小球滤过率、肾小管分泌与肾小管再吸收等方面都出现降低或减少,因此老年人药物的排泄能力减退,使药物的半衰期延长,血药浓度增高,药物的作用增强或毒性反应增加。因此老年人常常被视为肾功能减退患者,在应用主要经肾脏排泄而清除的药物时应注意减量。其次,老年人饮水量少也不利于药物的排泄。此外老年人蛋白质摄入量减少,尿液易趋于碱性,某些碱性药物如氨茶碱、抗酸药等在碱性尿中容易再吸收,使得这些药物在血浆中的浓度增高、半衰期延长,从而出现毒副作用。

【老年患者治疗决策的特点】

(一)病症的分析和安排 老年患者与中青年患者不同,一人多病非常普遍。当医师接诊患者时,除了必须关注与主诉有关的病症外,还必须注意有无伴随疾病。伴随疾病可能是以前已经诊断并且正在治疗的,但由于老年人疾病的隐匿性和不典型性,也有一些疾病以前尽管存在但未被发现,本次住院刚刚诊断的。而且老年患者容易发生并发症,并发症可以由主诉相关的疾病引起,也可以由伴随疾病引起,当然也可以由检查或治疗引起。其实,在诊治过程中,还可以出现与主诉或伴随疾病及其诊治措施都无关的疾病,如跌倒引起骨折。病症之间会互相牵制、互相影响。我们在处理老年患者时必须认真分析所有病症,分清轻重缓急,找到主要矛盾,合理安排。千万不要顾此失彼、按下葫芦浮起瓢,更不能捡了芝麻,丢了西瓜。

(二)治疗措施 老年患者随着增龄机体重要器官结构和功能都发生退行性改变,在人生的路途中曾经受到过的打击和损伤也较中青年多,且往往合并多种基础疾病。因此老年患者药物治疗容易发生不良反应,承受麻醉和手术的能力低下,手术并发症发生率、手术致残率、手术死亡率均较高。因此医师在选择治疗措施时务必综合权衡疾病危害、预期寿命、治疗风险和治疗获益。有些疾病通过饮食调整、适当运动、心理疏导就能解决问题。能不用药物治疗的就不用药物,能不做手术治疗的就不做手术。即使药物治疗也应当尽可能选择低毒性的药物。即使做手术治疗也应当尽可能选择风险小、创伤小的手术。有时在机体不能承受根治性治疗的时候,不得不采用对症治疗、姑息治疗,或仅处理危及生命的病症。

(三)治疗方案 是指治疗措施的细节。以药物治疗为例,就是指药物的选择和联合、剂量、剂型、给药间隔、疗程等。手术治疗指术前准备、麻醉方法、手术方案、监护计划、术后处理等。老年患者的治疗方案更要强调个体化,治疗方案必须符合其特有的病理解剖、病理生理、心理情绪、人文背景。尽可能做到疗效好、安全性大,既延长生存时间又维护生命质量。详见本章【老年患者药物治疗的特点】与【老年患者手术治疗的特点】。

(四)治疗监护 老年患者应当比中青年患者更要加

强治疗监护。因为老年人病情好转慢但恶化快，治疗的不良反应和并发症多，而且伴发症恶化又会进一步引起病情加重和复杂化。此外，老年患者感觉迟钝，反应慢，有些还有语言表达障碍，向医师反映病情变化和治疗反应的主动性和准确性不够。医师必须有意识有重点地仔细询问症状，做相关体检，进行相关的辅助检查或应用监护设备，以考核疗效、发现不良反应和评估治疗的依从性。详见本章【老年患者药物治疗的特点】与【老年患者手术治疗的特点】。

【老年患者药物治疗的特点】

（一）药物的选择　首先必须明确是否需要用药。老年人由于其特有的病理生理状况，有时出现某些临床症状时，不一定非得使用药物治疗，如老年人对精神刺激的易感性高，可能仅仅由于生活环境因素发生变化，就会引起失眠或其他精神症状，有时只需合理安排生活，适当的户外运动，家人朋友给予热情关爱，细心照顾，症状就会缓解，可能并不需要应用中枢神经系统抑制药；老年人出现高血脂、高血糖时，有时只需控制饮食、适当运动就能使血脂、血糖恢复正常。尽量使用无毒性或毒性低、不良反应少的药物。联合用药方案应尽量简单，药物种类要少，防止过度和滥用药物。中成药和西药联合要掌握组方成分，在一些中成药的配方中，可能含有西药成分，如不注意或随意合用，很容易造成药物超量和药物的不良反应。

（二）药物的剂量　应适当减少药物的剂量，从小剂量开始，逐渐增大到最合适的剂量。一般使用成人剂量的1/2～3/4，最好根据患者肾功能降低的情况来调整药物剂量。有条件时进行血药浓度监测，以保证安全用药。

（三）剂型和给药途径　以口服为主，并选用适合老年人服用方便的药物剂型，如液体剂型。在给药途径上，应从老年人的生理病理特点及药物代谢动力学特点考虑，以口服及静脉注射为主。在口服给药时，应注意老年人常常因为便秘而使用泻药，会影响药物的吸收。由于老年人胃肠道功能改变，可影响缓释药物的吸收。老年人局部血液循环差、肌肉萎缩等原因，皮下及肌内注射时药物吸收差。

（四）给药间隔和疗程　老年人的肝、肾功能出现退行性减退，对于药物的清除能力也有所下降，因此应适当延长给药间隔。在病情缓解后治疗药物应及时减量，并适时停药。

（五）不良反应　除了药物常见的不良反应外，老年人容易发生精神症状、直立性低血压等，而且对某些药物的毒性反应，可能并无预兆症状。老年人调节水、电解质、酸碱平衡的能力降低，因此应用利尿药等药物时，应密切观察病情变化。老年人对血压的调节功能降低，对糖代谢的调节功能减退，对胰岛素的耐受性下降，因此使用降压药时直立性低血压的发生率高，口服降糖药时容易引起低血糖甚至低血糖昏迷。老年人常常多种药物合用，容易发生不良反应。

（六）相互作用　药物相互作用是指两种或两种以上药物，同时或先后经相同或不同途径给予，各药物间发生相互作用或各药物对机体发生的相互作用，从而改变了一种药物原有的理化性质或其体内过程，影响机体组织对药物的敏感性，进而使药物的作用与效应发生变化，可使药物的治疗作用增强而不良反应减弱，如降压药和利尿药联合治疗高血压可使降压效果增强；药物相互作用的结果也可使药物的治疗作用减弱而不良反应增强，如华法林和保泰松联合应用可能出现出血等。老年人常同时患有一种以上疾病而同时使用多种药物进行治疗，所以很容易发生药物的相互作用。药物相互作用是老年患者引起药物不良反应的主要原因之一。老年人往往同时使用中药与西药，中药的化学成分比较复杂，其体内的代谢和分布也不十分明了，中西药配伍使用将产生何种结果难以估计，因此，总的原则是可以不配伍应用的尽量不配伍使用，若需要配伍也应尽量简单，尽可能减少所配伍药物的品种和数量，尽量减少所配伍的次数，以尽可能地减少由于药物相互作用而发生不必要的不良反应。

（七）用药指导与药学监护　老年人往往不能主动表达不良反应，需要临床医师主动问讯和密切观察，应做好老年患者的病史记录及用药史的记录。老年人反应迟钝，近事记忆受损，有相当一部分患者顺应性差，不能遵守医嘱按时服药的情况常常见到。因此药物的使用方法应简便，剂量及用法要明确，应选用较少的药物种类，使用较小的有效剂量为宜，尽量避免多药合用，尤其避免同时使用可能有同类毒性的药物。特别是对于门诊患者，医师要耐心向患者及家属叮嘱按时服药的重要性及注意事项。有特殊用法的药物，医务人员应当反复解释、示范，并经常检查患者是否掌握用法。

有以下情况者应进行血药浓度监测：①使用治疗指数低、毒性大的药物，如强心药地高辛等；②使用具有非线性动力学特征的药物如苯妥英钠、阿司匹林等。因为这类药物的血药浓度与药物治疗剂量不呈线性关系，药物剂量稍有改变就可使血药浓度发生明显改变；③肝、肾功能损害患者；④需要长期使用的药物如华法林；⑤使用药效与药代动力学曲线不呈相关关系的药物；⑥怀疑不良反应；⑦监测患者用药的依从性。

【老年患者手术治疗的特点】

（一）老年患者的术前评估和术前准备　任何外科手术，特别是比较大的手术，都会给患者带来一定的损伤，老年人器官组织老化或功能退行性变化，免疫能力降低，又合并其他慢性病，对手术的耐受性比中青年差。因此必须充分做好手术前评估和手术前准备，才能增强老年人对手术的耐受能力，减少手术中及手术后的并发症。

1. 术前评估

（1）详细询问病史和体格检查：应查问是否有冠心病、

高血压病、糖尿病和慢性支气管炎等疾病，也应注重老人全身营养状况，如查问近期食欲情况，有无体重减轻及相应消化道症状等，并根据所掌握的有关病史资料，进行全面体格检查。

（2）实验室检查：除一般的常规检查如血、尿、粪常规，出凝血时间，肝功能，肾功能，电解质，心电图，胸片，超声波，血气分析及肺功能外，还应根据病史和体检提供的信息进行有针对性的检查，以利于疾病的诊断和治疗以及手术安全性的评估。例如术前常规检查发现不明原因的凝血机制障碍者，需行血液系统的有关检查如骨髓穿刺检查等。B超发现有肝内胆管扩张者需行CT或MRI或ERCP等检查。对于不明原因的消化道出血，需要选择性胃肠镜检查或血管造影检查等。

2. 术前准备

（1）心血管系统准备：老年人可能有动脉粥样硬化和心脑血管疾病，应参考术前心血管方面的检查情况及本次入院前心悸、气急及心绞痛等发生情况，正确评估心脏功能、负荷能力及代偿能力，并应做相应处理。如心功能不全者，应进行强心、利尿及扩血管治疗。严重心脏传导阻滞的患者术前应先安装临时心脏起搏器等。

（2）呼吸功能准备：有慢性支气管炎、肺气肿及呼吸功能不全的老年患者应做好积极的手术前准备，包括戒烟、呼吸锻炼、咳嗽训练、止咳化痰药治疗等。如有感染则应使用抗生素，有适应证者训练经面罩机械通气。

（3）控制血糖：老年患者糖尿病的临床症状一般较轻，但在手术等应激情况下，身体内的儿茶酚胺及肾上腺皮质激素、生长激素、胰高血糖素等水平升高，促使糖原分解和糖异生，使血糖升高。因此，对于糖尿病患者或糖耐量异常患者，除应饮食控制外，必要时应使用降糖药治疗，以控制血糖。

（4）全身支持：老年人常有食欲减退，导致摄入量减少；如患有肿瘤常常引起慢性出血或出现呕吐，患者常常表现为营养不良、贫血、低蛋白血症及电解质紊乱等。故手术前应适当补充营养，纠正贫血、低蛋白血症和电解质失衡，使患者尽量恢复到接近生理状态，以利于手术进行，减少术后并发症的发生。

（二）麻醉方法和手术方式的选择 在不影响治疗效果的前提下麻醉时间宜短不宜长，手术范围宜小不宜大，对已明确诊断的急诊手术，在有相应准备的情况下宜早不宜晚。对于估计不能一期完成的抢救性手术，在能达到抢救目的的前提下越早越好，对于常规的选择性手术更是应在充分准备的情况下再安排手术。

老人外科手术麻醉的选择取决于老年患者的全身情况、外科疾病的种类、手术方式及范围等多种因素，遵循既适合患者病情特点又保障安全的原则。有心、肺功能不全者，比较小的手术，可选用局部浸润麻醉。腹部手术时多选用硬脊膜外腔阻滞麻醉。病情比较危重，如患者处于中毒性休克，病变性质未肯定而需剖腹探查者，一般多采用全身麻醉，以便于有效地控制呼吸、血压等变化。区域麻醉较少引起呼吸抑制，但可引起低血压，麻醉不充分的疼痛可致心动过速和血压增高，加重心肌缺血。对于合作欠佳的老年患者，区域麻醉很少有用。全麻有较好的呼吸控制和肌肉松弛，但术后意识障碍和缺氧的发生率高。术中应监测和控制血压，避免心动过速，对老年心脏病患者尤为关键。

（三）术中处理 决定术中重点监护内容，主要包括呼吸系统和循环系统的监护，非创伤性的监护如心电、血压、呼吸频率和氧饱和度对所有的患者都是适用的，尿量监测、肌松情况的监测、脑电监测、体温的监测以及创伤性的监护如中心静脉压的监测则根据具体的病情特点选择。

（四）术后监护和常见并发症的处理

1. 心血管系统并发症 老年人有不同程度的动脉硬化，血管壁的弹性差，脆性增加，末梢小血管口径缩小，阻力增大，血流减慢，外科手术，特别是比较大的外科手术操作致使组织创伤、出血，易出现低血压或休克，使有效循环血容量减少，从而加重冠状动脉供血不足，容易引发急性心肌梗死。因此手术操作时应尽可能减少对组织的创伤，减少出血。手术后必须很好地进行血流动力学的监测，术后仍然要使用扩张冠状血管的药物者，应防止低血压等的发生。

2. 呼吸系统并发症 肺部感染是老年人术后最多见的并发症，由于术后伤口疼痛，患者不敢咳痰或无力咳痰，造成痰液清除困难。加上术后由于麻醉反应出现呕吐，可能误吸等，可发生肺部感染，严重者可导致呼吸衰竭。术后应定时翻身拍背、鼓励患者咳痰，采取雾化吸入稀薄痰液以利排痰，保持呼吸道引流通畅。血块阻塞或痰阻塞引起肺不张可纤支镜吸痰。使用抗生素治疗感染。必要时可行气管插管、气管切开、机械通气等治疗。

3. 切口感染和伤口裂开 老年人免疫功能低下，常常存在营养不良、低蛋白血症或糖尿病，手术后对感染的抵抗力下降，影响伤口组织的修复，手术麻醉不满意使腹肌紧张，关腹不理想，加上术后腹胀或咳嗽等导致伤口裂开、切口感染。因此，如术前发现糖尿病应作相应治疗，并纠正营养不良、低蛋白血症等。

4. 术后疼痛 任何外科手术后都会出现不同程度的切口疼痛，严重的切口痛会给患者带来精神紧张，引起患者的血压波动，可能会增加心脑血管的并发症。疼痛严重时可考虑给予适当的止痛剂，微量泵入止痛剂作为老年患者术后止痛的一种方法在临床上常常使用。对于老年患者术后切口疼痛的良好控制不仅使不良反应的发生率低，并发症也少。

5. 术后意识障碍 有一部分老年患者术后发生意识障碍，表现为急性谵妄，有记忆、情绪、注意力及自我意识的改变。常常可以找到促发因素，最常见的是药物和感染，其次为心力衰竭、心律失常、电解质紊乱、肝肾功能衰竭和脑

血管意外等。应针对促发因素进行处理，停用可能引起意识障碍的药物，减少镇痛、镇静剂的胃肠外应用，注意水、电解质平衡，慎用利尿药等。发生谵妄时可给予小剂量精神抑制剂，并密切监护以防自伤等发生。

6. 便秘　老年人术后排便困难十分常见，由于术后肠道蠕动能力减弱，对粪便贮积在直肠壶腹引起的感觉缺乏正常的反应，往往不感到有便意，甚至形成粪块嵌顿而致肠梗阻，也可引起假性腹泻和大便失禁。因此，在术后应该注意老年患者是否已能大便和排便情况，必要时作肛指检查。如发现直肠内有嵌顿的粪块，应给予捣碎挖出，必要时进行灌肠。

7. 术后胃肠潴留　老年人本身就存在不同程度的胃肠蠕动减慢和排空延迟，加上腹部手术使胃肠蠕动受到抑制，更加影响了胃肠蠕动的恢复，吞咽下的气体和胃肠分泌液不断增加，可引起胃扩张。所以，老年胃肠肿瘤患者行胃切除术前应适当补充蛋白质，有幽门梗阻者更应于术前洗胃，术后留置胃减压管。

8. 深静脉血栓形成　老年人的血黏度增高，在术后易并发深静脉血栓形成，尤其是在术后卧床时间长、骨盆及下肢骨折的患者及肥胖患者中更易好发。因此，在术后应尽量避免在下肢作静脉输液，输液时要避免应用高渗和偏酸或偏碱的溶液；术后应鼓励和帮助老年患者尽早下床活动或在床上翻身，活动下肢。对一些易发患者可作相应预防治疗，必要时可予抗凝治疗。一旦出现深静脉血栓形成，应及时给予治疗，以免并发肺栓塞等严重情况。

9. 尿潴留　老年人由于麻醉及手术后排尿无力、手术后伤口疼痛、不习惯卧床排尿、精神紧张、止痛镇静药物的大量使用，且老年男性患者多有不同程度的前列腺肥大，容易出现排尿障碍和尿潴留现象。因此，对于老年患者应在术前训练床上排尿，术后合理使用镇静剂和止痛剂，配合针灸、按摩等治疗，必要时留置导尿管或膀胱造瘘术以防止尿潴留。

参考文献

1. 于洋. 浅论老年人药代动力学特点及用药注意问题. 医学信息，2009，1(6)：214-215.

2. 郭华. 浅谈老年药代动力学的特点与用药原则. 中国药业，2011，20(6)：51-52.

3. Ehab SE. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Crisis in the Elderly. American Journal of Therapeutics，2007，14(5)：488-498.

4. Sophie S. Anaesthesia for the elderly patient. J Pak Med Assoc，2007，57(4)：196-201.

5. Parikh AO. Principles of geriatric pharmacology. J Indian Med Assoc，2007，105(5)：282-284.

6. Hilmer SN，Mclachlan AJ，Le Couteur DG. Clinical pharmacology in the geriatric patient. Fundan Clin Pharmacol，2007，21(3)：217-230.

7. Sevem A. Anaesthesia and the preparation and management of elderly patients undergoing surgery. Eur J Cancer，2007，43(15)：2231-2234.

8. Ulrich Klotz. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. Drug Met Rev，2009，41(2)：67-76.

9. Cruijt Spanjer MR，Bakker NA，Absalom AR. Pharmacology in the elderly and newer anaesthesia drugs. Best Pract Res Anaesthesiol，2011，25(3)：355-365.

第五章　老年人常见的几个特殊问题

胡　予

第一节　老年人的跌倒

跌倒(fall)是指身体的任何部位(不包括双脚)因失去平衡而意外地触及地面或者其他低于平面的物体。老年人的跌倒是一个重要的卫生健康问题，因为老年人跌倒后会导致极高的死亡率以及重要疾病发生率的增加，而且跌倒后发生严重活动障碍和功能失调的机会也大大增加，严重影响老年人的生活质量。据国外报道，每年大约30%的老年人跌倒一次以上，80岁以上的老年人年发生率高达50%。在老年人中如何预防跌倒的发生是一个非常重要的课题。跌倒可以是急性的，也就是偶然一次的跌倒。也可以是慢性的，某些老人会反复跌倒。

【跌倒的病因】

跌倒的病因分成内因和外因，内因是指与老年人本身相关的原因，包括老年人的平衡能力、认知功能、视觉听力、躯体疾病状态、某些药物的影响等，甚至老年人的心理状态，如犹豫、担心、沮丧等都有可能增加跌倒的风险。外因是指与环境有关的因素，如地板打滑、光线不足、没有扶手、通道上有障碍物等。楼梯是老年人常见的发生跌倒的地方，第一步和最后一步台阶往往是最危险的。跌倒往往是多种因素交织的结果。

【与跌倒相关的增龄改变】

视觉系统：视觉调节能力的减弱，视敏度的下降，暗适应减弱，视野缩小，对光耐受减弱等。

听觉功能：说话分辨不清，周围前庭兴奋能力下降。

神经系统：反应慢，体位觉下降，老年步态包括步态的摇摆、步态的紊乱等。

【与跌倒相关的疾病】

当慢性疾病数目增加时，跌倒的危险性也会明显增加。常见的和跌倒相关的疾病有：卒中、脑缺血发作、惊厥、小脑疾病、痴呆等神经系统疾病；心肌梗死、心肌缺血、心律失常等心血管系统疾病；低血糖、甲状腺功能减退、贫血、电解质紊乱也是常见的导致跌倒风险增加的疾病。肌肉骨骼系统的障碍，如关节炎、肌病等常常是直接导致跌倒发生的原因。许多老年人有肌张力和肌力的下降，有些还伴有关节活动的障碍，尤其是累及髋关节和膝关节时更容易导致步态不稳和跌倒。值得一提的是，老年人常常伴随多种疾病，也常常会同时服用多种药物。在常用的药物中，镇静类药物、抗抑郁的药物、某些抗高血压的药物、麻醉类药物常常会增加跌倒风险。

9

【跌倒的诊断】

老年人常常对跌倒不予报告，因此在询问病史时应该作为常规筛选的项目。在患者有跌倒的报告时，第一步要评估有无急性损伤，并根据需要进行紧急处理。除了发现跌倒造成的后果如关节脱位、骨折、脑外伤、皮肤损伤以外，还需要进一步探究引起跌倒的内因和外因。

在病史的询问中，最好采取开放式的提问方式。应该对跌倒当时的周围环境以及患者当时的状况包括患者何时跌倒，跌倒时患者是否有心悸、呼吸急促、胸痛、胸闷、头晕等症状，是否有意识丧失等进行仔细的询问。在病史的询问过程中，应该包括对过去疾病史以及用药史的询问，对于跌倒相关的过去病史也应该加以询问。如果有跌倒的见证人，询问见证人以了解跌倒当时的具体情形可以为诊疗过程提供很多有用的信息。

体格检查重点应放在检查心血管系统、肌肉骨骼系统及神经系统上。血压的测量应该包括坐位和立位，以除外直立性低血压。心血管系统主要除外心律失常、瓣膜病变或者心力衰竭。肢体应检查影响步态的关节和肌肉。对步态的观察有助于发现导致跌倒的最大危险因素。神经系统的检查包括脑血管病、肿瘤、帕金森病、周围神经病等。神志状态的检查可以提示是否有痴呆、谵妄、抑郁等状态。

医师和护士还应该向患者以及家属或者共住者进行仔细的了解，对患者的居住环境评估，帮助纠正可能的环境危害。

【跌倒的处置】

（一）现场处理　一旦发现跌倒，应立即把患者安放到适当场所，并进一步处理。如果没有人发现，而患者自己又不能爬起来时，可以自己由仰卧位变成俯卧位，并匍匐到坚硬的地板上，等待救援并尽可能地和家属或朋友联系。有条件的情况下，可以安装遥控的呼警系统或者手机，这样的安排对于独居老人而言尤其重要。

（二）内因的处理　在对跌倒的内因进行诊断后，应该尽可能地给予治疗，至少可以减轻疾病的相关症状以及对跌倒的影响。当时很多情况下，这些内因并不可逆。除了对相应的疾病进行治疗外，理疗可以有助于改善患者的肌力、活动能力和平衡能力。还可以训练患者正确地使用助行器之类的辅助器械，增加稳定度和安全度。

需要重新评估和调整所服的药物，对服用镇静安眠类药物的老人，要教育其在未完全清醒时不要下床活动。对于使用降糖降压药物以及利尿药等药物的患者，要反复说明药物可能带来的不良反应，并且告知他们可能的简单紧急处理方法。

（三）外因的处理　最重要的环境危害是地板、灯光、楼梯、浴室、床、座椅、吊柜等部位。整体的原则是要保证光线充足，地板、浴室要有足够的防滑措施。浴室、通道和楼梯要有坚固的把手，床和吊柜的高度应该适合老年人。

【跌倒的后果与处理】

儿童常常会发生跌倒，但是发生严重后果的比例并不高。老年人与儿童不同，由于随着年龄的增长，骨质疏松的发生率增加，以及保护性反射减慢，使得老年人跌倒后很容易出现损伤，甚至更严重的后果。即使是相对较轻的跌倒也有可能发生较严重的后果。

老年人的跌倒很容易出现软组织的损伤，如撕裂、血肿、扭伤、关节脱位等，而且恢复较慢。肱骨、腕骨、骨盆、髋骨、脊柱等部位是老年人跌倒后发生骨折的最常见部位，在伴有骨质疏松的患者中尤其多见。其中，髋骨骨折的后果最为严重，大约5%的髋骨骨折在住院期间导致死亡，髋骨骨折在12个月内的总死亡率可以高达12%～67%。而且，一旦发生髋骨骨折，很多患者在骨折痊愈后丧失行走的能力或者不能独立生活，严重影响生活质量。跌倒后的长

期卧床还会引发褥疮、肺部感染、尿路感染等严重疾病。

即使在跌倒后没有引发严重损伤，老年人也有可能因为害怕再次跌倒而丧失信心、感到自尊感丧失，很多老人会产生恐惧心理而限制他们的日常活动。跌倒后活动减少称为跌倒后综合征。

因此，对于老年人而言，跌倒的积极防治是非常重要的。

第二节　老年人的行为异常

行为异常(behavior disorder)是指无法容忍的行为，例如游荡、喊叫、攻击、砸东西以及各种破坏环境的行为。虽然行为异常可以出现在任何年龄，但是在老年人中更为常见，在住进养老院的老人中更多见，有报道可以高达50%。对于行为异常的治疗和护理需要付出很大的代价，对于老年人及其家庭来说会带来巨大的经济和精神负担，应该引起社会以及老年工作者的充分重视。

【行为异常的类型与诊断】

对行为异常的判断存在一定的主观性，因为家属及护理人员的容忍程度存在一定的差异。如果家属和护理人员比较缺乏耐心，对于患者行为异常的报告频率会有所增加。在临床上，确定一个人是否有特定的行为异常，应该加以动态的观察和记录，记录应该包括某个行为开始的时间、消退的时间、是否有诱发事件，以及临床处理的方式和患者对临床处理的反应。有了这些信息，加上动态的变化过程，就可以比较明确患者是否存在行为异常以及确定合理的处理原则。

行为异常可以分为：心理性的，包括可以被觉察的焦虑和抑郁，狂躁；对身体有危害的，如：攻击别人，自伤，到处游荡，抛掷物品等；破坏性的，如：大声喊叫，反复纠缠和询问相同的问题，裸体狂，对治疗和护理不配合，性欲过旺，失眠等；还有精神病性的，包括偏执，妄想，幻觉等。

在痴呆的患者中非常容易出现各种类型的行为异常，与痴呆有关的一些功能性改变会导致行为异常。痴呆的患者丧失使其行为符合社会准则的能力，如他们可能在公共场所裸体，在病房里大声喊叫等。痴呆的患者可能误解一些别人的行为，如当医护人员接近他们试图帮助他们时，他们会误以为是有人要伤害他们而产生攻击行为。痴呆患者可以有记忆减退，不能记住方向和已经做过的事。如，饭后依然反复要求吃饭，反复地询问同一件事情，出门不能找到回家的路等等。痴呆患者不能清楚表达他们的意愿，或者完全不能表达他们的意愿，痛苦时可能以大声喊叫来表达，孤独或者恐惧时表现为到处游荡。

许多痴呆患者的行为模式常常很相似，对这类模式的变化应该深入加以观察和研究。医护人员应该有足够的耐心和容忍度来观察和处理患者，尤其是应该仔细观察，注意到患者的轻微行为模式改变。体格检查可以帮助确定诸如疼痛、呼吸困难、尿潴留、便秘和其他医疗情况引起的行为改变。另外，由于老年人常常会同时使用多种药物，所以应该检查患者是否有可能用错药物，检查与可能用错药物或者药物过量或者药物相互反应引起的体征。慢性痴呆的患者如果出现了新的行为异常或者急性的意识改变，有可能是新的病理生理过程的最早标志。

【行为异常的处理】

对老年人行为异常的处理是比较有争议的一个领域，一方面是由于行为异常可能由多种疾病引发，另一方面，很少有专门针对行为异常药物治疗的临床试验。有些临床上常用的药物往往是建立在经验使用的基础上，还缺乏相应的高级别的循证医学证据。

对于老年人的行为异常应该尽量的早期识别，非药物治疗是非常重要的一环，也是贯穿治疗始终的基础治疗。应该为行为异常患者提供合适的环境，如：游荡的患者应该尽量为其提供安全的环境，在地板或者墙壁上做好标识，帮助其认识所走的路，并配好门锁和警报，以防走失。护理人员的频繁、耐心探访和护理有助于减少患者游荡、吵闹、攻击、掷物等行为。当一个医疗环境不适合某种类型的患者时，应该考虑将患者转到另一个适合的环境中。比如，某机构如果不具备门锁或者警报系统，游荡的患者应该转到具有相应设备的机构中。对于早期出现行为异常的患者，应该仔细询问病史和体格检查，药物使用史等，作好鉴别诊断，并针对可能的基础疾病进行治疗，解除可能的药物反应。

对于行为异常或者已经比较严重的痴呆患者，提供合适的环境和护理条件非常重要。改变痴呆患者的环境常常是最成功、最安全和最省钱的方式。但是，良好的环境和护理条件对于正式的医疗机构比较容易做到，但是对于整个社会来说，可能需要家庭、社区、养老机构、政府及医疗机构多方面的参与。

当非药物治疗无效或者非药物治疗不能维持患者及周围人员的安全时，需要选用药物的治疗。药物的选择应该针对最不能容忍的行为。最常用的针对行为异常的药物有两类，即镇静安眠药和抗精神病药。镇静失眠药物主要用于失眠的患者，抗精神药物用于治疗行为异常的患者。这两大类药物近年来有不少新药问世，应该根据患者的具体症状以及基础疾病，请教专科医师加以合理的应用。

针对非痴呆患者的行为异常的治疗，没有很好的循证医学证据，因此对于非痴呆的行为异常患者不能常规使用抗精神病的药物，尤其要警惕不良反应的发生。因此，对于这类患者，需要高度的个体化。连续长期使用时，需要定期的评估。在临床上，行为异常的患者在护理上遇到麻烦时，家属和护理人员常常会促使医师使用抗精神病的药物，医师应小心这种偏差，合理安全地使用该类药物。

第三节 老年人的睡眠障碍

为睡眠而抱怨是老年人最常见的现象之一，睡眠障碍(sleep disorder)是老年人群中存在的普遍现象。虽然睡眠障碍不会直接威胁生命，但是可能造成焦虑、激惹、情绪不稳、烦躁不安、精神疲乏，影响老年人的生活质量以及其他伴随疾病的恢复。

【老年人睡眠障碍的特点】

睡眠的进展从1期，也就是浅睡眠、容易被唤醒期，进入到4期，也就是深睡眠、不易被唤醒期。随着年龄的增加，浅睡眠所占的时间逐渐增加，从年轻成人的5%增加到老年人的15%左右。对老年人而言，睡眠时间并不随着年龄增长而减少，反而增加，八九十岁的老年人每天的睡眠时间可能多达10～12小时。老年人的睡眠主要改变的是睡眠节律，即浅睡眠的时间增加，深睡眠的时间减少。白天睡眠时间的增加，夜间睡眠时间的减少。夜间睡眠浅，易惊醒。老年人还比较容易出现早醒，这是睡眠时相提前的表现。老年人由于生理功能的减退，对于睡眠-觉醒各阶段的转换能力下降，例如跨时区的飞行后需要较长的时间才能调整好睡眠的节律。这些有关睡眠的主诉也确实在一些睡眠监测试验中得到证实。一项包括3577名患者的、65项过夜研究的荟萃分析显示，随着年龄的增加，浅睡眠的比例增加，而慢波睡眠期和快眼运动期的比例减少。更重要的是，这样的睡眠周期的改变比我们想象的要年轻，在中青年期就可能出现一定程度的改变，并且随着年龄的增加而程度不断加重。

【老年人睡眠障碍的常见类型】

（一）入睡困难 老年人睡眠潜伏期较长，主要表现为入睡时间长，常常需要30分钟以上甚至更长的时间才能入睡，而一旦入睡可以获得较深的睡眠。

（二）不能熟睡 前文已经提到，老年人的睡眠周期中，浅睡眠的比例增加，而深睡眠的比例减少，因此对外界刺激的敏感度提高，轻微的外界刺激或者声响都会使老年人惊醒。有的一夜多次惊醒。

（三）早醒 表现为早晨觉醒的时间比以往明显提前，而且在醒来后无法再次入睡。

（四）多梦 患者自觉整晚的睡眠都在做梦，未能熟睡，甚至觉得自己没有睡着。往往在醒来后觉得全身乏力、疲劳感明显。

（五）睡眠时间缩短 患者不能很好入睡，整夜的累积睡眠时间明显低于常见的时间，通常总时间不足5小时。

根据睡眠障碍的病程，又可以将睡眠障碍分为短期失眠(病程<1个月)，持续性失眠(病程>1个月)和慢性失眠(病程>6个月)。

【影响老年人睡眠的因素】

（一）疾病因素 随着年龄的增加，老年人往往会多种疾病共存或者由于一些老年退行性病变使得老年人无法睡眠。如：关节肌肉的疼痛、被动体位、活动受限、皮肤瘙痒、睡眠呼吸暂停征、严重的心肺疾病，等等。

（二）行为习惯 老年人多年的生活模式中也容易形成许多不健康的生活习惯，例如饮酒、睡前过多进食、睡前喝浓茶或咖啡或者睡前过长时间观看容易激动的电视等，都有可能引起中枢神经系统的兴奋而影响睡眠。

（三）环境因素 环境因素常常是影响老年人睡眠的最重要因素，也是比较容易纠正的因素。老年人往往比较依赖自己熟悉和习惯的环境，起居环境的改变很容易影响睡眠，包括噪声、光线、温度、湿度、床铺枕头的软硬和整洁度等都可能影响睡眠。

（四）心理因素 老年人的睡眠质量还受到多种心理因素的影响。例如，老年人比较容易产生各种心理压力，紧张、焦虑、抑郁等情绪而影响睡眠。老年人比较容易担心自身的健康，害怕生病。老年人在退休后收入减少，容易产生担心、与社会接触减少、内疚、自责等心理。

（五）药物因素 药物往往也是老年人睡眠障碍的原因。老年人常常同时使用多种药物，许多药物可以引起睡眠问题。停用镇静剂可以引起反跳性失眠，一般是暂时性的，但是可以导致重新使用镇静剂，形成恶性循环。抗精神病的药物可能造成静坐不能，有时导致行为紊乱和睡眠障碍。有些躯体疾病的药物也可能造成睡眠障碍，例如麻黄碱、β受体激动剂等可能延长入睡时间，尤其是在临睡前服用时。而β受体阻断药可能会让患者在夜间发生喘息和哮鸣。抗高血压的药物利血平可能引起抑郁和失眠。H_2拮抗剂在老年人中可能引起夜间谵妄。左旋多巴可能引起梦魇。利尿药的使用有可能让患者夜尿增多而影响睡眠。

【老年人睡眠障碍的后果】

老年人的睡眠障碍可以导致各种不良后果，如生活质量下降、情绪障碍、社会活动能力下降、对睡眠药物的依赖以及认知功能缺陷等。睡眠的不充分会导致日间功能缺陷，主要有困倦、易激惹、注意力及记忆力下降以及全身乏力等。老年人的睡眠障碍和与年龄相关的各种慢性疾病相互影响，睡眠障碍与增龄相关的各种疾病呈正相关。睡眠障碍还和多种精神障碍相关联，最多见的是抑郁和焦虑的风险明显增加。还有研究显示，长期的睡眠障碍患者与对照组相比，死亡率有所增加。

【老年人睡眠障碍的治疗】

首先应当寻找引起睡眠障碍的因素，并给予相应的指导或处理。老年人睡眠障碍的治疗药物主要有苯二氮䓬类、非苯二氮䓬类以及褪黑激素受体激动剂等。一些抗抑

郁类、抗组胺类、抗精神病类药物以及一些止痛药物也有一定的镇静安眠作用，也可以用于老年人睡眠障碍的治疗，然而这些药物对于老年人睡眠障碍治疗的证据还不是十分充分，需要充分权衡利益和风险。药物治疗睡眠障碍的总体原则是使用最低有效剂量进行治疗，尽量使用单药治疗，在停药的过程中应该逐步停药以避免快速停药可能引起的失眠反弹。尽量选择半衰期短的药物，以避免日间镇静。由于老年人往往同时使用多种药物，而且各器官功能较差，所以在选择药物时应该考虑到患者的身体状况尤其是主要脏器如肝肾功能的状况，还应该考虑到药物相互作用对患者的影响。

过去的多年中，苯二氮䓬类药物一直是被优先使用的治疗失眠的药物，因为其副作用是可以预见的和与剂量相关的，通过药物的选择可以控制其半衰期的影响，并且致命性过量比较少见。滥用的危险性也较少。最常用的苯二氮䓬类药物有艾司唑仑、三唑仑等。

近年来，非苯二氮䓬类药物的应用由于更加安全而使用的比较广泛。常用的有唑吡坦，可以短期用于入睡困难的患者，可以提高患者的睡眠质量、耐受性好，而且较少影响第二天的生活，也较少出现停药后的失眠反弹。可能出现的副作用有嗜睡、胃肠道反应、头晕、头痛等。佐匹克隆和唑吡坦相比，有较长的半衰期，因此对于睡眠的维持和改善早醒上有一定的优势。但是由于其半衰期较长，老年人清除药物的能力又有所下降，因此，不宜使用太大的剂量。

在自然睡眠中，褪黑激素通过作用于褪黑激素受体来控制昼夜节律。褪黑激素受体激动剂与以往的药物的作用机制不同，是作用于褪黑激素受体起效的一种调节睡眠的药物，可以改善睡眠的效率，提高睡眠的总时间。与传统的药物相比，褪黑激素受体激动剂可以长期使用，没有滥用风险，剂量较大时也不会造成精神运动性障碍及认知障碍。有随机对照研究发现，褪黑激素受体激动剂瑞美替昂对老年人的失眠是有效的，如改善老年患者的主观及客观睡眠参数，并且没有失眠反弹、撤药反应和精神运动障碍及认知损害。

参考文献

1. 于洪宇. 老年人的跌倒相关因素研究与预防护理. 中国老年保健医学，2009，7(1)：84-88.

2. 宫伟，陆静萍. 药物不良反应对老年人跌倒的影响. 护理研究，2010，24(12)：3293-3294.

3. 马菁. 老年人睡眠障碍原因分析及护理研究进展. 中华现代护理杂志，2011，17(9)：1114-1116.

4. 白哈拉桑，陆峥. 老年性失眠症的治疗进展. 世界临床药物，2011，32(4)：210-213.

5. Crowley K. Sleep and sleep disorders in older adults. Neuropsychol Rev，2011，21：41-53.

9

第十篇　危重病医学

第一章　总　　论

曹同瓦

危重病医学(critical care medicine,CCM)是研究危及生命的疾病状态的发生、发展规律及其诊治方法的临床医学学科,是一门新兴的跨专业、多专业结合的边缘学科,是急救医疗服务体系最后的加强监护治疗阶段。它打破了传统的以器官为主的分科模式,研究器官与器官之间的相互关系,探讨重症患者的病理生理变化、监护和处理,所研究的内容不局限于某种疾病,而是研究由多种疾病因素引起的复杂的临床综合征,如全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome,SIRS)、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation,DIC)和多器官功能衰竭综合征(multiple organ dysfunction syndrome,MODS)等。重症加强治疗病房(intensive care unit,ICU)是危重病医学学科的临床基地,它对因各种原因导致一个或多个器官与系统功能障碍危及生命或具有潜在高危因素的患者,及时提供系统的、高质量的医学监护和救治技术,是医院集中监护和救治重症患者的专业科室。ICU应用先进的诊断、监护和治疗设备与技术,对病情进行连续、动态的定性和定量观察,并通过有效的干预措施,为重症患者提供规范的、高质量的生命支持,改善生存质量。重症患者的生命支持技术水平,直接反映医院的综合救治能力,体现医院整体医疗实力,是现代化医院的重要标志。

一、危重病医学和ICU的历史

危重病医学是人们在对危重病认识不断深化的过程中发展起来的。1958年美国巴尔的摩城市医院建立了第一个综合性ICU。20世纪60年代,综合性ICU在欧美相继出现,使住院危重患者的医疗模式发生根本性变革。1970年美国危重医学会(society of critical care medicine,SCCM)宣告成立,标志着危重病医学作为一门新兴学科的出现。1982年,欧洲重症监护医学会(European society of intensive care medicine,ESICM)也宣告成立。我国危重病医学和ICU的起步较晚,始于20世纪70年代末、80年代初。1984年北京协和医院建立了我国第一个具有现代意义的ICU。20世纪80年代末,国内许多大医院相继建立ICU。近年来全国ICU发展十分迅速,在救治大批危重患者的同时也促进了我国危重病医学的发展。尤为可喜的是2001年中华医学会上海分会成立了危重病专业委员会,2005年中华医学会重症医学分会在北京成立,这不但有利于ICU的规范化建设,也有助于加快我国危重病医学专科的发展步伐。

二、ICU的组建

ICU作为危重病医学专科的临床基地,是医院中危重患者和某些手术后高危患者的集中管理单位,其患者来自临床各科,也是医院临床各科室的坚强后盾。ICU的病床数取决于医院总床位数,一般来说占总床位的2%～8%为宜。每个ICU管理单元以8～12张床位比较合适。床位使用率一般为65%～75%,如果超过80%则表明ICU的床位数不能满足医院的临床需要,应该扩大规模。ICU开放式病床每床的占地面积一般以15～18m^{2}为佳。过小则显拥挤,影响监护仪、呼吸机等仪器的摆放,也易增加交叉感染的机会。每个ICU至少配备一个单间病房,面积为18～25m^2。ICU通常配备负压隔离病房1～2间,以便收治特殊感染的患者。ICU的基本辅助用房包括医师办公室、值班室、中央工作站、治疗室、配药室、仪器室、更衣室、

污废物处理室等，其面积与病房面积之比应达到1.5∶1以上。ICU的整体布局应该使放置病床的医疗区域、医疗辅助用房区域、污物处理区域和医务人员生活辅助用房区域等有相对的独立性，以减少彼此之间相互干扰并有利于感染的控制。ICU还应具备良好的通风、采光条件，有条件者最好设置空气层流装置，使泵入的新鲜空气压力略大于大气压，保证空气的单向流动，以达到空气净化和消毒作用。ICU内的感染主要来源是医务人员的手，医护人员在与患者接触前后，尤其在行有创操作前要洗手，因此要安装足够的感应式洗手设施和手部消毒装置，单间每床1套，开放式病床至少每2床1套。ICU工作人员与患者通道和家属探视通道均应分开，以防交叉感染。

ICU内每床均应安置中心供氧输出口、负压吸引接口、压缩空气接口及足够的多头电源插座。应配备适合ICU使用的病床，配备防褥疮床垫。每床配备床旁监护系统，进行心电图、血压、脉搏血氧饱和度、有创压力监测等基本生命体征监护。三级医院的ICU应该每床配备1台呼吸机，二级医院的ICU可根据实际需要配备适当数量的呼吸机。每床还应配备简易呼吸器（复苏呼吸气囊）。为便于安全转运患者，每个ICU单元至少应该配备便携式监护仪和便携式呼吸机各1台。每床均应配备输液泵和微量注射泵，其中微量注射泵每床2套以上。另配备一定数量的肠内营养输注泵。还应配备的其他设备包括心电图机、除颤仪、心肺复苏抢救车（车上备有喉镜、气管导管、各种接头、急救药品以及其他抢救用具等）、体外起搏器、血气分析仪、连续性血流动力学与氧代谢监测设备、血液净化仪、纤维支气管镜。电子升降温设备等。医院或ICU必须有足够的设备，随时为ICU提供床旁B超、X线、生化和细菌学等检查。

ICU专科医师的固定编制人数与床位数之比为0.8∶1～1∶1以上。ICU医师组成应包括高级、中级和初级医师，每个管理单元必须至少配备一名具有高级职称的医师全面负责医疗工作。ICU专科护士的固定编制人数与床位数之比为2.5∶1～3∶1以上。为了胜任对重症患者进行各项检测与治疗的患者，ICU医师应经过严格的专业理论和技术培训。作为一名合格的ICU医师应掌握重症患者重要器官、系统功能监测和支持的理论与技能，包括复苏、休克、呼吸功能衰竭、心功能不全、严重心律失常、急性肾功能不全、中枢神经系统功能障碍、严重肝功能障碍、胃肠功能障碍与消化道大出血、急性凝血功能障碍、严重内分泌与代谢紊乱、水电解质与酸碱平衡紊乱、肠内与肠外营养支持、镇静与镇痛、严重感染、多器官功能衰竭综合征、免疫功能紊乱等。ICU医师还应该具备独立完成以下监测与支持技术的能力：心肺复苏术、人工气道建立与管理、机械通气技术、纤维支气管镜技术、深静脉及动脉置管技术、血流动力学监测技术、胸腔穿刺术、心包穿刺术、胸腔闭式引流术、电复律与心脏除颤术、床旁临时心脏起搏技术、持续血液净化技术、疾病危重程度评估方法等。ICU护士也必须经过严格的专业培训，熟练掌握重症护理的基本理论和技能，经过专科考核合格后，才能独立上岗。

监护后病房（step-down unit，SDU）也属危重病医学范畴，是介于ICU和普通病房之间的过渡病房。危重患者在ICU治疗后生命体征平稳可转入SDU，给予后续治疗。SDU的设立可大大提高ICU的周转率，确保生命绿色通道的畅通。

三、ICU的收治范围

1. 急性、可逆、已经危及生命的器官功能不全，经过ICU的严密监护和加强治疗短期内可能得到康复的患者。

2. 存在各种高危因素，具有潜在生命危险，经过ICU的严密监护和随时有效治疗可能减少死亡风险的患者。

3. 在慢性器官功能不全的基础上，出现急性加重且危及生命，经过ICU的严密监护和治疗可能恢复到原来状态的患者。

4. 慢性消耗性疾病的终末状态、不可逆性疾病和不能从ICU的监护治疗中获得益处的患者，一般不是ICU的收治范围。

四、ICU安全目标管理

ICU科室安全管理是危重症医学发展的前提与基础，也是ICU科室建设的重要内容。基于国内法律法规和国际关于“国际病人安全目标”（joint commission international，JCI）的要求，制订标准化操作规程（standard operation procedures，SOP）可有效改进临床诊治过程的疏忽与错误，有效规范医护人员的诊疗行为，保证患者的安全性。

建立标准化的ICU科室制度，规范ICU管理，加强医疗安全，针对临床工作中存在的不安全因素，落实医院、科室及医务人员的职责，并建立保障患者安全的长效机制，遵照各种器械设备使用的具体流程，使ICU中的精密仪器保持良好的功能状态，保证医疗设备的使用与运行安全，达到抢救治疗重症患者的目的。规范化的技术操作是每一位ICU医师应掌握的基本技能。制订感染控制的SOP，预防、控制ICU患者医院获得性感染，降低耐药和多重耐药细菌感染的发病与传播。建立药物使用与监测的SOP，加强ICU药物使用的控制与管理，保证医疗质量与医疗安全的实施。

五、重症患者分级管理体系的建立

对不同的患者实施不同的监护治疗措施，合理安排资源配置情况，从而提高ICU患者安全管理水平。

(一) 重症患者分级管理的基本原则

1. 最易获益者优先原则。
2. 病情危重者优先原则。
3. 感染性疾病患者特殊管理原则。

因此,需将重症患者根据对感染防控的不同要求进行分区管理。

(二) 重症患者分级管理的实施

1. ICU重症患者病情分级 根据SCCM成人危重症分级标准,依据病情的严重程度,结合需要医疗资源的数量,将ICU患者分为4级:1级最重,濒危患者和(或)多器官功能衰竭患者,需要支持的器官与系统多,占有的医疗资源最多。2、3、4级分别为危重患者、病情相对稳定患者及病情稳定患者,对医疗资源的需求逐渐减少。

2. 结合治疗干预评分系统(therapeutic intervention scoring system,TISS)进行护理人力资源的分配 护士的固定编制人数与床位数之比为2.5∶1~3∶1以上。TISS评分40分左右即提示需要1位有ICU资质的护士护理。由于患者病情危重及存在各种操作的潜在风险,对ICU护理人员的资质与能力也有特殊要求。

危重病医学作为一门独立的医学学科,近年来发展十分迅速。但我们也应该看到国内各地的ICU发展水平参差不齐,ICU建设和专业人才的培训距临床需要尚有不少差距,还有待于进一步提高。

参考文献

1. 中华医学会重症医学分会. 中国重症加强治疗病房建设与管理指南(2006). 中华外科学杂志,2006,44:1156-1157.

2. Winters ME, McCurdy MT, Zilberstein J. Monitoring the critically ill emergency department patient. Emerg Med Clin North Am, 2008, 26(3): 741-757.

3. Andrews FJ, Nolan JP. Critical care in the emergency department: monitoring the critically ill patient. Emerg Med J, 2006, 23(7): 561-564.

4. Church A. Critical care and emergency medicine. Crit Care Clin, 2003, 19(2): 271-278.

5. Ceriana P, Fanfulla F. Delirium in patients admitted to a step-down unit: Analysis of incidence and risk factors. Journal of Critical Care, 2010, 25(1): 136-143.

6. Jones DA, Devita MA, Bellomo R. Rapid-response teams. N Engl J Med, 2011, 365: 139-146.

7. Chan PS, Jain R, Nallmothu BK, et al. Rapid Response Teams: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med, 2010, 170: 18-26.

8. Mackintosh N, Rainey H, Sandall J. Understanding how rapid response system may improve safety for the acutely ill patient: learning from the frontline. BMJ Qual Saf, 2012, 21: 135-144.

9. Pieracci FM, Biffl WL, Moore EE. Current concepts in resuscitation. J Intensive Care Med, 2012, 27: 79-96.

10. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition. JAMA, 2012, 307: 256-2533.

11. Taylor BL, Montagomery HE, Rhodes A, et al. Protection of patients and staff during a pandemic. Recommendations and standard operating procedures for intensive care unit and hospital preparations for an influenza epidemic or mass disaster. Intensive Care Med, 2010, 36 Suppl 1: S45-54.

第二章 休 克

第一节 休克总论

夏志洁 李先涛

休克(shock)是由多种不同致病因素导致有效循环血容量急剧减少,组织细胞灌流严重不足,导致各重要生命器官和细胞功能代谢障碍及结构损害为主的综合征。人类对休克的认识和研究经历了四个主要发展阶段:①19世纪症状描述阶段:面色苍白或发绀、四肢湿冷、脉搏细数、脉压变小、尿量减少、神态淡漠和血压降低。虽然只是临床征象的描绘,至今对休克的诊断仍有重要意义。②20世纪40年代急性循环衰竭认识阶段:休克的机制是因为血管运动中枢麻痹和动脉扩张引起的低血压,治疗上主要以肾上腺素提升血压为主。③20世纪60年代微循环障碍学说:休克的机制是交感-肾上腺髓质系统强烈兴奋所导致的微循环障碍,休克的关键问题在于组织血液灌流而不是血压,治疗

上强调补充血容量，应用血管活性药以及血管扩张药改善微循环灌流。④20世纪80年代细胞分子水平研究阶段：从细胞、亚细胞和分子水平对休克发病机制进行了研究，认识到休克的主要特征就是全身或局部组织低灌注，导致组织细胞缺氧。而不依据动脉压水平的改变。确立了以纠正组织细胞缺氧为目标的复苏治疗方向。休克的临床表现可以是隐匿性或是有明显的症状和体征。

【分类】

（一）传统分类 Weil MH 等人于1975年按照病理生理改变，将休克分为低血容量性、心源性、分布性和梗阻性四类。

1. 低血容量性休克(hypovolemic shock) 因快速大量失血、失液等因素导致有效循环容量急剧减少引起的休克称为低血容量性休克。

2. 心源性休克(cardiogenic shock) 由于心泵功能障碍，心排血量急剧减少，有效循环血量显著下降所引起的休克。常见于大面积心肌梗死、心肌炎、心肌病、严重的心律失常、瓣膜性心脏病及其他严重心脏病的晚期。

3. 分布性休克(distributive shock) 因血管舒张功能障碍引起血流分配紊乱，导致相对的有效循环容量不足导致的休克。包括感染性休克、神经源性休克和过敏性休克。

4. 梗阻性休克(obstructive shock) 由于回心血和(或)心排出通路梗阻导致心排血量减少引起的休克。包括缩窄性心包炎、心脏压塞和肺栓塞等疾病。

（二）其他类型休克

1. 分离性休克(dissociative shock) 目前国外学者在原有四种类型的基础上提出的第五种类型的休克——分离性休克。分离性休克是因组织细胞的生物氧化过程发生障碍不能有效地利用氧导致的细胞性缺氧。包括一氧化碳中毒、氰化物中毒、高铁血红蛋白血症等。

2. 混合性休克(mixed shock) 即多种休克可同时或相继发生于同一患者，如低血容量性休克合并分布性休克、心源性休克合并低血容量性休克等。混合性休克的临床表现可为各类休克症状的组合，亦可能在治疗一种休克时呈现另一种休克的特征。

【病理生理】

（一）氧代谢障碍 休克的本质就是组织细胞缺氧。而缺氧与氧供减少、组织器官低灌注、细胞氧利用障碍密切相关。

1. 氧供(oxygen delivery, DO_2) 就是指单位时间内循环系统向全身组织输送氧的总量。公式如下：

$$DO_2 = CaO_2 \times CO(L/min) \times 10$$

$$CaO_2 = 1.34 \times Hb \times SaO_2\% + 0.003 \times PaO_2$$

(CO：心排血量，CaO_2：动脉血氧含量，Hb：血红蛋白量，PaO_2：动脉氧分压，$SaO_2\%$：动脉血氧饱和度)

以上公式简化后：$DO_2 = 1.34 \times Hb \times SaO_2\% \times CO(L/min) \times 10$

因此，氧供(DO_2)取决于机体呼吸系统(PaO_2，$SaO_2\%$)、血液系统(Hb)、循环系统(CO)。如Hb、SaO_2及CO均正常，DO_2仍下降，实际上是机体氧耗(oxygen consumption, VO_2)增加，氧供相对不足。因此提高氧供(DO_2)要着重解决呼吸($SaO_2\%$)、血液(Hb)、循环(CO)三个系统问题。

2. 组织器官灌注压 是用平均动脉压(mean systemic arterial blood pressure, MAP)来表示。机体要维持一定的灌注压，组织器官才能得到血流和氧的输送。在多数情况下，灌注压为动脉压与静脉压之差。因为动脉压常有波动，因此用MAP作为平均灌注压的指标。组织器官有效的灌注依赖于足够的血容量、正常的血管容积(正常的血管收缩和舒张功能)、正常的心脏泵(CO)功能。因此提高组织器官的灌注必须通过补充有效循环容量，调节血管收缩和舒张功能，维持正常的心脏泵(CO)功能三个环节解决。

心脏泵功能即心排血量(CO)，由每搏量(stroke volume, SV)和心率(HR)决定。每搏量由心室的充盈(前负荷)，心室排空的阻力(后负荷)以及左或右心脏的收缩力决定。后负荷主要指全身血管阻力(systemic vascular resistance, SVR)，SVR由前毛细血管平滑括约肌的血管张力程度决定。

$$MAP = 舒张压 + (收缩压 - 舒张压)/3$$

$$CO = SV \times HR$$

$$SVR = (MAP - CVP) \times 80/CO \text{ 或 } (MAP - CVP) \times 80 = SVR \times CO$$

$$R = 8\eta l/\pi r^4$$

R为血管阻力，r为血管直径，η为黏滞度

与灌注相关的血流动力学参数变化遵循以上这些相关的公式，受神经-体液和局部因素调节维持机体稳定性。系统循环在正常情况下有自动调节能力，当动脉压增加时，血管直径减小以保持血流在稳定的水平。这种调节机制有重要的临床价值，尤其是在患者心排血量(CO)下降时，全身血管阻力(SVR)代偿性增加以维持近乎正常的平均动脉压(MAP)。尽管血压几乎正常，但患者仍因组织低灌注处于"隐性休克"状态。机体的这种代偿机制使得机体最重要脏器心脏和脑的血流可以在较大范围内维持血压稳定。而以牺牲机体其他脏器为代价，肠道、肝脏以及外周皮肤，则灌注下降，血流量减少。

3. 氧供(DO_2)与氧耗(oxygen consumption, VO_2) 氧耗是指单位时间内组织细胞实际消耗的氧量。可通过系统氧输送(DO_2)乘以氧摄取分数(O_2 extraction ratio, O_2ER)计算得到($VO_2 = DO_2 \times O_2ER$)。氧需求(oxygen demand)是机体为维持有氧代谢对氧的实际需求量。正常情况下，DO_2维持在较高水平，以使组织的氧耗量不依赖于氧的输送而改变。当DO_2降至机体临界点，O_2ER代偿增加以维

持系统氧耗能够满足系统氧需求。当 O_2ER 的代偿性反应不足以满足系统氧需求，将从有氧代谢转换成为低效能的无氧代谢。随即无氧糖酵解产生乳酸，发生细胞内酸中毒。在 DO_2 的临界点水平以下，氧耗量随氧输送的降低而减少，这种关系称为生理性氧供依赖。在因低心排血量、低血氧饱和度或低血红蛋白降低引起的缺氧为特征的休克中，该过程被认为是细胞损害的重要机制。

在脓毒症、创伤和急性呼吸窘迫综合征（ARDS）以及心搏骤停后延迟复苏的患者中，这些患者 DO_2 正常甚至增高，但因为氧利用受损，即氧摄取分数（O_2ER）始终处于非常低的状态（$O_2ER = VO_2/DO_2$），因此氧耗量在一个较宽的氧供应的范围内，依赖于氧供应的变化，这种关系被称为病理性的氧供依赖。这种病理性的组织缺氧是因为血流分布障碍或在微循环或亚细胞水平的底物氧利用障碍。这种病理性的供应缺陷亦伴随着非常高的混合静脉氧饱和度或者血乳酸水平的增高。这个过程被认为是多种类型休克的重要机制。

（二）机体代偿反应与失代偿反应

1. 代偿反应　早期，动脉血压和系统氧输送的微小改变可以通过机体的代偿反应维持住生命体征。这些代偿反应通过交感神经系统的强烈兴奋和缩血管物质的释放，包括：①释放糖皮质激素、醛固酮和肾上腺素；②激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统，其中血管紧张素Ⅱ（AngⅡ）的缩血管作用最强；③抗利尿激素（ADH），在血容量减少及疼痛刺激下分泌增加，对内脏小血管有收缩作用；④收缩动脉和静脉容量血管，特别是脾血管床，增强静脉回流，回心血量增加；⑤儿茶酚胺（catecholamine，CA）大量释放入血，α受体分布密度高的皮肤、腹腔内脏、骨骼肌血管床、肾脏血管床强烈收缩，外周阻力增加，而冠状动脉和脑动脉α受体分布少，心脑血流量维持正常和增高；⑥酸中毒、发热和增多的红细胞2,3-二磷酸甘油增强组织氧解离和摄取。通过以上这些代偿机制，有助于动脉血压的维持，因血流重新分布，有助于心脑血液的供应，但牺牲了皮肤、腹腔内脏等器官的血液供应。

2. 失代偿反应　当生理性代偿反应过度或产生病理性后果时，机体发生失代偿反应。

（1）失代偿反应：持续缺氧和酸中毒导致血管对 CA 的反应性显著下降，致使机体血管扩张，血压进行性下降。可能的机制包括失控的一氧化氮（nitric oxide，NO）合成，氧自由基生成增多，动脉平滑肌 ATP 合成不足，ADP 核糖体聚合酶（PARP）-1 和脂质介质的激活，以及血管平滑肌细胞 ATP-敏感的钾通道（KATP）开放。多方面的结果导致间质和细胞水肿，造成毛细血管至细胞氧弥散受损，从而使得能量依赖的离子转运障碍，乳酸（lactic acid）大量产生、不能维持钾、氯和钙等的正常跨膜分布。由于线粒体功能障碍、异常的糖代谢和许多能量依赖的酶反应失活均使得细胞利用氧障碍。

（2）弥散性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation，DIC）：在失代偿阶段，发生 DIC 的机制包括：①血液流变学的改变：血液浓缩、血细胞聚集，血黏度增高，使血液处于高凝状态；②凝血系统激活：严重缺氧、酸中毒或脂多糖（LPS）等损伤血管内皮细胞促进组织因子大量释放，同时内皮细胞损伤暴露胶原纤维激活因子Ⅻ，促使内、外凝血系统启动；③血栓素 A2（TXA2）-前列腺素 I2（PGI2）平衡失调：TXA2 有促进血小板聚集和收缩小血管的作用，PGI2 则有抑制血小板聚集和扩张小血管的作用，因此 TXA2-PGI2 失衡，促进 DIC 发生。

（三）休克的三个阶段　当系统性氧输送持续下降不能满足系统性氧需求，氧债累积。会发生休克的三个阶段。第一阶段称为可逆性休克，特征是机体代偿性反应以减少组织损伤。这个阶段如能尽早识别病因，及时治疗，休克能完全恢复。如果基础氧债没有及时补偿或缓解，形成第二阶段的休克，特征是机体恢复延迟，伴随多脏器功能不全。当氧债巨大，无法代偿时即发生第三阶段的休克，称为不可逆性休克。机体发展至多系统脏器功能衰竭和（或）死亡，治疗效果极差。临床上三个阶段的休克发生界限不明，并非按序发生。

【临床表现】

1. 各个组织器官的表现　①神志改变是休克最常见的征象，包括神志淡漠、烦躁或昏迷。②休克早期因交感神经的兴奋，刺激心脏、增快心率，因此，心率增快是提示休克存在的最敏感的指标之一。但是心率持续性增快会导致心脏舒张期过短，最终导致冠状动脉血流减少，心肌缺血，心脏泵衰竭。③休克早期，创伤、感染、出血等因素刺激机体呼吸加快，通气量增加，$PaCO_2$ 下降，出现呼吸性碱中毒。此现象比血压下降及血乳酸增高发生更早，亦是判断休克早期的指标之一。随着组织低灌注和缺氧的持续存在，患者通气/灌注比例失调，导致急性肺损伤（acute lung injury，ALI）和急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome，ARDS）。④低血容量常伴随急性肾小管坏死，导致少尿或无尿发生，尽管在休克早期，可能是多尿现象。⑤对于胃肠道，休克早期胃肠道黏膜、皮肤及骨骼肌等外周血管首先收缩，以保证心脑器官的灌注，因此胃肠道可能仅表现为胀气，是最容易被忽视的症状。胃肠道黏膜缺血使肠黏膜上皮细胞屏障功能受损，同时机体炎症介质介导的肠黏膜损害及缺血再灌注后产生的氧自由基对肠黏膜细胞完整性的破坏，导致细菌移位（bacteria translation）或内毒素移位（endotoxin translation）。促使多器官功能不全的发生。因此胃肠道功能障碍是导致多器官功能衰竭综合征发生的启动因子。肝脏因缺血缺氧和血流淤滞而受损，表现为多种转氨酶升高和肝细胞的损害，而炎症介质或细菌毒素亦可导致胆小管功能障碍，造成胆红素的明显升高。⑥对血液系统而言，血小板计数下降可能是因为容量的补

充造成稀释性减少或是各种病因或细菌毒素导致免疫性血小板损害，尤其是在感染性休克中常见。促凝反应级联的活化，促使弥散性血管内凝血(DIC)发生。

2. 各类型休克的表现　休克典型的临床表现为绝对的或相对的动脉压下降和重要器官功能障碍。如果休克表现为皮肤苍白和肢体末梢湿冷，这是因外周血管收缩所致，是心源性、低血容量性及梗阻性休克的典型表现。如果休克表现为肢体末梢温暖，皮肤色泽偏粉色，是外周血管舒张的结果，是分布性休克和解离性休克的典型表现。

(1) 低血容量性休克(hypovolemic shock)：低血容量性休克的基本机制是有效循环容量的丢失。外源性丢失包括因失血、烧伤、呕吐及腹泻等因素造成体液丢失机体外，而内源性丢失是因为过敏、毒素等因素导致血管通透性增加，循环容量丢失到循环系统以外，即组织间隙或体腔。其严重性与体液丢失的数量及速率相关。有效循环血量急性丢失10%，即可引起机体心率增快以及全身血管阻力增加，以维持血压正常。如果失血量超过50%，则可以导致死亡。判断机体出血程度可用休克指数(shock index，SI)：SI＝HR/SBP(心率/收缩压 mmHg)。SI＝0.5，说明正常或失血量＜10%，SI＝1.0，说明失血量大约20%～30%，SI＝1.5，说明失血量大约30%～50%。低血容量性休克血流动力学变化特点：CVP下降，PAWP降低，CO减少，HR增加，体循环阻力增加。氧代谢特点：DO_2减少导致细胞缺氧。根据 $DO_2 = CO \times CO_2 \times 10$，$CO_2 = (1.38 \times Hb \times SO_2\%) + (0.0031 \times PO_2)$，低血容量性休克时CO减少，肺灌注下降导致肺气体交换障碍，氧合功能下降，失血导致Hgb下降，因此CO_2亦降低，因此低血容量性休克时氧供减少同时受到心排血量的下降及氧含量减少的影响。

(2) 心源性休克(cardiogenic shock)：是因为心肌、瓣膜或其他结构异常致使心脏泵功能障碍而引起的休克，此型休克因心脏泵衰竭而使心排血量迅速下降，血压在休克早期就明显下降。其血流动力学特点为CVP增高，PAWP升高，CO降低，体循环阻力增高。氧代谢特点为DO_2减少导致细胞缺氧。主要因心排血量下降所致。

(3) 梗阻性休克(obstructive shock)：梗阻性休克的机制主要为血流的通道受阻。如腔静脉梗阻、心脏压塞、心瓣膜狭窄、肺动脉栓塞及张力性气胸等。其血流动力学特点根据梗阻的部位不同而有所不同。但大多是由血流通道受阻而使心排血量减少，循环灌注不良导致组织细胞缺氧。氧代谢特点为DO_2减少。

(4) 分布性休克(distributive shock)：包括过敏性休克、神经源性休克和感染性休克。主要机制是血管舒缩功能障碍，体循环阻力下降。

1) 感染性休克(septic shock)：是分布性休克中最常见的一种类型，其特点：①早期即发生循环容量的相对不足，组织低灌注；②全身阻力血管扩张，导致体循环阻力下降；③心排血量正常或增高；④循环高流量而组织细胞缺氧。

2) 感染性休克血流动力学特点：心排血量正常或增高，体循环阻力下降，肺循环阻力增加，心率改变。氧代谢特点：存在明显的病理性氧供依赖，DO_2增加，细胞氧摄取能力下降。

(5) 解离性休克(dissociative shock)：是由于微循环障碍，其伴有血流分布异常或分流，或因细胞病性缺氧最终导致细胞氧利用障碍。例如氰化物中毒、硝普钠使用过量及脓毒症。

(6) 混合性休克(mixed shock)：休克由多种病因引起。例如，患者有肺炎亦有缺血性心脏病病史，血流动力学可能表现为低排高阻型(心排血量减少，外周血管阻力增加)，而不是因混有脓毒症而表现为高排低阻型(心排血量增加，外周血管阻力下降)，因此在同一个患者身上混合有低血容量、分布性及心源性休克的病因。

【诊断】

1. 早期诊断　休克是一组危及生命体征的临床综合征。休克分为心源性、分布性、低血容量性、梗阻性和分离性五类基本病因。这些病因的甄别必须结合患者病史、临床表现、血流动力学指标及氧代谢指标。

休克的诊断强调的是对休克早期的认识过程。而休克早期的本质就是局部组织器官已经发生低灌注和缺氧，而血压仍然可能正常。已经休克的患者可能临床症状和体征并不明显，仅有头晕、乏力或神志轻微的改变。通过仔细询问病史明确有无诱发休克的因素存在。

2. 体格检查　亦能为休克的诊断提供重要的线索。如心率增快，脉压减少，呼吸次数增多都可能提示休克早期的存在。如收缩压低于90mmHg或原有高血压史，收缩压较基础血压降低至40mmHg以下，可以明确为休克。如休克指数(SI)≥1.0亦提示存在休克。

3. 实验室检查　一些重要的实验室检查结果和指标的监测，可以提示休克早期组织低灌注存在以及休克的严重程度。

(1) 动脉血气分析：碱缺失(BE)可以很好地反映组织代谢情况及全身酸中毒的程度。碱缺失轻度：(－5～－2mmol/L)，中度：(－14～－5mmol/L，重度：(≤－15mmol/L)。当给患者输注大量生理盐水，可能引起高氯性代谢性酸中毒。此外，可卡因中毒、酒精中毒及糖尿病酮症酸中毒都能导致代谢性酸中毒。

(2) 血乳酸和血乳酸清除率：血乳酸正常值：1～1.5mmol/L，血乳酸＞4mmol/L时患者死亡率超过25%以上。如果在休克发生的6小时内不能降低血乳酸水平提示患者预后不良。因此，动态监测血乳酸水平更加有意义。血乳酸浓度升高也可能是丙酮酸脱氢酶功能降低，乳酸代谢障碍(肝功能损害)引起。乳酸/丙酮酸的比值测定可以区别血乳酸升高的原因：乳酸/丙酮酸＜10提示乳酸堆积

是由于乳酸代谢障碍所致，乳酸/丙酮酸＞10 提示乳酸堆积是由于组织缺氧引起乏氧酵解，乳酸产生过多。

（3）混合静脉血氧饱和度（venous oxygen saturation，SvO_2）或上腔静脉血氧饱和度（superior venous oxygen saturation，$ScvO_2$）：在氧输送（DO_2）恒定的情况下，SvO_2 可以反映组织对氧的摄取量，在休克早期全身组织灌注已发生改变，而血压、CVP、心率及尿量还处于正常范围内，SvO_2 就已发生改变。SvO_2 正常值为 65%～75%。根据 Fick 公式：$SvO_2 = SaO_2 - VO_2/1.34 \times CO \times Hb$，因此，$SvO_2$ 的下降早期提示：①CO 下降；②Hb 下降；③SaO_2 下降；④VO_2 增加。SvO_2 低于正常值提示循环容量不足、心源性休克、贫血、呼吸功能不全等，SvO_2 低于 60%，提示氧耗增加。感染性休克的病理生理特征之一是血流分布异常，有大量未经交换的无效循环以及因线粒体功能障碍，组织细胞利用氧的障碍，反而导致 SvO_2 正常或增高，$SvO_2 > 75\%$。$ScvO_2$ 和 SvO_2 有一定的相关性，$ScvO_2$ 所测的值较 SvO_2 高 5%～15%，动态监测 $ScvO_2$，其趋势变化同样可以反映组织灌注状态。

（4）胃肠黏膜 pH（pHi）值：当全身各器官组织灌注不足时，胃肠道是最早、最明显出现灌注不足的。而当全身状况好转时，胃肠道又是灌注恢复最晚的器官。因此 pHi 或（和）$PtCO_2$ 能直接反映组织的代谢情况，对目标治疗有指导意义。pHi 正常值：7.35～7.45。pHi＜7.35，胃肠道缺血缺氧，PHi 水平越低，胃肠道缺血越严重，病死率越高。pHi 的纠正可以作为危重症患者休克治疗的终点，避免“隐性休克”逐渐发展成为多器官功能衰竭综合征（multiple organ dysfunction syndrome，MODS）。

【处理】

休克的诊断强调的是对休克的早期认识，目的就是在休克早期就进行干预治疗，防止休克进一步发展成为多器官功能衰竭综合征（MODS），增加死亡率。因此，必须尽早

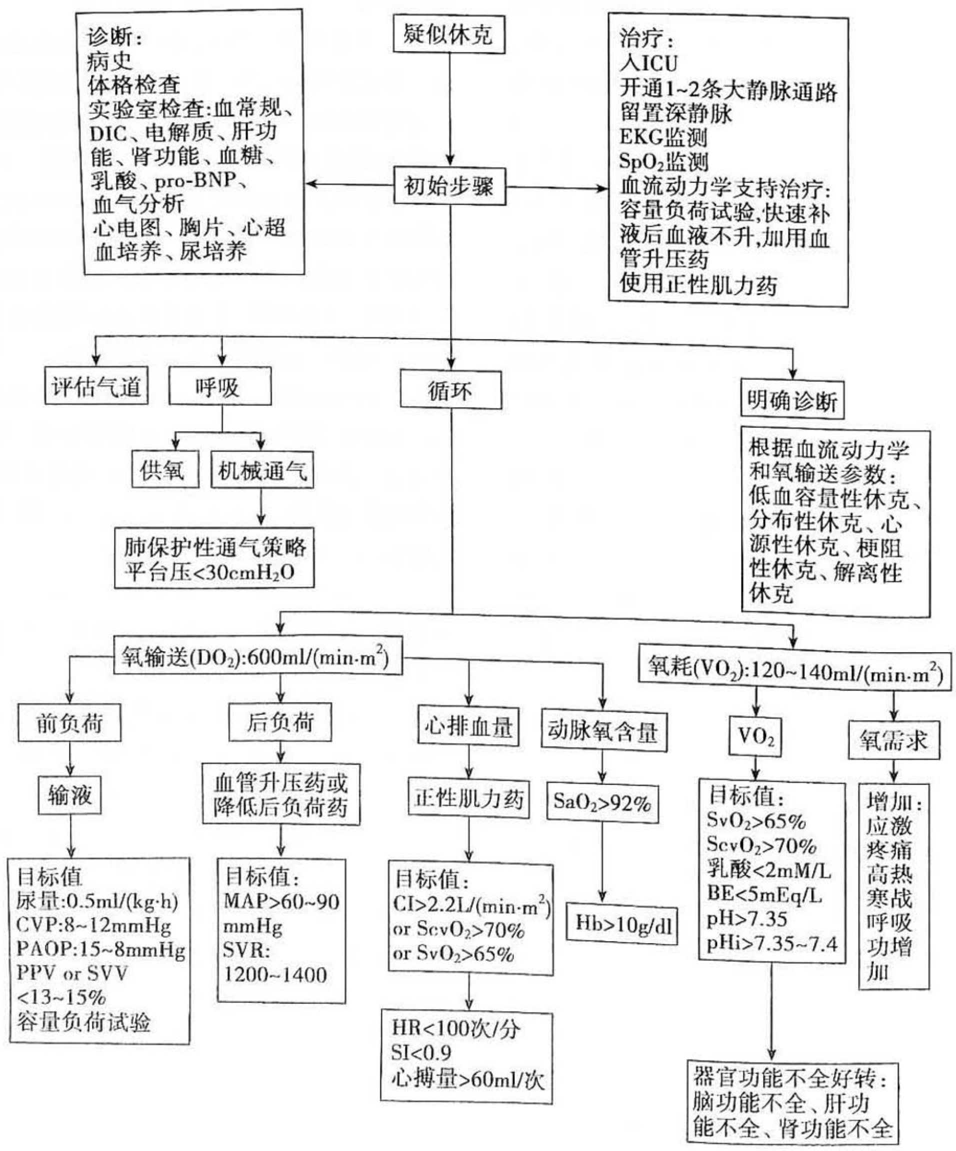


图 10-2-1　休克的处理流程及目标值管理

恢复组织器官的灌注，增加氧供(DO_2)；而对感染性休克和解离性休克而言，即使恢复了组织器官的灌注，因其还存在微循环障碍和线粒体功能紊乱导致的细胞氧利用障碍，在增加氧供的同时，还需积极改善组织细胞的氧利用。因此尽快恢复组织灌注提高氧供，改善细胞氧利用是治疗休克的目标之一，即休克的支持性治疗，是治疗休克的关键。而在增加了氧供(DO_2)，改善了细胞氧利用的同时，还需解决导致休克的致病因素，即休克的病因学治疗，其是纠正休克的基础，此为治疗休克的目标之二；动态监测治疗效果，根据临床症状、组织器官灌注指标，氧代谢指标的监测随时调整治疗方案，评估休克，此为休克治疗的目标之三，是治疗休克的方向标，见图 10-2-1。

一、支持性治疗

(一) 恢复组织器官灌注，增加氧供(DO_2) 前文已经提及 DO_2 不足与呼吸(SaO_2%)、血液(Hb)、循环(CO)三个系统功能不全相关，如 Hb、SaO_2 及 CO 均正常，DO_2 仍下降，实际上是机体氧耗(VO_2)增加，DO_2 相对不足。提高氧供(DO_2)要抓住三个环节：第一个环节改善低氧血症；第二个环节纠正血液系统问题(Hb)；第三个环节着力解决循环系统问题(CO)，提高组织灌注压(MAP)。

1. 改善低氧血症 首先保持气道通畅。轻到中度的低氧血症，通过氧疗解决；重度低氧血症特别是急性的、危及生命的必须及时开通气道，机械通气。临床改善低氧血症的目标值：PaO_2 > 60mmHg，SaO_2 > 90%。因为这个目标值是保证氧供的前提。

2. 纠正血液系统问题(Hb) 危重患者主要以 Hb 量的丢失为主，主要措施是输注浓缩红细胞。目标值：Hb>10g/L，血细胞比容(hematocrit，Hct)：30%。因 Hct 达 30%时，氧供达最佳状态。而 Hb 增加过多会增加血液黏滞度。

3. 着力解决循环系统问题(CO)，提高组织灌注压(MAP) 前文已提及提高组织灌注的关键还需要通过三个环节解决：①补充有效循环容量；②调节血管收缩和舒张功能；③维持正常的心脏泵功能。

(1) 补充有效循环容量：首先要补充晶体和(或)胶体，这是恢复组织灌注的先决条件。容量监测指标可通过中心静脉压(central venous pressure，CVP)和(或)肺动脉楔压(pulmonary artery wedge pressure，PAWP)了解容量的补足状况，经积极液体复苏，MAP 仍≤65mmHg，或者存在威胁生命的低血压时，在积极液体复苏的同时，应早期应用血管活性药物，维持重要脏器的灌注。

(2) 调节血管收缩和舒张功能：主要通过使用血管活性药物和正性肌力药物。使用血管活性药物后的效果应对生命非重要器官有适当的缩血管作用，同时避免对生命重要器官的血管收缩。临床常用的血管活性药物包括肾上腺素能类药物：肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、多巴胺、多巴酚丁胺；血管扩张药：硝普钠、硝酸甘油、酚妥拉明等；正性肌力药：多巴酚丁胺、多巴胺、洋地黄类、磷酸二酯酶抑制剂。见表 10-2-1。

表 10-2-1 血管升压药的效应

药 物	剂 量	外周血管		对心脏效应			使用要点
		血管收缩	血管舒张	心率	心脏收缩力	心律失常	
多巴胺 μg/(kg·min)	1～4	0	1+	1+	1+	1+	"扩张肾动脉剂量"并不能真正改善肾功能
	5～10	1～2+	1+	2+	2+	2+	可以用于伴发心动过缓和低血压患者
	11～20	2～3+	1+	2+	2+	2+	升压药的范围
加压素 U/min	0.04～0.1	3～4+	0	0	0	1+	感染性休克、心外搭桥术后休克状态。对脓毒症预后无益
去氧肾上腺素 μg/min	20～200	4+	0	0	0	1+	血管舒张性休克，尤适用于伴发室上性心动过速
去甲肾上腺素 μg/min	1～20	4+	0	2+	2+	2+	感染性休克的一线用药，血管舒张性休克
肾上腺素 μg/min	1～20	4+	0	4+	4+	4+	难治性休克，伴发心动过缓的休克，过敏性休克
多巴酚丁胺 μg/(kg·min)	1～20	1+	2+	1-2+	3+	3+	心源性休克，感染性休克

续表

药 物	剂 量	外周血管 血管收缩	外周血管 血管舒张	对心脏效应 心率	对心脏效应 心脏收缩力	对心脏效应 心律失常	使用要点
米力农 μg/kg	起始 37.5～75 静推后，0.375～0.75 静推维持	0	2＋	1＋	3＋	2＋	心源性休克，右心衰竭，肺动脉高压，肾衰时慎用
酚妥拉明		0	4＋	2＋	0	0	高血压危象、心衰、感染性休克、嗜铬细胞瘤的诊断试验、血管痉挛性疾病

（3）维持正常的心脏泵功能：主要是通过联合补液、血管收缩剂、血管扩张剂和正性肌力药三个与每搏输出量相关的因素，从而增加心排血量（CO）和氧供的目的。如容量负荷已足够，MAP 仍低，则应加用针对心脏泵功能衰竭药物，如正性肌力药或血管扩张药。此外增加心率确实能增加 CO，但增快心率超过 170 次/分，心脏舒张充盈期时间便缩短，导致每搏输出量减少，CO 下降，同时增加心肌氧耗，因此加快心率并不是改善 CO 的可行办法。

（4）组织器官灌注压的目标值：一般认为，MAP 目标值达 60mmHg 已足够满足全身组织器官灌注，但危重患者的病因不同，目标值略有差异。对于明确诊断为感染性休克的患者，早期目标导向性治疗中要求：6 小时内 MAP≥65mmHg。对伴有脑损伤的患者，要求 MAP≥70mmHg（SBp≥100mmHg）。因脑灌注压必须≥70mmHg 以上，一般 70～80mmHg 最为理想，才能保证脑血流正常，保证脑的氧输送。脑灌注压过低导致继发性脑损害。对于创伤性未控制出血性休克最适当的灌注压，目前仍有争议，其目的是适当地恢复组织器官的血流灌注，又不至于恢复至正常血压时造成机体再出血和内环境紊乱。一些文献建议 MAP 维持在 40～50mmHg，略高于存活所需要的最低值就可以。

总之，恢复组织器官灌注，提高氧供（DO_2）必须抓住三个大环节：①改善低氧血症（$SaO_2\%$）；②纠正贫血（Hb）；③着力解决循环系统（CO），维持组织器官一定的灌注压（MAP）。而提高 CO、维持组织器官一定的灌注压，又要抓住三个小环节：要有有效的循环容量、稳定的血管收缩和舒张功能、适当的心排血量。满足了组织器官的灌注压，只能说明组织器官氧供达标，并不代表组织器官不缺氧。因为机体有可能还存在血流分布异常和组织氧利用障碍。

（二）降低氧耗（VO_2），纠正氧供的相对不足 降低机体氧耗的措施：①控制体温；②镇静、镇痛。目的：用最小剂量的镇静和镇痛药解除患者疼痛、紧张以及焦虑。镇静药可减少重症患者总的能量消耗，降低中枢交感活性，减少自主的肌肉活动和降低呼吸作功；③机械通气：提供适当的和足够的呼吸支持，减少呼吸作功和呼吸肌的能量供应。

（三）改善组织细胞对氧的利用 提高细胞对氧利用的措施包括：①改善微血管功能，恢复微循环灌注：多巴胺、多巴酚丁胺、前列腺素 E 等；②纠正内环境紊乱，改善细胞组织的微环境：维持正常水、电介质平衡；纠正严重酸中毒；清除细胞内和组织间质中过多的水分：高渗盐水、白蛋白、利尿药等；消除炎症介质和毒性物质：血液净化、乌司他丁、依达拉奉等；③拮抗内毒素和细菌毒素；④改善细胞代谢：1-6 二磷酸果糖等。

二、病因学治疗

休克的病因学治疗是对导致休克发生发展的去除。低血容量性休克时要进行积极地止血治疗；心源性休克时积极治疗心肌梗死、严重的心律失常等心脏本身的问题；梗阻性休克积极进行血流通道的疏通，如心脏压塞的引流、张力性气胸的处理等；分布性休克去除导致血管舒张功能异常的异常，如解除过敏原，彻底清除或控制感染灶，稳定炎性反应等。休克的病因治疗往往需要耗费一段时间（如控制感染）的过程或病因一时无法确认，会使患者没有机会等待病因治疗，病情进一步加重导致死亡。因此在积极进行病因治疗的同时，一定要同时进行支持性治疗，使两者有机地结合在一起，提高休克患者的生存率。

三、治疗效果的监测与评估

1. 临床症状和体征的监测 休克治疗有效，患者神志好转、心率下降、尿量增多（＞0.5ml/kg・h）、皮温及皮肤色泽好转、血压上升稳定。但临床症状和体征好转并不代表休克已纠正，机体可能还存在局部组织低灌注和缺氧。

2. 容量监测的指标 CVP 和 PAWP 是最常用的传统容量监测指标，用于监测前负荷容量状态和指导补液。连续监测 CO 与 SV 也有助于动态判断容量复苏的临床效果和心功能状态。随着脉搏指示持续心排血量监测（PiCCO）技术的广泛应用，通过监测胸腔内血容量（ITBV）、血管外肺水含量（EVLW）、每搏输出量变异度（SVV）等容量指标

能更精确地反映容量状态，指导临床容量管理。CVP、MAP、BP 等容量指标达标可作为休克复苏的阶段性目标，以保证整个休克复苏过程以最有效的方式进行。

3. 组织灌注指标 休克复苏的最终目标一定和组织灌注相关（图 10-2-1）。全身灌注监测指标包括：血乳酸、SaO_2、SvO_2 或 $ScvO_2$、DO_2、VO_2、碱缺失。局部灌注指标包括：胃肠道黏膜内 pH 值（pHi）。组织灌注改善的标志是临床症状好转，尿量增加，乳酸水平降低，代谢性酸中毒得到纠正，SvO_2 或 $ScvO_2$ > 75%。资料表明，治疗休克早期达到 CO > 4.5L/(min · m^2)，DO_2 > 600ml/(min · m^2)，VO_2 > 170ml/(min · m^2)，患者存活率提高，三项指标可作为患者的预后指标，而非休克复苏终点指标。碱缺失反映全身酸中毒的程度，间接反映血乳酸水平。碱缺失的值越低，MODS 发生率越高，死亡率越高。碱缺失和血乳酸相结合，动态监测可以很好地反映休克患者组织灌注的变化。目前研究表明休克复苏终点的目标值是胃肠道黏膜内 pH 值（pHi）> 7.30。

4. 细胞水平灌注的监测 通过皮肤、皮下组织和肌肉血管床可直接监测局部细胞水平的灌注。经皮或皮下氧张力测定、近红外线光谱分析及应用光导纤维测定氧张力等新技术推动休克复苏的终点到达细胞和亚细胞水平。

参考文献

1. 肖献忠，陈主初. 病理生理学. 北京：人民卫生出版社，2008.

2. 刘大为. 实用重症医学. 北京：人民卫生出版社，2010.

3. Emanuel P. Rivers, Approach to the patient with shock. 24th ed. Elsevier: Goldman' Cecil Medicine, 2012.

4. Barbee RW, Reynolds PS, Ward KR. Assessing shock resuscitation strategies by oxygen debt rapayment. Shock, 2010, 33: 113-122.

5. William T. McGee. Quick Guide to Cardiopulmonary Care. 2th ed. Edwards Critical Care Education, 2010.

6. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, et al. Microvascular flow and tissue oxygenation after major abdominal surgery: assiciation with post-operative complications. Intensive Care Med, 2009, 35: 671-677.

7. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepais Campaign: International guidelines for management of sever sepsis and septic shock. Intensive Care Med, 2008, 34(1): 17-60.

第二节 感染性休克

夏志洁 李先涛

【定义】

1991 年 8 月美国胸科医师学会和危重病医学学会（ACCP/SCCM）共同商讨，对感染、全身炎症反应综合征、脓毒症、严重脓毒症、感染性休克等相关概念作出明确定义，并推荐今后在临床与基础研究中应用新的概念标准。

1. 感染（infection） 指微生物入侵机体组织，在其中生长繁殖并引起从局部到全身不同范围和程度的炎症反应。这一概念强调了疾病是由病原微生物的入侵所引起的。

2. 菌血症（bacteremia） 指循环血液中存在活体细菌，诊断依据是血细菌培养阳性。也适用于病毒血症（viremia）、真菌血症（fungemia）和寄生虫血症（parasitemia）等。

3. 败血症（septicemia） 泛指血液循环中存在微生物或其毒素引起明显的临床症状。由于此含义规定血中细菌不断繁殖，但往往有明显感染症状者血培养不全是阳性，因此造成歧义太多，容易导致概念混乱。故建议不再使用此定义。

4. 全身炎症反应综合征（systemic inflammatory response syndrome, SIRS） 指任何致病因素作用于机体所引起的全身炎症反应。此概念于 1985 年首先由 Coris 提出，1991 年 8 月美国 ACCP/SCCM 提出了 SIRS 的诊断标准，认为具备以下各项中的两项或两项以上，SIRS 的诊断即可成立：体温 > 38℃ 或 < 36℃，心率 > 90 次/分，呼吸频率 > 20 次/分或动脉血二氧化碳分压（$PaCO_2$）< 4.27kPa（32mmHg），外周血白细胞计数 > 12×10^9/L 或 < 4×10^9/L 或未成熟粒细胞 > 10%。SIRS 是机体严重炎症反应所共有的一种病理生理状态，应与某些异常因素如白血病或化疗后导致的白细胞、粒细胞的增高或减少相区别。

5. 脓毒症（sepsis） 又名全身性感染。指的是由感染引起的全身炎症反应。即 sepsis = infection + SIRS，"sepsis"主要是一种临床现象，并不一定伴有菌血症，统计资料表明，脓毒症表现者，血培养阳性率不足 50%，血培养有细菌者不一定有全身性表现，患者全身反应实质为多种炎症介质引起。脓毒症诊断标准见表 10-2-2。

6. 严重脓毒症（severe sepsis） 又名严重全身感染。指脓毒症伴有器官功能障碍、组织灌注不良或低血压。低灌注或灌注不良包括乳酸酸中毒、少尿或急性意识状态改变。

7. 感染性休克（septic shock） 指严重脓毒症患者在给予足量液体复苏后仍无法纠正的持续性低血压，常伴有低灌流状态（包括乳酸酸中毒、少尿或急性意识状态改变等）或器官功能障碍。低血压是指收缩压 < 90mmHg 或在无明确造成低血压原因（如心源性休克、失血性休克等）的情况下，血压下降超过 40mmHg。当应用血管活性药物后收缩压不低，但仍存在低灌流和器官功能障碍，仍应视为感染性休克。

8. 多器官功能衰竭综合征（multiple organ dysfunction syndrome, MODS） 指机体遭受严重创伤、休克、感染及外科大手术等急性损害 24 小时后，同时或序贯出现 2 个或 2 个以上的系统或器官功能障碍或衰竭，即急性损伤患者多个器官功能改变不能维持内环境稳定的临床综合征。

表 10-2-2　脓毒症诊断标准

指　标	标　准
已明确或疑似的感染[a]，并伴有下列某些征象[b]：	
1. 一般指标：	发热（中心体温>38.3℃） 低温（中心体温<36.0℃） 心率>90 次/分或大于不同年龄段正常心率范围 2 个标准差 气促，呼吸频率>30 次/分 意识改变 明显水肿或液体正平衡（>20ml/kg 超过 24 小时） 高糖血症（血糖>7.7mmol/L）而无糖尿病史
2. 炎症反应参数：	白细胞增多症（白细胞计数>12×10^9/L） 白细胞减少症（白细胞计数<4×10^9/L） 白细胞计数正常，但不成熟白细胞>0.10 血浆 C-反应蛋白>正常值 2 个标准差 前降钙素>正常值 2 个标准差
3. 血流动力学参数：	低血压[b]（收缩压<90mmHg，平均动脉压<70mmHg，或成人收缩压下降>40mmHg，或按年龄下降>2 个标准差） 混合静脉血氧饱和度>0.70[b] 心排血指数>58.3ml/(s·m^2)[c,d]
4. 器官功能障碍指标：	低氧血症[氧合指数（PaO_2/FiO_2）<300mmHg] 急性少尿[尿量<0.5ml/(kg·h)或渗透浓度在 45mmol/L 至少 2 小时] 肌酐增加≥4.4mmol/L 凝血异常（国际标准化比值>1.5 或活化部分凝血活酶时间>60 秒） 腹胀（肠鸣音消失） 血小板减少症（血小板计数<100×10^9/L） 高胆红素血症（总胆红素>7.0mmol/L）
5. 组织灌流参数：	高乳酸血症（>3mmol/L） 毛细血管再充盈时间延长或皮肤出现花斑

注：[a]定义为一个由微生物所引发的病理过程；[b]在儿童，混合静脉血氧饱和度>0.70 是正常的（正常参考值为 0.75～0.80），因此在新生儿和儿童不应被视为脓毒症的征象；[c]对儿童来讲，58.3～91.7ml/(s·m^2)是正常的，因此在新生儿和儿童不应被视为脓毒症表现；[d]对婴幼儿来讲，脓毒症诊断标准是机体炎症反应的体征或症状再加上感染，并且伴有发热或低温（直肠温度>38.5℃或<35.0℃）、心动过速（在低温时可以缺乏）及至少有意识障碍、低氧血症、血乳酸升高和跳跃式脉搏 4 项中 1 项器官功能改变的提示

SIRS、Sepsis、Severe Sepsis、Septic Shock 以及 MODS 是同一病理过程的不同阶段，具有十分密切的相互关系。感染及非感染因素均可导致 SIRS，具有确切感染过程的 SIRS 称为脓毒症（sepsis）或全身性感染，伴有器官功能障碍的脓毒症称为严重脓毒症（severe sepsis）或严重全身感染。其中液体复苏无法纠正的顽固性低血压和（或）低灌注状态的脓毒症称为感染性休克（septic shock），由感染或非感染因素（如胰腺炎等）导致两个或两个以上器官系统功能发生障碍时称 MODS。

【病理生理】

1. 炎症因子的生物学效应　炎症因子生成释放后通过各种途径产生不同生物学效应，造成临床症状及体征变化。

(1) 一氧化氮（NO）暴发性释放：细胞因子 IL-1、TNF-α 等刺激巨噬细胞、中性粒细胞、肝细胞血管平滑肌细胞等非内皮细胞，激活在生理状态下不表达的诱导型一氧化氮合酶（iNOS），导致一氧化氮暴发性释放，外周血管强烈扩张，体循环阻力下降。

(2) 血管内皮损伤和毛细血管通透性明显增加：TNF 等炎征性细胞因子直接或间接损伤血管内皮细胞，导致血管通透性增加，液体漏入血管外，有效循环容量降低。

(3) 炎症性细胞因子同时通过经典和旁路途径激活补体系统，C3a 和 C5a 等补体系统激活产物引起毛细血管扩张和通透性明显增加，导致动、静脉短路，血流分布异常。

(4) 心肌抑制因子（MDS）：研究发现，感染性休克患者心肌抑制发生与循环中存在心肌抑制物（MDS）有关，导致心肌收缩力下降。可能的循环心肌抑制物包括花生四烯

酸代谢物、血小板活化因子、组胺和内啡肽。近几年研究发现细胞因子如 TNF-α 和 IL-1β 具有与心肌抑制物相同的生物化学特征，可能协同发挥心肌抑制的作用。

2. 组织缺氧的机制

(1) 血流分布异常，局部组织器官低灌注。尽管心排血量增高，但因为血流分布异常，造成机体一些部位的器官高灌注，而另一些部位的器官灌注不足，或者是同一部位器官不同区域的血流灌注不均。

(2) 动-静脉分流的增加易造成心排血量增高，同时伴有组织低灌注。

(3) 细菌毒素和炎症介质对细胞的影响常常引起细胞线粒体功能不全。导致即使在高流量或高灌注状态下，因细胞氧利用障碍，造成细胞缺氧。

3. 病理生理特点

(1) 早期即发生循环容量的相对不足，组织低灌注。即容量仍保留在血管内，但因为血管收缩和舒张功能异常导致容量分布在异常的部位，即血流分布异常，其是感染性休克的根本原因。

(2) 有效循环容量减少，体循环阻力降低：一氧化氮和炎症介质的暴发性释放导致血管扩张和炎症介质损害血管内皮细胞，引起毛细血管扩张和通透性增加是体循环阻力降低的病理生理基础。

(3) 心排血量增加但心肌收缩力降低：感染性休克早期由于机体代偿，儿茶酚胺水平持续增高，心脏可以通过 Frank-Starling 机制增加搏动频率和心肌收缩力达到心排血量(CO)增加。但感染性休克患者早期即可发生心肌抑制，与循环中存在心肌抑制物(MDS)有关，心肌细胞摄取氧的能力下降，心肌收缩力下降。

(4) 循环高流量而组织低灌注，细胞氧利用障碍：感染性休克心排血量正常或增高，提示机体处于高循环流量状态，但休克早期就有组织缺氧的表现，如血乳酸升高、酸中毒等现象提示感染性休克的发生还有其他因素的存在。

4. 血流动力学特点　心排血量正常或增高，体循环阻力下降，肺循环阻力增加，心率改变。

5. 氧代谢特点　存在明显的病理性氧供依赖，DO_2 增加，细胞氧摄取能力下降。

【临床表现与分型】

1. 患者有原发感染灶的症状与体征　通过询问病史、体检及实验室检查和影像学检查，大部分感染性休克患者可以明确原发感染灶。如重症肺炎有发热、咳嗽、咳痰及呼吸急促表现，中枢神经系统感染有高热、谵妄、颈项强直及呕吐表现，泌尿系统感染表现为尿频尿急、肋腹疼痛等，腹腔感染大多有腹部手术史或者有急腹痛史，表现为腹痛、腹胀及板样腹等，皮肤软组织感染常有局部明显的红、肿、痛表现，管道相关感染都有深静脉或动脉置管史。老年体弱和免疫功能缺陷患者可能局部或全身感染征象不典型。

2. 患者有全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome，SIRS)　感染性休克患者常有两种或两种以上 SIRS 征象。发热、心率增快、过度通气甚至伴有神志不清是感染性休克患者典型的临床表现。白细胞总数多数增高，而在革兰阴性杆菌感染的患者白细胞总数甚至降至 4000×10^9/L 以下。

3. 患者有组织低灌注等休克证据　当感染性休克患者有低血压、神志改变、尿量减少、皮肤温度降低或花斑表现，已经发生了休克。平均动脉压(MAP)降低和血乳酸升高能更早地提示休克的发生，MAP 低于 65mmHg 被认为是组织灌注不足的指标。

4. 临床分型　感染性休克依据容量状态或前负荷不同，分为低前负荷型和正常前负荷型。低前负荷型的特征是血容量不足或心脏前负荷不足，表现为体循环阻力升高，心排血量正常或降低，中心静脉压或肺动脉嵌顿压低，周围组织皮温冷，血流动力学特点属于低排高阻型。正常负荷型的特征是心脏前负荷正常或经积极地液体复苏后心脏获得足够的前负荷，表现为体循环阻力降低，心排血量升高，中心静脉压或肺动脉嵌顿压正常，周围组织皮温暖，血流动力学特点属于高排低阻型。

感染性休克早期，前负荷明显不足时，患者表现为低排高阻型，经积极地液体复苏后心脏前负荷正常，则几乎所有感染性休克患者均表现为高排低阻型。感染性休克是因血管舒缩功能异常，从而导致血流分布异常，血流分布异常是感染性休克早期低血容量状态的根本原因，尽早快速补充前负荷是治疗感染性休克的首要措施，但单纯的容量补充不能完全解决感染性休克。

【诊断】

1. 病原学诊断　通过可疑感染灶留取病原学标本，尤其是在使用抗生素之前留取标本非常必要。患者的血、尿、痰细菌培养应常规留取。可疑部位的细菌培养包括胸腔积液、腹腔积液、脓肿、关节腔积液、引流管中引流液、脑脊液以及深静脉导管尖端培养。感染部位的革兰染色涂片、MRSA 的 PCT 快速检测以及真菌涂片是选择抗生素的一个快速简便的方法。明确导致感染性休克的感染灶及其致病菌是确诊感染性休克病因的关键。

2. 临床诊断标准(详见本章 第一节)　到目前为止，感染性休克的临床诊断标准一直沿用 1991 年 ACCP/SCCM 提出的标准，2006 年中华医学会重症医学分会发布的《成人严重感染与感染性休克血流动力学监测与支持指南》，感染性休克的标准也依据上述标准。包括：①临床上有明确的感染；②有 SIRS 的存在；③收缩压低于 90mmHg 或较原有基础值下降的幅度超过 40mmHg 至少 1 小时，或血压依赖输液或药物维持；④有组织灌注不良的表现(如少尿<30ml/h)超过 1 小时，或有急性神志障碍；⑤血培养可能有致病微生物。

【治疗】

一旦明确感染性休克，应尽早进行抗休克治疗。感染性休克本质是组织缺氧，因此感染性休克的治疗也要针对纠正组织缺氧为最终复苏目标，包括尽早快速补充前负荷、纠正组织低灌注、积极地抗感染治疗、抗炎性介质、调节血管舒缩功能、改善微循环、增强细胞对氧利用的能力。对病情的诊断和发展、治疗效果的评价、药物的调整以及复苏终点的确定则通过血流动力学监测、氧动力和氧代谢的监测等措施实现。

一、纠正组织细胞缺氧措施

（一）增加氧供（DO_2）、纠正组织低灌注（MAP）

1. 目标导向性治疗（early goal-directed therapy，EGDT）　进行早期液体复苏心肌功能受抑和有效循环容量减少是严重感染和感染性休克突出的病理生理改变。尽早恢复有效循环容量，提高组织灌注是治疗的关键。如果严重感染和（或）感染性休克患者经补液 20～40ml/kg 后仍呈低血压状态，或不论血压水平如何而血乳酸升高（≥4mmol/L），即开始进行目标导向性治疗（EGDT）。EGDT 是指在作出严重感染（脓毒症休克）诊断后最初 6 小时内达到血流动力学最佳化，通过纠正前负荷、后负荷、氧含量达到组织氧供需平衡，纠正全身组织缺氧。EGDT 复苏目标：①中心静脉压（CVP）8～12mmHg；②平均动脉压（MAP）≥65mmHg；③尿量≥0.5ml/（kg・h）；④中心静脉血氧饱和度（$ScvO_2$）或混合静脉血氧饱和度（SvO_2）分别是≥70%或≥65%。若液体复苏后 CVP 达 8～12mmHg，而 $ScvO_2$ 或 SvO_2 仍未达标，需输注浓缩红细胞使血细胞比容达到 30%以上，或输注多巴酚丁胺尽快达到复苏目标。确诊严重感染和（或）感染性休克最初 6 小时被称为"黄金 6 小时"，其一强调休克复苏治疗的时间性，6 小时内达到复苏目标，其二强调复苏的液体是晶体液如生理盐水为首要选择，不建议使用分子量超过 200kDa 的羟乙基淀粉。其三强调补液的容量，初始液体复苏容量应该在 1L 以上或者至少 30ml/kg。因此早期液体复苏的治疗因应尽可能在确立诊断的第一场所即执行。

10

2. 血乳酸的监测　严重感染和感染性休克患者在血流动力学监测指标尚未改变之前，组织低灌注和缺氧已经存在，血乳酸水平已经升高。血乳酸>4mmol/L，病死率为 80%以上。因此持续动态监测血乳酸（或乳酸清除率）有助于筛选出早期感染性休克患者，尽早开始治疗。而血乳酸恢复正常可作为组织灌注改善的指标。

3. 补液负荷试验　低血容量患者的补液试验 30 分钟以内至少 1000ml 晶体液或 300～500ml 胶体液。必须明确补液试验与单纯补液的区别，对脓毒症诱发组织低灌注的患者可能需要更多更快的补液。只要动脉压、心率、尿量等血流动力学指标持续改善，就继续补液，当 CVP 或 PAWP 升高而血流动力学没有同时改善时，考虑有心功能不全，应减慢补液速度，同时根据临床症状和血流动力学指标处理心功能不全。

4. 血管活性药物的应用　当有危及生命的低血压时，在液体复苏的基础上加用血管活性药物以维持最低限度的灌注压（MAP）和氧供（DO_2）。研究显示当 MAP 低于 65mmHg 时，各种血管床的自动调节能力丧失。因此一般情况下 MAP 需维持在 65mmHg。当患者合并颅内高压时，MAP 需维持在 80～90mmHg 以上以保证有足够的脑灌注。临床上可以通过评估局部和全身灌注指标如血乳酸浓度和尿量确定血压维护的终点。

（1）去甲肾上腺素（norepinephrine，NA）：主要激动 α 受体，导致全身小动脉与小静脉强烈收缩（但冠状血管扩张），致使外周血管阻力明显增大而提升血压。近年来证实，去甲肾上腺素可迅速改善感染性休克患者血流动力学状态，显著增加尿量和肌酐清除率，改善肾脏功能。但当患者血容量不足时应用去甲肾上腺素具有一定危险性，可以加重肾损害。虽然去甲肾上腺素通过收缩血管来提高平均动脉压，但与多巴胺相比并不增加心率和每搏量。目前认为去甲肾上腺素是纠正感染性休克低血压的首选升压药。常用剂量：2～20μg/（kg・min）。

（2）多巴胺（dopamine）：是内源性儿茶酚胺类药物，作为去甲肾上腺素的前体，对多巴胺受体、α 受体、β 受体均有激动作用。其药理作用与剂量密切相关。①小剂量[0.5～5μg/（kg・min）]主要激动多巴胺受体，使肾、肠系膜、冠脉及脑血管扩张。2008 年 SCCM 指南确切指出：小剂量多巴胺并不具有肾保护作用。②中等剂量[5～10μg/（kg・min）]主要激动 β 受体，使心肌收缩力增强，从而增加心排血量及冠脉流量。③大剂量[10～20μg/（kg・min）]时，主要激动 α 受体，引起外周血管收缩、血压上升。更多的研究显示多巴胺更适用于心律失常风险较低的患者以及心率慢或心排血量小的患者。

（3）多巴酚丁胺（dobutamine）：具有强烈的 β_1、β_2 受体和中度的 α 受体兴奋作用。β_1 受体正性肌力作用可使心脏指数增加 25%～50%，同时也使心率增快 10%～20%。β_2 受体作用可降低肺动脉楔压，有利于改善右心射血，提高心排血量。因此，多巴酚丁胺既可增加氧输送，同时也增加（特别是心肌的）氧消耗。常用剂量为 2～20μg/（kg・min）。可用于 MAP<65mmHg 和心率<120 次/分者。在心脏充盈压升高而低 CO 提示心肌功能障碍时推荐输注多巴酚丁胺。磷酸二酯酶抑制剂（如安力农和米力农）具有增强心肌收缩力和血管扩张的作用，其作用与多巴酚丁胺相似，但心律失常的发生率较低，最常用于心功能受损和难治性心衰。但它扩张血管的特性限制了其在低血压患者中的应用。

（4）肾上腺素（adrenaline）：具有 α 受体和 β 受体的双

重激动作用，主要用于过敏性休克和心脏停搏所致的心源性休克。是感染性休克和冠状动脉搭桥术后低血压管理的二线用药。对去甲肾上腺素或多巴胺反应不良时建议肾上腺素 1～20μg/min，作为感染性休克最后的治疗手段，并通过增加 CO 和每搏量而提高平均动脉压（MAP）。

（5）血管加压素（vasopressin）：是休克过程中产生的一种重要的内源性应激激素。成人严重感染时内源性血管加压素水平降低，可给予小剂量血管加压素（0.01～0.04U/min），并与去甲肾上腺素联合使用。不能作为升压药物单独使用。

对于容量复苏效果不理想的感染性休克患者，去甲肾上腺素与多巴酚丁胺合用可以改善组织灌注和氧输送，增加冠状动脉和肾脏的血流以及肌酐清除率、降低血乳酸而不加重器官的缺血。总之，理想的血管活性药物应能迅速提升血压，改善心脏和脑血流灌注，改善或增加肾脏和肠道等内脏器官血流灌注，使心功能、动脉血氧饱和度、组织灌注（MAP）以及氧供（DO_2）最佳化，纠正组织缺氧，防止多器官功能障碍发生。

（二）降低氧耗 严重感染和感染性休克伴随的炎症反应使代谢需求增加，内脏和全身氧耗增加。因此应尽量减少患者氧需求。适当的镇静、镇痛以及机械通气可以减少呼吸作功，降低呼吸机氧耗。

（三）改善微循环，增强细胞对氧利用 在感染性休克状态下，液体复苏后组织灌注（MAP）和氧供（DO_2）恢复正常，但仍然可能存在微循环障碍和细胞氧的利用障碍。因此微血管的复苏才是治疗的最重要目标。临床上监测局部灌注和缺氧改善的指标是胃黏膜 pHi＞7.35。改善微循环，提高细胞对氧利用的具体措施详见第十篇 第二章 第一节 休克总论。

二、感染源的控制

拯救脓毒症运动（surviving sepsis campaign，SSC）指南在 2004 年和 2008 年版本的治疗指南都把控制感染的治疗置于最重要的地位。虽然控制感染未必能够阻止感染性休克的进一步发展，但若感染不被控制，治疗 sepsis 则是纸上谈兵。因此控制感染是治疗 sepsis 和感染性休克的最基本措施。

一旦明确感染性休克应立即留取病原学（痰、尿、血、引流液等）标本，急诊在 3 小时内，ICU 在 1 小时内开始广谱抗生素治疗。至少应留取两份血培养标本，一份直接留取外周血，另一份经放置的导管留取，除非导管放置时间少于 48 小时。初始经验性抗感染治疗尽可能使用广谱抗生素，这些药物能够覆盖所有可能病原体，并具有一定的穿透力而在感染部位中达到足够的药物浓度。一旦病原学诊断明确，根据药敏结果更换为敏感抗生素或进行降阶梯治疗选择窄谱抗生素，以减少机体发生超级耐药菌感染的机会，以及减少念珠菌属、难辨梭状芽胞杆菌、万古霉素耐药的肠球菌感染的可能性。

感染源控制包括迅速定位诊断，选择合适的感染源控制措施如脓肿引流、清除感染坏死组织、去除体内可能感染的器具、明确控制正在进行污染的微生物感染。当感染源需要处理时，最好采用对生理学干扰最小的干预措施，如经皮穿刺引流脓肿优于手术切开引流。

三、其他支持性治疗，维护机体器官功能

（一）机械通气 感染性休克患者常伴发急性肺损伤（ARL）/急性呼吸窘迫综合征（ARDS）。这类患者需要气道插管和机械通气以纠正顽固性低氧血症。在机械通气中需要遵循肺保护性通气策略，即潮气量水平为 6ml/kg PBW（predicted body weight，预测体重），限制吸气末平台压≤30cmH$_2$O，机械通气期间肺泡内压过高是产生呼吸机相关性肺损伤（ventilator associated lung injury，VALI）的重要原因之一，并增加患者病死率。因此，机械通气时限制气道平台压防止肺泡内压过高，比限制潮气量更为重要。PEEP 是治疗 ALI/ARDS 的重要措施，具有改善通气或血流失衡、改善氧合、改善肺顺应性、防止肺泡周期性开放和萎陷减少 VALI 等作用。对于顽固性低氧血症，可以使用较高水平的 PEEP，但需要监测血压和氧合状态，如指标恶化应停止上调。避免肺萎陷常需要 PEEP＞5cmH$_2$O。对于氧合指数小于 100 可进行俯卧位通气。

（二）控制血糖 当血糖＞250mg/L，需给予胰岛素治疗控制血糖。目前血糖水平建议控制在中等程度目标值 7.8～11.1mmol/L（140～200mg/dl）之间。而早期推荐的强化胰岛素治疗把血糖目标值严格控制在 4.4～6.1mmol/L，更容易引起医源性低血糖发生，增加死亡率。血糖控制在 7.8～11.1mmol/L（140～200mg/dl），与严格的血糖控制相比，降低了严重低血糖的风险和死亡率，减小了血糖波动，改善了 ICU 患者的预后。

（三）小剂量糖皮质激素应用 对于存在肾上腺皮质功能不全的感染性休克患者，经足够液体复苏治疗仍需升压药维持血压的，建议使用糖皮质激素，在 24 小时内静脉给予氢化可的松 200～300mg/d，分 3～4 次或持续给药，持续 7 天。

（四）抗凝治疗 严重感染和感染性休克早期阶段的表现以促凝活性增强为主。重组人活化蛋白 C（rhAPC）是一种内源性抗凝物质，具有促进纤维蛋白溶解、抑制血栓形成及抑制炎症反应的特性。但 2011 年资料显示活性蛋白 C（APC）在欧盟要求下进行的 PROWESS-SHOCK 研究失败，该药已于 2011 年全球退市。

（五）营养支持 血流动力学尚未稳定或存在严重的代谢性酸中毒阶段，不是开始营养支持的安全时机。一旦

重症患者胃肠道可以安全使用时，肠内营养(enteral nutrition,EN)营养支持应尽早开始。早期重症患者可达到目标喂养量104.6kJ/(kg·d)(1kcal＝1kJ/4.182)。严重脓毒症与感染性休克患者，应密切监测器官功能与营养素的代谢状态，非蛋白质热量：氮可降低至(334.7～543.9)kJ：1g。

(六) 镇静、镇痛药物及肌松药的应用 感染性休克患者进行机械通气时，如有明显的人机对抗，可给予镇静治疗。通过间断给予镇静剂或持续输入镇静剂达到预定的镇静深度(即镇静目标)，临床上最常用的是Ramsay镇静评分，目标：Ramsay评分3～4级。应用镇静药物期间需中止或减慢滴速进行每日日间唤醒。

(七) 连续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy,CRRT) CRRT治疗最大的特点是保持血流动力学稳定，治疗中可以维持稳定的平均动脉压、脑灌注压和肾灌注。对于感染性休克并发的急性肾功能衰竭的患者，最适宜采用CRRT。CRRT不仅仅是肾脏替代治疗，其最主要的作用是纠正内环境的紊乱，对多器官功能进行维护和支持。

(八) 输血指征 当血红蛋白＜60g/L，特别是急性失血时须输入红细胞。血小板计数＜50×10^9/L是输血小板的绝对指征。危重病患者PT超过正常值1.5倍，或INR＞2.0，或APTT超过正常值2倍可输注新鲜冰冻血浆。纤维蛋白原＜0.8～1.0g/L时，可输注冷沉淀。每单位新鲜冰冻血浆含有纤维蛋白原2～4g/L。因此每单位新鲜冰冻血浆提供纤维蛋白原量相当于2U冷沉淀。

四、脓毒症集束化治疗策略(sepsis bundle strategy)

《2004年严重感染和感染性休克治疗指南》(surviving sepsis campaign guideline for management of severe sepsis and septic shock)以循证医学为依据，提出了严重感染和感染性休克的集束化治疗策略(bundle strategy)，以期最大限度地发挥综合治疗效应。集束化治疗策略包括脓毒症复苏集束化治疗(sepsis resuscitation bundle treatment)和脓毒症管理集束化治疗(sepsis management bundle treatment)。

脓毒症复苏集束化治疗(6h-sepsis resuscitation bundle treatment)要求在明确诊断严重感染/感染性休克后的6小时内完成的治疗。内容包括：血乳酸水平的测定；使用抗生素前留取病原学标本，急诊在3小时内，ICU在1小时内开始广谱抗生素治疗；早期目标指导的液体复苏治疗(EGDT)。

脓毒症管理集束化治疗(24h-sepsis management bundle treatment)要求在明确诊断严重感染/感染性休克后的24小时内完成的治疗。内容包括：小剂量糖皮质激素应用；控制血糖＜8.3mmol/L；重症患者重组人活化蛋白C(rhAPC)的应用；机械通气患者平台压＜30cmH_2O。

参考文献

1. Mitchell M Levyitchell, Mitchell P Fink, John C Marshall, et al. 2001 SCCM/EESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256.

2. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med, 2004, 32(3): 858-873.

3. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, et al. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review, 2004, 32(11 Suppl): S455-465.

4. Keh D, Sprung CL. Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: an evidence-based review. Crit Care Med, 2004, 32(11 Suppl): S527-533.

5. Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. Crit Care Med, 2004, 32 (11 Suppl): S451-454.

6. R Phillip Dellinger, Mitchell M Levy, Jean M Carlet, et al. Surviving Sepais Campaign: l-International guidelines for management of sever sepsis and septic shock. Intensive Care Med, 2008, 34 (1): 17-60.

7. Amir Qaseem, Linda L Humphrey, Roger Chou. Use of Intensive Insulin Therapy for the Management of Glycemic Control in Hospitalized Patients: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med., 2011, 154: 260-267.

8. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of sevet sepsis and septic shock. N Engl Med, 2001, 345: 1368-1377.

9. Sandra Christina Pereira Lima Shiramizo, Alexandre R Marra, Marcelino S Dura, et al. Decreasing Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock Patients by Implementing a Sepsis Bundle in a Hospital Setting. PLoS ONE, 2011, 6: 1-6.

第三节　心源性休克

朱会耕　赵锋

【定义】

心源性休克(cardiogenic shock)是指由各种原因引起的心脏泵血功能障碍，导致急性组织灌注不足而产生的临床综合征。心源性休克的血流动力学改变包括持续性低血压(收缩压＜90mmHg，或收缩压较基线水平下降＞30mmHg、持续30分钟以上)、肺动脉楔压(pulmonary artery wedge pressure,PAWP)大于18mmHg、心脏指数小于2.2L/(min·m^2)。其临床表现包括低血压伴随组织灌注不足(少尿、意识障碍、四肢湿冷等)以及一系列心肌功能障碍的体征。

【病因】

任何引起严重的急性左室或右室衰竭的原因都能导致

心源性休克。继发于急性心肌梗死的左心衰竭是心源性休克最常见的原因。急性心肌梗死患者中，心源性休克的发生率为10%～20%。常见的心源性休克原因如下：

（一）急性心肌梗死　急性心肌梗死可由于泵衰竭、机械性并发症、右室梗死等原因导致心源性休克。

1. 泵衰竭　如大面积梗死、既往存在左室功能障碍的小面积梗死、梗死扩展（infarct expansion）、梗死延展（infarct extension）、再梗死（reinfarction）等。梗死扩展指由于梗死区心肌变薄和拉长所致的心室扩张，心肌梗死范围的大小并未增加。与梗死扩展不同，梗死延展指心肌梗死后重新发生的心肌坏死，具有心肌坏死范围的真正增加。再梗死则指心肌梗死后再次发生新的心肌梗死。

2. 机械性并发症　如乳头肌断裂所致急性二尖瓣反流、室间隔缺损、游离壁破裂导致心脏压塞等。

3. 右室梗死。

（二）其他心肌疾病　如心肌炎、围生期心肌病、伴流出道梗阻的肥厚型心肌病、应激性心肌病等。

（三）心瓣膜病　如急性二尖瓣反流、急性主动脉瓣反流、主动脉或二尖瓣狭窄伴随快速性心律失常、人工瓣膜功能障碍等。

（四）快速性心律失常　如室速、房颤、房扑等。

（五）其他情况　如长时间的心肺分流术、感染性休克伴重度心肌抑制、穿透性或钝性心脏创伤、心脏原位移植排异反应、大块肺梗死等。

【病理生理】

大部分急性心源性休克是广泛心肌梗死造成的。左室心肌受损达40%以上的患者，心源性休克发生率高。不管是由于单纯缺血、供应大面积心肌的一支动脉阻塞还是多次心肌梗死等都可造成左室心肌损害。尸体解剖和血管造影显示患者中普遍存在多支冠状动脉病变，尤其是累及左主干和左前降支。

在心源性休克患者中心肌梗死范围的扩大或发生再梗死都很常见，也是导致休克的机制。引起梗死范围扩大的因素有侧支血流受损、心肌氧耗的增加、血栓栓塞等。在高血压性心血管疾病和左室肥厚或主动脉瓣狭窄的患者中，低血压和左室舒张末压升高可能引起或加剧广泛的心内膜下缺血，其他可能加重休克的重要因素包括贫血、氧合障碍和外周动脉阻力不适当的降低。

二尖瓣反流、室间隔缺损或左室心肌破裂占急性心源性休克病例的15%～25%。游离壁破裂与ST段抬高的前壁心肌梗死有关，占所有心肌梗死死者的10%。游离壁破裂可表现为休克突然进展，继而出现伴随电机械分离的循环衰竭。乳头肌的部分或完全断裂可能导致严重二尖瓣反流，因为后内侧乳头肌仅接受来自冠状动脉后降支的一条血供，所以它比前外侧乳头肌更易受累及。心源性休克是右心室心肌梗死的特异的、容易识别的并发症，右心室心肌梗死总是与左心室后底壁梗死有关，伴随右冠状动脉近端的阻塞，右心室的泵功能降低，右心室扩张，从而导致左心室前负荷的降低和继发低血压。

左室功能恶化使每搏输出量、心排血量降低，引起低血压和心动过速，冠状动脉血供减少。舒张期功能障碍使左房压升高引起肺充血和低氧血症，加重心肌缺血和心室功能障碍。

心源性休克的代偿机制包括交感神经兴奋，心率和心肌收缩力增加，液体潴留，导致前负荷增加。心率和心肌收缩力增加的同时，心肌氧耗也增加，这进一步加重了心肌缺血。另一代偿机制是心排血量下降后血管收缩以维持血压和冠状动脉灌注压，以上反应能增加心脏后负荷，进一步损害心脏功能和增加心肌氧耗。心肌灌注不足时，氧耗的增加可导致缺血加剧，形成恶性循环，如果不及时纠正，最终导致患者死亡。如何打破这一心肌功能障碍和缺血的恶性循环成为心源性休克的治疗基础。

在一项大型研究中，部分心源性休克患者全身血管阻力下降的同时合并发热及白细胞增加，提示心源性休克中存在全身炎症反应综合征。心肌梗死后释放出细胞因子，使一氧化氮合成酶形成增加，引起血管扩张和血压下降。左室功能障碍也使一氧化氮合成酶表达增加，导致一氧化氮水平升高。一氧化氮能与过氧化物结合形成过氧亚硝酸盐，可损伤心肌收缩功能。近期研究表明心源性休克时一氧化氮和过氧化物水平可能增加，内源性一氧化氮抑制剂水平与血流动力学障碍及死亡率增加有关。心源性休克时循环中炎症介质如肿瘤坏死因子和白介素-6（IL-6）水平均增高。炎症介质可促使脑钠肽（brain natriuretic peptide，BNP）释放，因此，心源性休克时BNP水平增高，不仅提示血流动力学异常，也提示炎症反应程度。

心源性休克患者由于心肌顿抑或心肌冬眠的原因，存在无功能的存活心肌。心肌顿抑（myocardial stunning）是缺血后损伤，并在恢复正常灌注血流后损伤仍持续一段时间，因再灌注后心肌存活，故能完全恢复功能。心肌顿抑的发病机制尚不完全确定，但为多细胞参与的、多种发病机制相互作用的多因素过程。心肌冬眠（myocardial hibernation）发生于急性冠状动脉严重缺血后部分心肌功能持续受损，恢复冠脉血流后心肌功能恢复正常。心肌冬眠是一种适应性反应，在低灌注时，心肌细胞收缩功能下降，维持供需平衡，减少缺血或坏死可能。心肌冬眠可通过多种方法检测，如多巴酚丁胺负荷超声心动图、核素扫描、PET等，其中PET最敏感。由于缺血心肌优先利用葡萄糖作为代谢底物，因此可以通过测^{18}F-氟脱氧葡萄糖的利用来检测。冬眠心肌收缩功能在冠脉血流恢复后可改善；顿抑心肌存在收缩储备及变应力反应，同时，心肌顿抑也为心源性休克患者的冠脉重建提供了依据。因此，心肌顿抑与心肌冬眠的治疗对心源性休克患者尤为重要。

【临床表现】

心源性休克主要表现为组织低灌注。低血压通常定义为收缩压低于90mmHg或比基础收缩压降低30mmHg以上。早期可表现为烦躁不安、焦虑、面色及皮肤苍白、出冷汗、肢体湿冷、心慌、心悸、胸闷、呼吸困难、尿量减少等。随着病情的发展，休克的程度将逐渐加重。除上述表现外，还可有意识模糊、发绀、脉搏细速、四肢湿冷、表浅静脉萎陷、尿量进一步减少等。休克晚期可出现弥散性血管内凝血和多器官功能衰竭。前者引起出血，可有皮肤、黏膜和内脏出血，消化道出血和血尿较常见。还可发生心力衰竭、急性呼吸衰竭、急性肾衰竭、脑功能障碍和急性肝衰竭等。

体检时应注重对低灌注的识别、血容量的状况和引起休克的继发因素。发生休克前，常伴有机械性损伤并发症的表现。如由于腱索、乳头肌断裂或室间隔穿孔可致全收缩期杂音。心室破裂的患者可发生心脏压塞，通常表现为致命的电机械分离，突然心率减慢，或心动过缓或高度房室传导阻滞，甚至血压为零。心肌炎的患者可以出现心包或胸膜心包摩擦音。

右心室梗死所致的血压下降，临床上主要表现为右心衰竭，如肺淤血不明显，有动脉压下降，心前区收缩期杂音，颈静脉充盈等。右心室梗死的临床表现可被心源性休克所掩盖。伴随休克的急性心肌炎也表现为低灌注，如果心肌炎已经持续几天到数周，体液潴留的表现可能会比较突出。当难治性心力衰竭伴随低血压和全身低灌注时，其临床表现很难与急性心源性休克相鉴别。

【实验室检查】

（一）血常规　心源性休克较少出现红细胞和血红蛋白的变化，大多有白细胞总数和中性粒细胞的增加。有出血倾向和弥散性血管内凝血者，血小板计数可减少，血纤维蛋白原可减低，凝血酶原时间可延长，血浆鱼精蛋白副凝试验（3P试验）阳性。

（二）血液生化　发生心肌梗死时大多数患者有血清心肌标志物的改变，如血肌钙蛋白、肌酸磷酸激酶等，可有血糖增高，血内酮酸和乳酸的增高，并可有pH降低，二氧化碳结合力降低。肾功能减退时可有血尿素氮和肌酐增高。血钾也可增高，电解质分析也是必不可少的。血气分析对了解酸碱平衡很有价值，酸性状态下心肌功能可能减弱。休克发生后动脉血氧饱和度、静脉血氧含量可下降。当肺功能衰竭时动脉血氧分压显著降低。肝功能受损时血清转氨酶、乳酸脱氢酶等可增高，肝功能衰竭时血氨可增高。

（三）尿常规　随着休克的进展尿中可出现蛋白、红细胞和管型等。

【辅助检查】

（一）心电图　在由急性心肌梗死所致的心源性休克中最常见的心电图表现是ST段抬高，但也有不伴ST段抬高的心源性休克。约25%的患者可能表现为ST段压低或非特异性ST段改变。心电图还可发现陈旧性心肌梗死和心律失常。心电图右心前导联的改变提示患者有右心室梗死的可能。急性心肌炎的心电图异常表现比较广泛，常见快速性心律失常，尤其是窦性心动过速或房颤，有些患者有新发的室内传导障碍。心源性休克可使终末期心力衰竭变得更严重，心电图可能表现为广泛的陈旧性心肌梗死、室间传导障碍或束支传导阻滞。

（二）超声心动图　超声心动图检查对于心源性休克患者的诊断极有价值。可用于诊断乳头肌断裂或室间隔缺损等机械性并发症。超声心动图还可评估整个左心室功能，包括非梗死区的代偿性高动力状态。可判断由广泛心肌梗死引起的心源性休克患者是否存在严重的局部室壁活动异常。严重弥漫性低动力状态提示休克的原因可能是心肌病。患者的短期和长期病死率与超声心动图所显示的初始左室心功能、二尖瓣反流的量有关。对怀疑有游离壁破裂的患者，超声心动图可证实是否存在心包积液。新近的研究证明多普勒超声心动图能准确地测出心源性休克患者的肺动脉收缩压和楔压，当二尖瓣减速时间≤140毫秒时，高度提示肺动脉嵌顿压≥20mmHg，在无肺动脉导管的情况下，可以用超声心动图来进行临床评估。超声心动图是极重要的检查手段，操作必须快速进行，尤其是对于以急性心脏缺血起病的患者。

（三）胸片　常规的胸片检查可以明确心脏大小、肺血管及肺组织病理的情况，并可粗略提供主动脉的状况。

【监测】

（一）血压监测　是心源性休克时最重要、最基本的监测手段，包括无创的和有创的方法。严重休克和血压不稳定的患者作动脉穿刺插管直接测量动脉压更为有效和安全。既往有高血压的患者，血压下降20%以上或较原来收缩压下降30mmHg以上，应考虑存在低血压。低于90mmHg的收缩压对于60岁以上、合并各种隐匿肾病患者是危险的。这类患者的肾脏对缺血缺氧耐受性差，应尽快将其收缩压维持在100mmHg以上。在测量血压的同时还应密切观察患者的全身情况，如脉搏、神志、四肢皮肤颜色和温度、尿量等，以作全面的分析和判断。

（二）中心静脉压测定　中心静脉压反映的是右心室的前负荷，常作为简单、实用的容量指标。测定中心静脉压，有助于鉴别心功能不全或血容量不足引起的休克。但影响中心静脉压的因素较多，如血管收缩剂和扩张剂的应用，肺部疾患、心脏疾病以及零点水平的不准确等。近几年，许多学者对中心静脉压绝对数值本身的临床意义提出了异议。但是动态监测中心静脉压的变化对处理各类休克，决定输液的种类和量、是否用强心药或利尿药，有一定的指导意义。对心源性休克患者，适当维持较高的中心静

脉压水平，保证足够的右心室前负荷，对增加左心室排量有一定帮助。

（三）肺动脉漂浮导管监测　肺动脉漂浮导管能提供有价值的血流动力学信息，包括 PAWP、肺动脉压、热稀释法心排血量、中心静脉压等，还可以测量混合静脉血氧饱和度，这些参数有助于指导治疗。肺动脉嵌顿压反映左心房平均压，与左心室舒张末压密切相关。在无肺血管疾病或二尖瓣病变时，测定肺动脉嵌顿压，有助于了解左心室功能，是估计血容量和监护输液速度、防止发生肺水肿、指导治疗的一个很好的指标。肺动脉嵌顿压、心排血量等指标可以鉴别心源性休克是否合并绝对循环血容量不足。在低血容量性休克和右心室梗死可显示低的左心室充盈压，在严重二尖瓣关闭不全者可见有巨大的 V 波，在室间隔缺损患者可见有氧饱和度阶差。

（四）尿量监测　留置导尿管连续观察尿量，要求每小时尿量多于 30ml。若不到此数，提示肾血流不足。除了每小时尿量，还应监测尿比重、尿尿素氮、尿肌酐含量等。尿尿素氮和尿肌酐含量下降，表明患者肾功能开始受损。

（五）微循环情况　休克时由于皮肤血管收缩，故皮温常较低，皮肤血管收缩不能散热，故肛温常增高。如两者温差在 1～3℃之间，则表示休克严重（正常在 0.5℃左右）。当周围末梢血的血细胞比容高出中心静脉血细胞比容的 3%时，则表示有显著的周围血管收缩。这种差别变化的幅度常表示微循环灌注恶化或好转的程度。眼底检查可见小动脉痉挛与小静脉扩张，严重时可有视网膜水肿。在指甲上加压后放松时可见毛细血管内血液充盈的时间延长。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断　心源性休克是器官组织的一种低灌注状态，系急性心肌梗死或其他各种原因所致的终末期心力衰竭。临床诊断标准为：

1. 存在引起心源性休克的病因。

2. 全身低灌注表现　有肢体湿冷，尿量减少＜20ml/h 和（或）神志改变等。

3. 血流动力学表现　①持续性低血压，收缩压＜90mmHg，或收缩压较基线水平下降＞30mmHg，持续 30 分钟以上；②心排血量显著下降，心脏指数（CI）＜2.2L/(min·m²)；③肺动脉嵌顿压＞18mmHg。肺动脉漂浮导管和（或）多普勒超声心动图检查有助于心源性休克诊断的确立。

（二）鉴别诊断　心源性休克最常见于急性心肌梗死。在急性起病时，应将休克的心源性因素与其他因素做鉴别：

1. 低血容量性休克　急性血容量降低所致的休克要鉴别下列情况：

（1）出血：胃肠道、呼吸道、泌尿道、生殖道的出血，最后排出体外诊断不难。脾破裂、肝破裂、宫外孕破裂、主动脉瘤破裂、肿瘤破裂等，出血在腹腔或胸腔，不易被发现。此时除休克的临床表现外患者明显贫血，有胸、腹痛和胸、腹腔积血液的体征，胸、腹腔或阴道后穹隆穿刺有助于诊断。

（2）外科创伤：有创伤和外科手术史诊断一般不难。

2. 感染性休克　感染性休克在早期可表现为末梢循环温暖即“暖休克”，直到休克的晚期方出现末梢循环不良，成为所谓的“冷休克”。各种严重的感染都有可能引起休克，常见的有重症肺炎、腹腔感染、血流感染等。感染性休克往往感染中毒症状明显。

3. 过敏性休克　接触过敏原后快速出现皮疹、血压下降，可合并喉头水肿、呼吸困难等。

继发于广泛左心室损害的泵衰竭是心源性休克的主要原因，右心室梗死一旦在随后发生左心室梗死时也可引发心源性休克。此外急性心源性休克的鉴别诊断还包括乳头肌断裂或功能障碍引起的二尖瓣反流、左心室游离壁破裂和室间隔缺损等机械性因素。

终末期难治性心力衰竭患者也可能有严重的灌注不足，但一般情况下，休克的发展比急性心肌梗死患者慢。慢性心力衰竭的患者在没有休克的时候，尤其是在强有力地降低后负荷后，血压可能低于 90mmHg。对于这些患者，液体负荷过多可能促使心源性休克的发生。

【治疗】

尽早诊断可引起休克的疾病并及时予以治疗，是防止发生休克的最有效的措施。院前的处理可能对进一步的抢救有较好的帮助。有必要建立静脉通道、高流量吸氧和心电监护。休克的治疗必须争分夺秒，根据发生休克的病因、发病机制和病理生理，在去除病因的前提下，采取综合措施，提高血压，改善微循环和细胞代谢以及预防等并发症的发生。

（一）一般紧急处理

1. 平卧位　取平卧位不用枕头，腿部抬高 30°，如患者同时伴有心力衰竭、气急不能平卧，可采用半卧位。减少搬动，注意保暖和安静。

2. 保持气道通畅并吸氧　保持患者呼吸道通畅。根据动脉血气分析，给予鼻导管或气管内插管给氧。

3. 建立静脉通道　除周围静脉外，可考虑做锁骨下静脉、颈内静脉等深静脉穿刺插管。

4. 生命体征监护　床旁持续监护，包括心电图、血压、呼吸、脉搏氧饱和度。

5. 监测尿量　尿量是反映组织灌注的敏感指标。应留置导尿管监测每小时尿量，维持尿量＞30ml/h。如患者既往无肾病史，少尿或无尿可能由于心力衰竭或血容量不足所致的灌注不足，积极查出原因加以治疗。

6. 观察周围循环灌注情况　皮肤红润且温暖时表示小动脉阻力降低。皮肤湿冷、苍白表示血管收缩，小动脉阻力增高。

7. 血流动力学监测 根据患者的具体情况，置入动脉导管直接监测动脉压，置入肺动脉漂浮导管，测定肺动脉压、肺动脉嵌顿压及心排血量等，并根据测定值结果调整治疗措施。

(二) 急性心肌梗死引起的心源性休克的处理 心源性休克的主要病理生理特点是心排血量减低，心搏量亦减低，其周围血管阻力则可增高、正常或降低。心源性休克的死亡率很高，最好在血流动力学的监测下积极治疗。

1. 镇静镇痛 急性心肌梗死时的剧痛对休克不利，宜用吗啡、哌替啶等镇痛。有烦躁不安、焦虑等表现的患者可用镇静剂以减轻患者的紧张和心脏负担。异丙酚作为常用镇静剂对低血压患者具有迟发的降低心排血量作用，并可进一步加剧低血压，不宜用于心源性休克患者的镇静。苯二氮䓬类(如咪达唑仑)联合芬太尼更适合应用于休克患者。

2. 纠正低氧血症 保持气道通畅，通过鼻导管或面罩给氧。如动脉血氧分压仍低而二氧化碳分压仍高时，宜及时做气管插管或气管切开，用呼吸机辅助呼吸。要求动脉血氧分压达到或接近 100mmHg，二氧化碳分压维持在 35～40mmHg。

3. 治疗心律失常 心动过速或心动过缓都会加重休克，需积极应用药物、电复律或人工心脏起搏等予以纠治或控制。同时要纠正任何可能导致心律失常的电解质及酸碱平衡紊乱，尤其应维持血钾>4.0mmol/L，血镁>2.0mmol/L。不推荐预防性抗心律失常治疗。

4. 补充血容量 血容量的补充可根据中心静脉压监测结果来决定。中心静脉压正常为 5～12cmH_2O。如低于 5cmH_2O，提示存在低血容量。输液的内容应根据具体情况选用全血、血浆、人血白蛋白、低分子右旋糖酐或葡萄糖液。一般应用低分子右旋糖酐。低分子右旋糖酐能较快地扩充血容量，同时从血管中消失也快，故可减少过度扩充的危险；还能抑制红细胞和血小板的聚集及减低血液黏稠度，有助于改善微循环和防止微血栓形成。输液过程中还须密切观察呼吸、心率、肝脏大小、静脉充盈、口渴及尿量等情况，并经常听肺部有无啰音，以防发生肺水肿。如有条件，可留置肺动脉漂浮导管，同时测中心静脉压、肺动脉嵌顿压及心排血量。正常时肺动脉嵌顿压为 10mmHg，高于 15～20mmHg 说明左心排血功能不佳，如高于 30mmHg 说明左心功能严重不全；如低于 15mmHg 说明左心排血功能尚佳，而静脉压的增高为右心排血功能不佳所致。在输液时除了要关注输液的总量，更要关注输液速度及出入液量的平衡。

5. 血管活性药物 当初次测量中心静脉压其读数即超过或在补充血容量过程中有明显升高而患者仍处于休克状态时，需考虑选用血管活性药物，使收缩压维持在 90～100mmHg，保持重要器官的血流灌注。

(1) 升压药

1) 多巴胺：是一种内源性中枢神经递质，是去甲肾上腺素的前体，作用于多巴胺能和肾上腺素能受体发挥多种剂量依从效应。在小于 3μg/(kg·min)的低剂量下，作用于多巴胺能受体，扩张血管，增加组织内血流。当剂量为 3～10μg/(kg·min)时，作用于 β_1 肾上腺素能受体，使心肌收缩力增强和心排血量增加，亦可作用于 α_1 肾上腺素能受体，具有轻微收缩周围血管作用。当输注速度大于 10μg/(kg·min)时则以 α_1 肾上腺素能受体的收缩血管作用为主。多巴胺是低血压心源性休克的一线升压药。输注速度从 5μg/(kg·min)开始，并迅速加量至达到预期血压。多巴胺可和多巴酚丁胺和(或)去甲肾上腺素合用。

2) 去甲肾上腺素：是由节后交感神经释放的主要的内源性神经递质，作用于 α_1-肾上腺素能受体，其次为 β 受体，主要作为血管收缩药应用，兼具轻微的变力性效应。其主要作用为升高收缩压、舒张压和脉压，对心排血量的影响很小。由于舒张压升高以及对心肌细胞的间接效应释放局部扩血管物质，冠状动脉的血流也随之增加。去甲肾上腺素的用量为 0.01～3.0μg/(kg·min)。

3) 多巴酚丁胺：是多巴胺的衍生物，是一种正性肌力药。通过兴奋 β_1 和 β_2 受体起效。升高动脉压作用有限。对心脏的正性肌力作用较多巴胺强，能增加心排血量和扩张外周血管，降低肺动脉嵌顿压，明显改善心脏泵功能。多巴酚丁胺单独使用仅限于非低血压型心源性休克。初始剂量为 2～5μg/(kg·min)，逐渐加量。多巴酚丁胺半衰期很短，停药后其作用可迅速消除。多巴酚丁胺剂量一般不超过 20μg/(kg·min)，超过此剂量用药将以不良反应为主，不利于治疗。如果较大剂量多巴酚丁胺未能产生预期效果(增加心排血量)，应考虑联合其他药物。

(2) 血管扩张剂：当血管收缩造成周围血管总阻力增加，病变的左心室面临高阻抗时，心排血量减少，心壁张力增高，心肌耗氧增加，左心室进一步受损，心源性休克的程度将加重。此时用血管扩张剂减轻心脏的后负荷，可明显降低左心室射血阻力，增加心排血量，改善休克状态。在周围阻力减低后；缺血心肌的收缩功能也好转，并可能使梗死范围缩减。但本类药物只宜用于肺动脉嵌顿压高于 15mmHg 的患者，应用过程中要密切观察血压和肺动脉嵌顿压。目前常用药为硝酸酯类药，它可降低心脏的前后负荷。以硝酸甘油 1mg 置于 5%葡萄糖液 100ml 中静脉滴注，7～8 滴/分；或二硝酸异山梨醇 10mg 溶于葡萄糖 100ml 中静脉滴注，30～100μg/min。

6. 磷酸二酯酶抑制剂 米力农是临床常用的磷酸二酯酶抑制剂。它能够减少细胞内的环磷酸腺苷降解，从而增加胞质的钙离子浓度。它通过增加心肌细胞耗氧量来提高心脏收缩能力，其扩血管效应强于多巴酚丁胺。通常米力农以 25μg/kg 静推 10～20 分钟，随后以 0.25～0.75μg/(kg·min)持续静滴。由于其扩血管效应可能对低血压患者产生不利影响，故心源性休克时可减少静推剂量。磷酸二酯酶抑制剂具有致心律失常可能，尤其在长期应用的情

况下。

7. 强心苷 有休克而无充血性心力衰竭的患者用强心苷并无明显的裨益，在急性心肌梗死早期还易引起心律失常，故不宜常规应用。

8. 纠正酸碱平衡失调和电解质紊乱 休克可导致代谢性酸中毒，后者会促进血压下降，造成恶性循环。心源性休克时，需纠正代谢性酸中毒和高钾血症或低钾血症。休克较重或用升压药不能很快见效者，可静脉滴 5%碳酸氢钠 100～200ml，以后参照血气分析的结果，调整碳酸氢钠剂量。注意测定血钾、钠、钙和氯化物，按情况予以补充或限制。

9. 辅助循环

(1) 主动脉内球囊反搏(intra-aortic balloon pump，IABP)：IABP 因具有操作简单、创伤性小的优点，自 1968 年至今被广泛应用于心源性休克的机械辅助治疗。通常球囊由导管经股动脉、腹主动脉逆行置入降主动脉内，球囊的通气和放气与心动周期同步。心脏舒张时球囊充气，把血液压回升主动脉，提高舒张压，增加冠脉灌注；心脏收缩时球囊塌陷，将血液主动引流出动脉以减轻心脏后负荷，增加搏出量，降低舒张末容积和心肌耗氧量。应用 IABP 后可使心排血量增加 10%～20%，收缩压降低、舒张压增高，几乎不影响平均动脉压，心率减慢，尿量增加，左心室后负荷降低，心肌耗氧减少，心肌缺血减轻。IABP 是目前心源性休克最有效的支持性治疗措施之一。

(2) 左心室辅助装置(left ventricular assist devices，LVAD)：LVAD 常用于 IABP 无效的患者。LVAD 借助外置的机械设备可以提供部分或完全的循环支持。与 IABP 相比，LVAD 不仅更大程度地提高了心排血量，甚至能完全代替左心室功能。即便在心脏泵功能完全衰竭的情况下，也可在短期内使血流动力学恢复正常，恢复重要器官的灌注。

10. 介入治疗 近年来应用急诊经皮冠状动脉内成形术(percutaneous transcoronary coronary angioplasty，PTCA)的方法治疗急性心肌梗死后并发休克取得了较好的临床效果(见第十六篇 第六章 第一节“冠心病的介入治疗”)。

11. 外科手术 冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting，CABG)可使因严重冠状动脉病变致急性心肌梗死合并心源性休克者取得较好的临床疗效。对于存在机械性并发症的患者，手术往往是唯一的治疗手段。对严重瓣膜关闭不全或狭窄合并有心源性休克的患者进行急性瓣膜替换术，可使患者的心脏功能得到迅速恢复。

12. 溶栓治疗 冠状动脉内血栓的形成是急性心肌梗死患者的主要成因，溶栓治疗是 ST 段抬高的急性心肌梗死患者治疗的基石。发生梗死后早期溶栓，能溶解冠脉内的血栓，使梗死部位再通，实现再灌注，从而使梗死面积缩小，部分心肌功能恢复，心脏泵血功能改善(见第十六篇 第八章 第三节“急性冠状动脉综合征”)。

13. 机械通气 机械通气用于心源性休克的主要目的在于提供充分的氧合，扩张肺膨胀不全区域，从而减少分流并改善肺顺应性，减轻呼吸肌作功，最终降低前后负荷。但如果组织内氧过多会导致冠状动脉血流量减少、心排量降低。因此，对心源性休克患者行机械通气时，应以最小的氧浓度来维持理想的氧饱和度(95%～98%)。心源性休克患者使用机械通气的病理生理指征是低氧和高碳酸性呼吸衰竭。在实施有创机械通气时，初始通气应为 PEEP≥5cmH_2O，潮气量为 6ml/kg，氧浓度为 100%，呼吸频率为 12～15 次/分，以保证足够的氧合。此后根据临床需要，个体化调整呼吸参数。在循环血量减少或右室梗死的患者中，机械通气能降低前负荷，进而降低心排血量，可能需要暂时性增加补液量以及强心药、升压药的量。

(三) 其他原因引起的心源性休克的治疗

1. 急性心肌病 一般的支持性措施与严重心力衰竭治疗相仿，休克患者除全身支持外，IABP 或左心室或双心室辅助装置也可考虑。有些患者心室功能可自发恢复，再者，循环支持可作为心脏移植前的过渡。其他治疗包括类固醇激素、环孢素、硫唑嘌呤，在特定的病例中有效(如特发性巨细胞性心肌炎或结节病)，但对非特异性心肌炎患者无效。

2. 心律失常 当心室率超过 150 次/分时，心脏过快收缩引起心肌的疲劳，心搏量即显著降低，而心排血量不能由频率增高来补偿。原来心脏正常的患者，除非心率超过 200 次/分，而且发作时间很长外，休克一般罕见。但如心脏原有器质性病变，即使心率不快亦能引起休克。如心动过速属心室性，则心室收缩的效率更差，休克更常见，应尽快纠正心律失常。

3. 急性心脏压塞 如心包腔内大量血液或渗出液迅速积聚，心包腔内压力突然升高，限制了心肌舒张期的充盈，使心排血量降低而引起休克，此时应紧急穿刺抽液或手术解除心脏压塞。

4. 慢性充血性心力衰竭 在终末期慢性充血性心力衰竭，血容量和静脉回心血量显著增多，心腔过度膨胀，心肌收缩力减弱，心排血量降低，可引起休克，此时应积极治疗慢性充血性心力衰竭。

【预后】

心源性休克的短期院内死亡率在各个年龄阶段仍高达 50%～60%。有机械性并发症的患者死亡率更高，尤其是没有进行外科手术干预的患者。室间隔破裂的患者死亡率最高，可高达 80%以上。如果未行外科手术，乳头肌断裂的患者也有很高的死亡率，而行乳头肌断裂修补术后，死亡率降至 30%。血流动力学的变化反映了心源性休克的严重程度，具有预后价值。最有预后价值的血流动力学指标是心排血量或者是包含心排血量和收缩压两方面的指标如

每搏功和心脏作功。

参考文献

1. Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine. 24th ed. Philadelphia: WB Sunders Company, 2011.

2. Hochman JS, Ohman EM. Cardiogenic shock. New Jersey: Wiley-Blackwell, 2009.

3. Harmony RR, Judith SH. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcome. Circulation, 2008, 117(5): 686-697.

4. Simon T, Fredric G. Cardiogenic shock. Critical Care Medicine, 2008, 36(1): S66-S74.

第四节　低血容量性休克

叶若兰

【概述】

低血容量性休克(hypovolemic shock)是指各种原因引起的循环容量丢失而导致的有效循环血量与心排血量减少、组织器官灌注不足、细胞代谢紊乱和功能受损的病理生理过程。创伤失血是低血容量性休克最常见的原因。

【病因】

低血容量性休克的基本机制是循环容量丢失，包括显性丢失和非显性丢失。显性丢失是指循环容量丢失到体外，包括各种原因所致的失血、烧伤或感染所致的血容量丢失；呕吐、腹泻、脱水、利尿等所致的水、电解质的丢失。非显性丢失是指循环容量丢失到循环系统之外，但仍在体内，其原因主要为血管通透性增高，血管内液体向血管外渗出或血管内液体进入体腔内，可由过敏、虫或蛇毒素引起，或者内分泌功能紊乱所致。

【病理生理学】

低血容量性休克时，心脏前负荷不足，导致心排血量下降，组织器官灌注减少。肺循环灌注减少使气体交换发生障碍，氧合功能受损，导致氧输送能力下降。休克早期，机体通过兴奋交感神经-肾上腺素轴、肾素-血管紧张素-醛固酮系统，引起代偿性心率加快和体循环阻力增高，维持心排血量和循环灌注压力，以保证心、脑等重要生命器官的血液灌注。如果这时休克的病因不能及时去除，丢失的循环容量不能及时补足，休克将继续发展。持续的缺血缺氧，糖的有氧氧化受阻，无氧酵解增加，三磷酸腺苷生成显著减少，乳酸生成显著增加并在组织蓄积，导致乳酸性酸中毒，进而造成组织细胞和重要器官发生不可逆损伤，导致急性肾功能损害、消化道出血、弥散性血管内凝血，胃肠道黏膜受损诱发细菌、毒素易位，内毒素血症和缺血-再灌注损伤可以诱发大量炎症介质释放，直至发生MODS。

【临床表现】

（一）休克早期　患者神志清醒，但烦躁不安、焦虑或激动；皮肤苍白，口唇和甲床略带青紫；出冷汗，肢体湿冷；心率加快但脉搏有力；收缩压正常或偏低，舒张压升高，脉压减小，尿量减少。

（二）休克中期　除上述表现外，出现表情淡漠、反应迟钝，随着病情发展出现昏迷。呼吸浅快，心音低钝，脉搏细速，浅表静脉萎陷；血压下降，收缩压降到80mmHg以下，甚至测不到，脉压小；皮肤湿冷发绀；尿量更少，甚至无尿。

（三）休克晚期　可出现弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation，DIC)和重要器官功能衰竭。

1. DIC　出现顽固性低血压和广泛出血(累及皮肤、黏膜和内脏)，并有多器官功能不全的表现。

2. 急性肾功能衰竭　尿量明显减少或无尿，尿比重固定，血尿素氮和血钾增高。

3. 急性心功能不全　出现气急、发绀、心率加快、心音低钝、可有心律失常。中心静脉压升高提示右心功能不全，肺动脉嵌入压升高提示肺淤血、左心功能不全。

4. 急性呼吸窘迫综合征　表现为进行性呼吸困难和发绀，吸氧不能缓解，肺底可闻及细湿啰音或呼吸音减低。X线胸片可见小片散在浸润影，逐渐融合，成为大片实变。血气分析：$PaO_2<60mmHg$，重者$PaO_2<50mmHg$。

5. 其他　脑功能障碍，可出现昏迷、一过性抽搐、肢体瘫痪等；肝功能衰竭可引起肝性脑病、黄疸等。

【诊断】

低血容量性休克的早期诊断对预后至关重要。传统的诊断主要依据为病史、症状、体征，包括精神状态改变、皮肤湿冷、收缩压下降(<90mmHg或较基础血压下降>40mmHg)或脉压减少(<20mmHg)、尿量<0.5ml/(kg·h)、心率>100次/分、中心静脉压(CVP)<5mmHg或肺动脉楔压(PAWP)<8mmHg等指标。然而，近年来，人们已经充分认识到传统诊断标准的局限性。发现氧代谢与组织灌注指标对低血容量性休克早期诊断有更重要的参考价值。有研究证实血乳酸和碱缺失在低血容量性休克的监测和预后判断中具有重要意义。此外，人们也指出了在休克复苏中每搏量(SV)、心排量(CO)、氧输送(DO_2)、氧消耗(VO_2)、胃黏膜CO_2张力($PgCO_2$)、混合静脉血氧饱和度(SvO_2)等指标也具有一定程度的临床意义，但尚须进一步循证医学证据支持。

低血容量性休克的诊断应包括判断病因、观察临床表现、监测血流动力学和评估实验室检查四个方面。

（一）判断病因　从病史中可以找到出血、液体丢失(显性或非显性)的证据和相关原因。对非显性的液体丢失，及时识别病因至关重要。

(二) 观察临床表现 包括对皮肤、甲床的温度及色泽、心率、血压、尿量和意识精神状态变化等的观察，这些指标可以反映休克的严重程度，但不是低血容量性休克的特有表现，并且在休克早期往往变化不大。

(三) 监测血流动力学

1. 有创动脉血压 可以连续观察血压变化，及时准确反映大动脉实际压力，一般较无创动脉血压高 5～20mmHg。

2. 中心静脉压(central venous pressure, CVP)和肺毛细血管嵌入压(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP) CVP是反映右室舒张期压力的指标，可反映血容量和右心功能。有助于鉴别心功能不全或血容量不足引起的休克，对处理各类休克，决定输液的质和量，以及强心剂或利尿药的使用都有一定的指导意义。正常值为 6～12cmH_2O。PCWP反映左心房平均压，与左心室舒张末期压密切相关。有助于了解左心功能，能估计血容量和监护输液速度，防止肺水肿的发生。

3. 心排血量和每搏输出量 休克时，两者可有不同程度降低，连续监测有助于动态判断容量复苏的临床效果与心功能状态。

(四) 评估实验室检查

1. 血常规 大量失血后数小时，红细胞和血红蛋白显著降低；失水患者可发生血液浓缩、红细胞计数增高、血细胞比容增加；有出血倾向和DIC者，血小板计数可减少。

2. 尿常规和肾功能 尿常规改变无特异性，有肾功能衰竭者尿比重由初期的偏高转为降低进而固定；血尿素氮和肌酐升高；尿/血肌酐比值<15；尿渗透压降低；尿/血渗透压比值<1.5；尿钠排泄量<40mmol/L。

3. 电解质 血钠、氯多偏低，血钾高低不一。

4. 凝血功能 包括血小板计数、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、国际标准化比值、D-D二聚体等。监测这些指标对选择适当的容量复苏方案及液体种类有重要的临床意义。

5. 血乳酸 是无氧代谢的一种可测量的代谢产物，是反映组织缺氧的高度敏感指标之一，血乳酸增高常较其他休克征象早出现。持续动态监测血乳酸和乳酸清除率对休克的早期诊断、判断组织缺氧情况、指导液体复苏以及预后评估具有重要意义。

6. 动脉血气分析 pH值、碱剩余等与组织灌注改变具有相关性，可以了解机体酸碱平衡紊乱的性质并及时纠正。

7. 混合静脉血氧饱和度或上腔静脉血氧饱和度 在氧输送恒定的情况下，可以反映组织对氧的摄取量，动态监测混合静脉血氧饱和度可作为评估低血容量性休克早期复苏效果的指标。

8. 黏膜pH值或二氧化碳分压 可以直接反映组织本身的代谢情况。尤其是选择微循环易损的区域(如消化道黏膜等)进行监测，对临床治疗目标有更强的指导意义。这些部位通常被认为在休克发生时较早受到损伤，而在休克被纠正后，组织灌注较晚得到恢复。

【治疗】

(一) 病因治疗 休克所导致的组织器官损害的程度与容量丢失量和休克持续时间直接相关。如果休克持续存在，组织缺氧不能缓解，休克的病理生理改变将进一步加重。所以，尽快纠正引起容量丢失的病因是治疗低血容量性休克的基本措施。

(二) 液体复苏 在低血容量性休克的液体复苏中，输入液体的种类、数量和速度应根据患者容量丧失的性质、严重程度和临床表现而决定。

1. 液体的种类 所用液体包括晶体液、胶体液。

(1) 晶体液：包括葡萄糖液、生理盐水和林格液，用于中度失血(失血量为1～1.5L)时的早期补充。在一般情况下，输注晶体液后会在血管内外再分布，大部分将迅速分布于血管外间隙。

(2) 胶体液：包括白蛋白液、右旋糖酐液、血浆、羟乙基淀粉液等，可提高血液的胶体渗透压，用于重度失血(失血量大于1.5L)时，能有效维持血容量。

2. 液体的选择 液体复苏时选择晶体液还是胶体液到目前为止仍未达成共识。在全球范围内，临床医师们仍在根据自己的经验以及治疗费用等问题来选择复苏液体的种类。晶体液因其价格低廉及普遍可得，常作为首选，而对于存在毛细血管通透性增高、胶体渗透压低的患者应在晶体液复苏的基础上适当补充胶体液成分。临床上应根据患者个体情况灵活选择复苏液体的种类和量，各种液体合理组合才能维持体内环境稳定。

10

3. 补液量及速度 一般当循环体液丧失小于有效循环总量的10%时，不需要临床干预；当超过15%时，常需要液体复苏。输入液体的容量比成分更重要，一般开始时用右旋糖酐和晶体液，输入量按 25～50ml/kg 计算，输液速度为500ml/h，最初1～2小时内输液750～1000ml，12小时内输液2000ml左右，成人全日总量约3000ml。但对心功能不全的患者则应减慢滴速并酌减输液量。而对有脱水、肠梗阻或中毒性肠麻痹以及化脓性腹膜炎等患者，补液量应适当加大。输液速度应先快后慢，用量宜先多后少，力争在数小时内改善微循环。尽早达到早期目标指导治疗：在6小时内，使中心静脉压达到 8～12cmH_2O；平均动脉压≥65mmHg；尿量≥0.5ml/(kg·h)；中心静脉或混合静脉血氧饱和度≥0.70。

4. 容量负荷试验 目的是为了分析与判断液体复苏时的补液量和心功能状态，以达到既可以快速纠正液体缺失，又尽量减少容量过度引起的心功能不全。当怀疑存在血容量不足时，可给患者在短时间(5分钟)内输入5%血容量的血液或生理盐水250ml，如CVP升高3～5cmH_2O而

血压不升，表示有心功能损害；如CVP不升而血压上升，表示有低血容量存在，还需继续补液。

5. 延迟液体复苏（或称限制性液体复苏）　以往对于失血性休克的液体复苏，强调立即充分扩容及早期输注胶体液和全血，尽可能将血压恢复到正常水平。但近年来，大量动物实验和临床研究结果证实，在活动性出血控制以前，即刻大量的液体复苏可能严重扰乱机体的内环境，加重酸中毒，使已经形成的凝血块脱落，出血量增加，致使复苏早期的死亡率增高。故目前提出了延迟液体复苏或称限制性液体复苏的概念，即在机体处于有活动性出血的创伤失血性休克时，通过控制液体输注的速度使机体血压维持于较低水平，直到彻底止血。其目的是寻求一个既可通过液体复苏适当地恢复组织器官的血流灌注，又不至于过多地扰乱机体的代偿机制和内环境的复苏平衡点，即对失血性休克，特别是有活动性出血的休克患者，不主张快速给予大量液体进行复苏，而主张在彻底止血前，应给予少量的平衡盐液维持机体基本需要，在手术彻底止血后再进行大量液体复苏。但是限制性液体复苏的血压范围和持续时间，目前尚无明确的定论。

（三）输血治疗　输血及输注血制品在低血容量性休克的治疗中应用广泛。失血性休克时，丧失的主要是血液，在补充血液、容量时，除了补充血细胞外，也要补充凝血因子。但是输血可能带来一些不良反应，如血源传播疾病、免疫抑制、红细胞脆性增加、残存白细胞分泌促炎性和细胞毒性介质等。

（四）血管活性药物　休克时微循环的改变主要是血管痉挛，早期与毛细血管前微血管痉挛有关；后期与小静脉痉挛有关。因此休克时要纠正低血压和改善营养血管的灌注，必须合理使用血管扩张剂和血管收缩剂。这些药物有进一步加重器官灌注不足和缺氧的风险，低血容量性休克患者一般不常规使用。临床仅用于充分液体复苏后仍存在低血压，或者液体复苏尚未开始的严重低血压患者。

1. α受体阻断药　有苄胺唑啉（酚妥拉明）和氯丙嗪，可解除去甲肾上腺素引起的微血管痉挛和微循环阻滞。增加左心室收缩力。①苄胺唑啉作用快，持续时间短，剂量为0.1～0.5mg/kg，加入100ml葡萄糖液中静脉滴注。②氯丙嗪具有中枢神经安定和降温作用，能降低组织耗氧量，解除血管痉挛，剂量为0.5～1.0mg/kg加入葡萄糖液中静脉滴注。

2. β受体兴奋剂　常用的有多巴胺、多巴酚丁胺（兼有兴奋α受体作用）、异丙肾上腺素。①小剂量多巴胺[2～5μg/(kg·min)]对外周血管有收缩作用，但对内脏血管（肝、肾、肠系膜、冠状动脉）有扩张作用；大剂量多巴胺[>20μg/(kg·min)]则兴奋α受体，使血管收缩。②多巴酚丁胺对心脏正性肌力作用较多巴胺强，能增加心排血量，降低PAWP，明显改善心泵功能。小剂量有轻度缩血管效应，较大剂量有缩血管和扩血管的双重效应。常用剂量为2.5～10μg/(kg·min)。③异丙肾上腺素有较强的增强心肌收缩和加快心率的作用，增加心肌耗氧量，易发心律失常。常用剂量为1～4μg/min，可加大至10μg/min。

3. α受体兴奋剂　常用的有去甲肾上腺素和间羟胺，两者也有一定β受体兴奋作用。①去甲肾上腺素剂量：0.5～2mg肌注，常与苄胺唑啉合用，后者浓度需高于去甲肾上腺素2倍以上。②间羟胺剂量：2～10mg肌注，或0.5～5mg静注，继用3～20mg静滴。作用较去甲肾上腺素缓和而持久。

4. 抗胆碱能药　有阿托品、东莨菪碱、山莨菪碱，能解除血管痉挛（直接作用和通过阻滞α受体）。①阿托品剂量：0.03～0.05mg/kg；②东莨菪碱剂量：0.01～0.03mg/kg；③山莨菪碱剂量：0.3～0.5mg/kg，静脉注射，每10～30分钟一次，病情好转后延长给药时间，如连续用药5～10次无效，可换其他药物。

（五）纠正酸中毒　代谢性酸中毒的处理应以病因治疗、液体复苏治疗为基础，在组织灌注恢复过程中，酸中毒状态可以逐步纠正，过度的血液碱化使氧离曲线左移，不利于组织供氧。不建议在动脉血pH≥7.15时对低灌流引起的乳酸酸中毒使用碳酸氢钠。

（六）肾上腺皮质激素　对低血容量性休克患者，皮质激素可用于输液治疗无效的难治性失血性休克患者。有利于维持正常细胞结构和溶酶体的完整，扩张血管，增强心肌收缩和改善代谢等作用，一般采用中等剂量氢化可的松100～200mg/d。

【预后评估】

充分液体复苏后，患者仰卧时应见到在胸锁乳突肌前缘的颈静脉呈充盈状态；皮肤颜色转粉红，弹性正常；指甲床毛细血管充盈时间缩短，苍白试验转为阴性；每小时尿量可达30～100ml/h；患者应该神志清楚，对外界环境反应恢复正常。在机体应激反应和药物作用下，上述临床表现往往不能真实反映休克时组织灌注的有效改善。即使达到上述指标后，仍然存在组织低灌注，最终导致病死率增高。目前，临床上可以通过血乳酸、碱剩余、胃肠道黏膜内pH和胃肠道黏膜内二氧化碳分压对低血容量性休克的预后进行评估。

（一）血乳酸　血乳酸的水平、持续高水平时间与低血容量性休克的预后密切相关。血乳酸持续高水平（>4mmol/L）预示患者预后不佳。复苏的第一个24小时血乳酸恢复正常（≤2mmol/L）极为关键，这些患者在病因消除后的生存率明显增加。

（二）碱剩余　可反映全身组织酸中毒的程度，轻度：－5～－2mmol/L；中度：－15～－5mmol/L；重度：<－15mmol/L。碱剩余加重与进行性出血有关，数值越低，MODS发生率、病死率越高，住院时间越长。

（三）胃肠道黏膜内 pH（pHi）和胃肠道黏膜内 CO_2 分压（$PgCO_2$）　pHi 反映内脏或局部组织的血流灌注，对休克具有早期预警作用，与低血容量性休克患者的预后相关。$PgCO_2$ 比 pHi 更可靠。当胃黏膜缺血时，$PgCO_2 > PaCO_2$，$P(g\text{-}a)CO_2$ 大小与缺血程度有关。$PgCO_2$ 正常值 < 6.5kPa，$P(g\text{-}a)CO_2$ 正常值 < 1.5kPa，$PgCO_2$ 或 $P(g\text{-}a)CO_2$ 值越大，表示缺血越严重。pHi > 7.30 为复苏终点，达到这一终点的时间 < 24 小时，能更早、更精确地预测患者死亡和 MODS 的发生。

参考文献

1. 杨涵铭，曹同瓦. 急诊医学. 第 3 版. 上海，复旦大学出版社，2008.

2. Nunez TC，Cotton BA. Transfusion therapy in hemorrhagic shock. Curr Opin Crit Care，2009，15(6)：536-541.

3. Sakka SG. Resuscitation of hemorrhagic shock with normal saline versus lactated Ringer's：effects on oxygenation，extravascular lung water，and hemodynamics. Crit Care，2009，13(2)：128.

4. Spinella PC，Holcomb JB. Resuscitation and transfusion principles for traumatic hemorrhagic shock. Blood Rev，2009，23(6)：231-240.

5. Angele MK，Schneider CP，Chaudry IH. Bench-to-bedside review：latest results in hemorrhagic shock. Crit Care，2008，12(4)：218.

6. Hußmann B，Lefering R，Taeger G，et al. Influence of prehospital fluid resuscitation on patients with multiple injuries in hemorrhagic shock in patients from the DGU trauma registry. J Emerg Trauma Shock，2011，4(4)：465-471.

第五节　过敏性休克

叶若兰

过敏性休克（anaphylactic shock）是机体发生过敏反应而产生的休克，常发病急，患者可出现荨麻疹、喘息和循环衰竭等危及生命的症状。药物、造影剂、食物、蜂叮是主要原因。

【发病机制】

过敏性休克的发生包括 4 个步骤：过敏反应的触发、细胞释放化学介质、化学介质发挥作用和全身过敏反应（详见临床表现）。

（一）过敏反应的触发　过敏反应的触发可以产生由 IgE 介导的过敏反应或由非免疫球蛋白介导的过敏样反应。

1. IgE 介导的过敏反应　在 IgE 介导的过敏反应中，绝大部分由 IgE 介导，少数由 IgG 介导。能产生特异性 IgE 抗体的物质有半抗原和全抗原两类。半抗原分子量低，不能单独刺激产生抗体，必须与较大的载体分子结合才可以有 IgE 产生，此后它不再需要载体分子而能单独产生继发性免疫反应。常见的半抗原有青霉素等抗生素、维生素、类固醇等。全抗原多为蛋白质，如药物中的胰岛素、ACTH，食物中的牛奶、鱼、坚果等。特异性抗体与组织中的肥大细胞和血中的嗜碱性粒细胞上的糖蛋白受体结合，使机体处于致敏状态，当上述抗原再次进入时，抗原与抗体结合，导致上述两种细胞脱颗粒，触发过敏反应。

2. 过敏样反应　是非免疫介导的，主要有以下途径：

（1）补体系统激活：外来物质通过经典途径或交替途径激活补体系统，导致 C_{3a}、C_{4a}、C_{5a} 形成，可直接刺激肥大细胞和嗜碱性粒细胞而造成细胞脱颗粒并释放组胺等化学介质，导致血管壁通透性增高，中性粒细胞趋化，平滑肌收缩等过敏反应。

（2）凝血/纤溶系统激活：外来物质通过激活凝血因子Ⅻ，产生凝血酶，进而激活纤溶系统产生纤溶酶，再激活激肽系统，产生的缓激肽能使血管扩张，血管壁通透性增加。

（3）化学介质直接释放：外来物质作用于细胞直接引起化学介质药理性释放。如造影剂可直接刺激细胞释放组胺。

（4）特发性过敏样反应：常见于过敏体质的人，常在运动或劳累后出现，机制不明。

（二）细胞释放化学介质　过敏反应的严重程度与血浆组胺浓度相平行。肥大细胞和嗜碱性粒细胞为产生过敏反应的关键细胞，它们被触发后产生两类化学介质：即已合成的原发介质和新合成的继发介质。

1. 已合成的原发介质　由 IgE 介导，肥大细胞和嗜碱性粒细胞通过脱颗粒，释放出介质，包括血管活性胺、趋化介质、酶类和蛋白多糖等。其中最主要的是组胺，通过与其受体结合发挥作用，使平滑肌收缩，引起哮喘、腹痛、腹泻，毛细血管通透性增加，致使血压下降，严重者出现休克。

2. 新合成的继发性介质　当抗原与细胞膜上抗体结合后，开启细胞膜上的钙通道，使细胞外的钙离子流入肥大细胞，释放出一系列继发性介质。

（三）化学介质发挥作用　肥大细胞和嗜碱性粒细胞按其作用可分为三类：

1. 炎性活化因子　包括组胺、血小板活化因子、前列腺素 E_2、缓激肽和一氧化氮等。

2. 致痉挛因子　包括组胺，前列腺素 F_2，白三烯 C_4、D_4、E_4 等。它们能使非血管平滑肌包括支气管平滑肌和小肠平滑肌发生痉挛，并促使黏膜水肿和分泌黏液。气道阻塞是过敏性休克的一个重要表现。

3. 趋化因子　包括中性粒细胞趋化因子、嗜酸性粒细胞趋化因子-A 和白三烯 B_4 等。前两者能分别吸引中性粒细胞和嗜酸性粒细胞在局部聚集，后者能吸引各类白细胞，并对巨噬细胞有趋化和化学刺激作用。这些聚集的细胞又可以进一步释放化学介质，恶性循环。

【临床表现】

临床上将5分钟内发病的称为急性型，5分钟以上发病的称为延缓型。人发生过敏反应有许多症状，其中喉头水肿和过敏性休克可导致死亡。

（一）早期症状 患者有焦虑不安、轻度头痛和感觉异常，可出现血管性水肿。

（二）皮肤症状 出现皮疹、荨麻疹，伴瘙痒感，皮温下降、伴冷汗。

（三）呼吸道症状 发生腭垂和喉头水肿，支气管痉挛，患者有胸闷、窒息感。

（四）消化道症状 有恶心、呕吐、腹痛、腹泻。

（五）泌尿生殖道症状 平滑肌收缩导致尿失禁，女性可有阴道流血。

（六）中枢神经症状 抽搐、意识不清、昏迷。

（七）心血管症状 最常见，常导致低血压伴循环衰竭，即过敏性休克。

【预后】

据统计50%过敏性休克发生于5分钟之内，40%发生于20分钟之内，10%发生于30分钟之内，发生越早，症状越重。症状的严重程度与过敏原进入的途径和发作速度有关，非经口途径进入的过敏原，常会带来严重后果，50%死于过敏的患者在第1小时内死亡，其中25%死于过敏性休克，75%死于支气管痉挛和水肿所致的窒息。

【治疗】

休克常突然发生，应就地抢救，不宜搬动及转移。要阻止可疑过敏原继续进入患者体内。

（一）保持气道通畅和供氧 当患者有明显喉头水肿、支气管痉挛、呼吸困难时，应立即开放气道，包括气管插管、气管切开、机械通气等，同时给予监护生命体征。

（二）激素治疗 对于过敏性休克患者，肾上腺素的α-肾上腺能作用可增加外周血管阻力，增加冠状动脉灌流，使血压回升，并减少血管性水肿和荨麻疹；其β_1-肾上腺能作用可增强心肌正性肌力作用；其β_2-肾上腺能作用能刺激支气管扩张；肾上腺素通过与β肾上腺能受体的结合，增加细胞内cAMP水平，抑制肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放化学介质。

（三）补充血容量 严重过敏性休克的血容量丧失可达循环血量的50%。现临床上多用胶体液扩容，一般以10～20ml/kg快速补给。

（四）抗过敏药物

1. 抗组胺药物 一旦发生过敏反应，应用抗组胺药物不能有效阻止细胞释放化学介质，临床上只能作为辅助治疗。

2. 糖皮质激素 能减少毛细血管通透性，稳定细胞膜，减少细胞脱颗粒和化学介质释放，增加组织对β-肾上腺能激动剂的反应性。常用氢化可的松500～800mg/d。

（五）其他治疗 其他药物有升压药，如去甲肾上腺素、多巴胺、间羟胺等。

参考文献

1. Goldman L, Schafer A. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012.

2. 刘大为. 实用重症医学. 北京，人民卫生出版社，2010，401-434.

第六节 神经源性休克

叶若兰

神经源性休克（neurogenic shock）是指调节循环功能的自主神经本身受到刺激或破坏所引起的低血压状态。神经源性休克是体内血容量的异常分布，并不伴有任何血容量的丧失，主要是全身血管运动张力丧失所致，使某些周围血管容量增加，导致组织"淤滞性缺血、缺氧"。根据病程可分为两大类：急性反射性循环障碍和慢性麻痹性循环障碍。

【发病机制】

神经源性休克的发病机制还未完全清楚，可能与自主神经系统的改变有关。自主神经系统分为交感神经系统和副交感神经系统，两个系统在大脑皮质和丘脑下部支配下，相互拮抗、相互协调而进行活动。自主神经系统可分为中枢部分和周围部分，均可发生神经源性休克。

【临床表现】

（一）急性反射性循环障碍 这类循环障碍临床上最为常见，病因不明，常反复发作，可致急性意识障碍，预后较好。

1. 刺激颈动脉窦 因颈动脉窦压力感受器被刺激，反射性引起心率变慢，血压下降，导致晕厥发作。

2. 周围血管扩张 常因情绪变化、疼痛、外界不良的图像、声音、气味等刺激，使肌肉和皮肤的血管扩张，血管缓激肽释放与血管扩张。患者突然出现面色苍白、心动过缓、脉搏微弱、血压测不到而晕倒。

3. 排尿性晕厥 因为充盈的膀胱先压迫大静脉使回心血量减少，心排血量处于较低水平，膀胱排空后静脉进一步扩张，使有效循环血容量减少所致。多见于成年男性站立排尿时。

4. 咳嗽性 咳嗽引起胸腔压力增高（可达200～300mmHg）。严重影响静脉回流和心排血量；另外，大动脉压力受体可能因刺激而反射性引起周围血管扩张。多见于老年人，剧烈而持久的咳嗽后突然出现头晕、血压下降、意识模糊、昏倒或抽搐。

5. 其他反射性改变　深呼吸、压迫眼球、乙状镜检查等都可能引起反射性心率减慢、血压下降甚至休克。

（二）慢性麻痹性循环障碍　调节血管的神经包括传入、中枢和传出三个部分，其中任何一个环节受损，均可造成长期的循环麻痹性低血压或休克状态。

1. 颅内疾病　多为交感神经传出通路受损引起的神经调节障碍。常见于颅内肿瘤、颅脑外伤、脑积水、Wernicke脑病等。

2. 脊髓病变　因交感神经的下行兴奋传导被阻断，而发生的神经源性休克，甚至意识障碍。常见原因有：横贯性脊髓炎、脊髓空洞症、脊髓损伤、脊髓肿瘤等。

3. 周围神经病变

（1）急性周围神经病变，多为轴索型或伴轴索损害的脱髓鞘型。如吉兰-巴雷综合征（Guillain-Barre syndrome），常进展迅速，但大部分可恢复。

（2）慢性周围神经病变主要因交感神经节及其末梢受损害引起。常见有糖尿病、卟啉病、癌性神经病、尿毒症性神经病、全身性淀粉样变性等。

4. 老年人低血压　主要因为自主神经中枢，特别是脑干中枢受累所致。约有半数老年人在直立时发生血压下降。

5. 药物与低血压　许多药物可破坏循环反射功能而引起低血压，甚至发生休克。常见的有：氯丙嗪、安宁、巴比妥类、降压药、抗抑郁剂等。

6. 原发性位置性低血压　多见于男性，中年起病，当从卧位改变为直立位时，血压明显下降，并出现脑缺血症状，称为直立性低血压或位置性低血压，亦称 Shy-Drager 综合征，常伴有其他自主神经系统功能紊乱，如无汗、阳痿、括约肌控制不良等。症状缓慢发展，可达数年至数十年。分为两型：一型主要累及自主神经系统，损害表现为小脑损害；另一型除了自主神经损害外，还伴有帕金森症候群，病因不明，病理可见皮质延髓束、皮质脊髓束、锥体外系的严重变性。交感神经反射功能丧失，无法维持血压，并继发脑的血液供应障碍。

【治疗原则】

应根据不同的发病机制和临床表现进行相应的处理。

1. 病因治疗　积极查找病因，针对病因进行治疗。

2. 镇静　对于精神紧张的患者要保持安静和情绪稳定，必要时给予地西泮、多塞平、苯巴比妥等药物。

3. 营养神经　可给予神经系统营养药物，如：谷氨酸、γ-氨酪酸、能量合剂、维生素及胞磷胆碱和脑活素等。

4. 物理治疗　其机制可能在于改变细胞膜的渗透性，影响细胞蛋白及乙酰胆碱的合成。可用钙或谷氨酸导入。

5. 血管活性药物的应用　当患者出现持续低血压不能纠正，为保证重要器官的血液灌注，可以适当应用血管活性药物，常用的有：多巴胺、间羟胺、去甲肾上腺素等。

参考文献

1. Goldman L, Schafer A. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012.

2. 刘大为. 实用重症医学. 北京，人民卫生出版社，2010.

10

第三章　多器官功能衰竭综合征

祝禾辰　沈蕾　汪伟

【定义】

多器官功能衰竭综合征（multiple organ dysfunction syndrome, MODS）是严重创伤、感染和病理产科等原发病发生24小时后，同时或序贯发生两个或两个以上脏器功能障碍以致衰竭的临床综合征。在重症监护室（ICU）中MODS的发病率可达15%，并成为最主要的死因。

1973年Tilney首次提出序贯性衰竭的概念。1975年Bone提出多系统器官衰竭（multiple system organ failure, MSOF）的概念，1977年Eiseman将其正式命名为多器官衰竭（multiple organ failure, MOF）。在此后的十几年间，MSOF或MOF的命名被普遍承认和接受。1991年美国胸科医师学会（ACCP）和危重病学会（SCCM）提出全身炎症反应综合征（systemic inflammatory response syndrome, SIRS）和脓毒症（sepsis）这样一些新的概念，SIRS是指以全身高代谢状态、高动力循环状态和过度炎症反应为特征的

病理生理过程及其临床表象，其诱因为感染和非感染因素造成的严重打击。脓毒症是指由感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS)，证实有细菌存在或有高度可疑感染灶。同时倡议将MOF更名为多器官功能衰竭综合征(MODS)。其目的是更准确地反映该综合征的进行性和可逆性特点，以指导早期诊断和防治。1995年全国危重病急救医学会议决定将MOF更名为MODS。目前国际和国内学术界正逐步接受MODS这一命名。

【病因】

(一) 严重创伤　大面积烧伤、大手术和严重外伤往往容易引起MODS。

(二) 严重感染　这是MODS的最主要原因之一，而MODS则是未能控制的感染的最致命表现。常见的有肺部感染、腹腔感染、泌尿系感染和败血症等。感染导致的脓毒症已成为诱发MODS的重要原因。

(三) 诊疗措施失当　长时间高浓度吸氧造成氧中毒，血液透析和超滤吸附时造成不均衡综合征，抗休克时过多使用血管收缩药，输液输血过多使心肺负荷过大，都可能导致MODS。

(四) 心搏呼吸骤停　重要脏器缺血缺氧复苏后出现缺血再灌注损伤，引起MODS。

(五) 休克　特别是创伤后出血性休克和感染性休克，常因组织缺血缺氧而导致MODS。

(六) 中毒　急性中毒时毒物常可直接或间接损伤机体组织器官，从而引起MODS。

研究表明，发生MODS的主要危险因素有：复苏不充分或延迟复苏，持续存在感染或炎症病灶，基础脏器功能障碍，年龄≥55岁，嗜酒，大量反复输血，创伤严重评分(ISS)≥25，营养不良，肠道缺血性损伤和手术意外等。

【发病机制】

MODS的发病机制尚未完全阐明。目前较全面和被广泛接受的是“双相预激”和“炎症失控”假说，认为两次打击所致的失控的炎症反应可能是MODS最重要的病理学基础和根本成因。正常炎症反应是机体防御系统的一部分，为机体修复和生存所必需。严重创伤和感染的刺激可以触发初期的炎症反应。细菌内毒素、外毒素和病毒等均能诱导细胞因子的产生。机体产生的多种细胞因子和炎症介质形成瀑布效应，可使炎症反应扩大甚至失去控制，最终导致以细胞自身破坏为特征的全身炎症反应(即SIRS)。当炎症反应发展到代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome，CARS)，抗炎因子释放过多造成免疫抑制。全身炎症反应一旦失控，可以导致低血压与氧利用障碍，心肌抑制，内皮细胞炎症和血管通透性增加，血液高凝及血栓形成，持续高代谢和蛋白营养不良等，从而发展到MODS。

缺血再灌注损伤假说认为损伤导致休克和复苏引起的重要器官微循环缺血和再灌注过程，是MODS发展的基本环节。肠源性损伤假说认为多种应激因素打击使机体肠黏膜屏障被破坏，从而引起肠道细菌易位和内毒素血症，进而可能诱发脓毒症和MODS。基因诱导假说认为基因多态性是决定人体对应激打击易感性与耐受性、临床表型多样性及药物治疗反应差异性的重要因素，这可能为脓毒症和MODS易感人群的早期识别、预后分析和基因治疗提供新的理论依据。

【临床表现】

MODS多由严重创伤、感染和中毒等的应激状态引起，老年患者和原有脏器功能损害者更易发生。

MODS的起病大多比较隐匿，有的在原发病后2～3天就出现，大部分在1周左右发生，也有的到3周后才出现；但起病后病情进展往往很迅速。MODS脏器功能受损或衰竭的发生并无固定顺序，往往因病因不同而各异。多数是从一个器官开始，再累及其他器官；肺经常是最早受累的器官。同时发生几个脏器功能损害者较序贯发生者预后更差。MODS的病程平均为30天左右，与累及脏器的数目和严重程度有关。

MODS的病理学改变缺乏特异性，主要为广泛炎症反应。

MODS的临床特征是在SIRS的临床表现基础上出现各脏器功能障碍的表现：①循环系统：低血压、休克、心律失常和心功能不全等。②呼吸系统：急性肺损伤(ALI)或急性呼吸窘迫综合征(ARDS)，表现为进行性呼吸困难和低氧血症等。③肾脏：急性肾功能衰竭，可为少尿型或多尿型；前者出现少尿或无尿、尿钠升高、血肌酐和尿素氮升高等。④肝脏：出现黄疸，血清胆红素、ALT、AKP和LDH升高等。⑤胃肠道：胃肠胀气、应激性溃疡甚至消化道出血。⑥血液系统：红细胞、白细胞和血小板计数下降，凝血功能异常甚至弥散性血管内凝血(DIC)。⑦中枢神经系统：出现不同程度的神志和精神改变、抽搐甚至昏迷。

【诊断】

首先讨论一下SIRS的诊断标准，根据1991年美国ACCP/SCCM会议的定义，以下4项临床指标中出现2项或2项以上者称为SIRS：①体温>38℃或<36℃；②心率>90次/分；③呼吸>20次/分或$PaCO_2$<32mmHg；④WBC>12.0×10^9/L或<4.0×10^9/L或未成熟的WBC>10%。

1996年Bone提出，典型的SIRS按其发生发展可分为五期，表现为一个进行性过程。①第一期：局部反应期——炎症因子的释放仅限于局部。②第二期：全身炎症反应始动期——少量炎症因子开始在血中出现。③第三期：SIRS

期——大量促炎因子在血中出现，全身炎症反应达到高峰。④第四期：CARS期——抗炎因子释放过多，免疫功能广泛抑制。⑤第五期：免疫不协调期——MODS发展到晚期阶段。

在SIRS期，炎症反应占优势，促炎＞抗炎；在CARS期，抗炎反应占优势，抗炎＞促炎。两者均反映了炎症反应失控，这是导致MODS的重要原因。但从SIRS状态过渡到临床确定的MODS，尚无明确的早期分界线。SIRS的发展是进行性的，而且是可逆的。SIRS发展到晚期严重阶段，就成为MODS。对SIRS的早期诊治有助于防止患者出现MODS。

MODS的诊断，主要根据以下几点综合分析：①有引起MODS的病因；②有MODS的临床表现；③有相关的辅助检查结果支持；④对治疗措施的反应。

至今，国内外尚无一致公认的MODS诊断标准。目前使用较多的是Marshall的MODS分级诊断标准（表10-3-1）和1995年全国危重病急救医学学术会议讨论通过的诊断和评分标准。

表10-3-1　Marshall的MODS分级诊断标准

受累脏器	评分				
	0	1	2	3	4
呼吸系统（PaO_2/FiO_2比率）[a]	＞300	226～300	151～225	76～150	≤75
肾脏（血肌酐，μmol/L）[b]	≤100	101～200	201～350	351～500	＞500
肝脏（总胆红素，μmol/L）	≤20	21～60	61～120	121～240	＞240
心脏（压力调整后心率，PAR）[c]	≤10.0	10.1～15.0	15.1～20.0	20.1～30.0	＞30.0
凝血功能（血小板计数，$\times10^9$/L）	＞120	81～120	51～80	21～50	≤20
神经系统（Glasgow评分）[d]	15	13～14	10～12	7～9	≤6

注：[a]计算PaO_2/FiO_2不考虑是否使用机械通气及机械通气的方式，也不考虑是否应用呼气末正压（Peep）及Peep的大小；[b]计算血肌酐时，不考虑是否接受透析治疗；[c]PAR＝心率×右心房压（或中心静脉压）/平均动脉压；[d]GCS对于接受镇静剂或肌松剂的患者，可假定其神经功能正常，除非有意识障碍的证据

MODS是严重创伤、感染和病理产科等原发病发生24小时后，同时或序贯发生两个或两个以上脏器功能障碍以致衰竭的临床综合征。患者在发生MODS以前，大多脏器功能良好，发生后若治愈存活，脏器功能大多可以恢复正常。一些慢性疾病终末期出现的多脏器功能衰竭，一些在病因学上互不相关的疾病，同时发生脏器功能衰竭，虽也涉及多个脏器，但不属于MODS的范畴。

每个MODS患者都有多个脏器受累，但受累脏器的病情严重程度不可能完全一致。有的脏器可能仅是功能受损，有的脏器是衰竭早期，有的脏器是衰竭期。为了清楚表示病情的严重程度，国内的标准按评分计算，功能受损期定为1分，衰竭早期定为2分，衰竭期定为3分。若两个或两个以上脏器，每个脏器功能评分都是1分，可评定为MODS若干脏器功能受损期。若两个或两个以上脏器，每个脏器评分都是2分，其他脏器都是1分，可评定为MODS若干脏器衰竭早期伴若干脏器功能受损期。若两个或两个以上脏器，每个脏器评分都是3分，其他脏器有的是2分，有的是1分，可评定为MODS若干脏器衰竭期伴若干脏器衰竭早期及若干脏器功能受损期。

【防治原则】

（一）预防是最好的治疗　在疾病诊治的全过程，应该充分估计病情发展，加强临床观察和监测，对有全身损害因素者要考虑到SIRS和MODS的可能性，积极预防，及时诊断和处理。对原发疾病和创伤应该尽早诊治，防止出现MODS。手术患者应注意预防外科并发症。在炎症反应活动期避免手术等"二次打击"。对已发生MODS的患者，应采取一切措施，使功能障碍的脏器免于衰竭，使受累脏器数目不再增加。

（二）救治患者必须有整体观点　患者是一个整体，正常情况下各脏器功能之间是协调一致、处于平衡状态的。一个或多个脏器受损，这种平衡就被破坏，而且几乎所有治疗措施都会影响这种平衡。因此在进行脏器功能支持和调控中，应注意尽可能维护各脏器功能的平衡。在治疗上必须兼顾脏器功能支持、维持内环境稳定和控制原发病等各方面。

（三）重视病因治疗　病因治疗是预防和治疗MODS取得良好效果的前提。如防治感染对防治MODS特别重要。另外，严重创伤、休克、失血和缺氧等都可引起强烈的应激反应。控制应激原的治疗，如镇静、镇痛和控制体温等，也是防治MODS的重要方面。同时还须注意防止医源性疾病。

（四）防止过度的免疫-炎症反应　要将免疫-炎症反应调节在适当程度是相当困难的。许多针对内毒素、炎症介质和效应细胞的治疗方法已进行了随机双盲临床试验，但至今未取得预期疗效。几种内毒素的单克隆抗体未见明显效果，TNF单克隆抗体与PAF拮抗剂未见有益，IL-1受体拮抗剂和TNF受体拮抗剂没有降低死亡率。有些学者

10

认为，这些措施只是针对疾病发展过程中的某些病理生理变化，而不同病因引起的炎症介质的变化并不相同，且这些病理生理变化只是整个错综复杂的神经内分泌免疫反应网络的一部分，因而难以达到预期目的。

（五）临床监测　有效的临床监测是MODS防治的重要方面之一，有利于SIRS和MODS的早期发现和及时处理。这包括对各系统有创和无创的监测措施。例如，循环系统主要为心电图（ECG）、动脉血压（ABP）、中心静脉压（CVP）、肺动脉压（PAP）、肺动脉楔压（PAWP）和心脏指数（CI）等。呼吸系统主要为脉搏氧饱和度（SpO_2）、动脉血气（ABG）、氧供和氧耗量以及呼吸力学监测等。肝肾功能和凝血功能等监测也同样重要。近年来应用于临床的一些监测方法均有助于MODS的防治，这些包括改进的热稀释导管测定右心室舒张末容积、血乳酸水平测定、混合静脉血氧饱和度（SvO_2）、中心静脉血氧饱和度（$ScvO_2$）、组织氧饱和度（StO_2）、连续心排血量和动脉血气测定等。目前新的临床监测信息系统中，可对多个监测指标进行综合分析，提供预警，有利于及早发现和识别SIRS、脓毒症和MODS。

（六）及早进行脏器功能支持

1. 呼吸　ALI/ARDS常为MODS中较早出现的临床表现且治疗比较困难，应早期进行呼吸支持。机械通气仍是目前的主要方法，可用有创或无创方式。机械通气时应避免采用大潮气量，目前推荐使用小潮气量（6ml/kg）的保护性机械通气，气道压力＜30cmH₂O。小潮气量的保护性通气可显著降低患者死亡率，还可缩短呼吸机的使用时间，恢复患者的自主呼吸。对ARDS患者应加用一定水平的呼气末正压（PEEP），避免长时间维持较高的吸入氧浓度，但须注意PEEP对心血管等系统的影响。患者可以保持一定程度的自主呼吸，但应以压力支持等方法减少其呼吸作功。机械通气患者需要适当但非过度的镇静，后者可以加剧循环不稳，延长人工通气，并增加医院获得性肺炎的危险。镇静剂量调节应基于客观的评估方法。每日中断镇静可缩短机械通气和加强治疗的时间。神经肌接头阻断药应避免使用，因为存在长期神经肌肉功能障碍的危险。

10

体外膜肺氧合（extracorporeal membrane oxygenation，ECMO）是将体内的静脉血引出体外，经过特殊材质人工心肺旁路氧合后注入患者动脉或静脉系统，起到部分心肺替代作用，维持人体脏器组织氧合血供。ECMO适用于各种原因引起的心搏呼吸骤停、急性严重心功能衰竭、急性严重呼吸功能衰竭以及各种严重威胁呼吸循环功能的疾患、酸碱电解质重度失衡、重症哮喘、溺水、冻伤、外伤、感染等。ECMO的临床应用还需要进一步的深入研究。

2. 循环　早期目标导向治疗（early goal directed therapy，EGDT）作为脓毒症的早期基础治疗可以降低其病死率，要求在6小时内达到以下治疗目标：①CVP 8～12mmHg；②MAP＞65mmHg；③尿量＞0.5ml/(kg·h)；④SvO_2≥70%。EGDT的治疗理念还逐渐被应用到其他类似的临床状态。

EGDT要求在治疗中首先要有充足的有效血容量和适当的血红蛋白浓度，保持适当的前负荷和动脉压。在补足血容量和纠正酸中毒的基础上血压仍不理想可选用血管收缩药如多巴胺等。出现低排高阻情况的应合理选用正性肌力药物和（或）降低后负荷药物以提高心排血量。前者包括强心苷类（如毛花苷C）和非强心苷类药物（如磷酸二酯酶抑制剂米力农），后者如硝普钠等。其次，在维持一定血压基础上，要保证重要脏器如肾脏、脑等的有效灌注，临床上每小时尿量的变化可以比较敏感地表现肾脏灌注情况。加强心肌保护，增加冠状动脉血供，降低心肌氧耗。必要时使用小剂量硝酸甘油和（或）选择性β_1受体阻断药。对心律失常应及时予以控制。如进行机械通气则须考虑到其对循环功能的不利影响，及时调整通气模式和参数。要特别注意的是，应尽量改善氧供和氧耗的关系，尤其是对于高代谢和高动力状态的患者。不仅要在总体上充分保证氧供并减少氧耗，而且要有效改善患者的微循环，改善组织细胞对氧的摄取和利用，最终目标是在组织细胞水平达到氧供和氧耗的平衡，并注意防止氧利用障碍。其措施包括：维持水电解质和酸碱平衡，合理应用血管活性药物，改善血液流变学，改善细胞能量代谢，应用抗氧化剂或自由基清除剂，以支链氨基酸拮抗芳香氨基酸蓄积而合成的伪神经递质等。

3. 肾脏　对肾功能的支持，重点在于预防急性肾功能衰竭。应维持足够的有效血容量和血压，维持和改善肾脏的血流灌注，保证有充足的尿量。注意避免医源性的肾功能损害，慎用有肾毒性的抗生素，避免过量使用缩血管药物，注意渗透性利尿药（如甘露醇）和血浆代用品（如低分子右旋糖酐）对肾脏的影响。患者存在严重挤压伤、缺血肢体恢复灌注和急性溶血等，应注意碱化尿液并维持足够的尿量。小剂量多巴胺[2～4μg/(kg·min)]并不能减少肾脏支持的需求，不能改善结局，故不推荐应用。一旦出现急性肾功能衰竭（少尿型），应限制入液量，调整药物剂量，应用利尿药，必要时进行血液净化治疗。

持续动静脉血液滤过（continuous arteriovenous hemofiltration，CAVH）、持续静脉-静脉血液滤过（CVVH）、持续动静脉血液透析滤过（CAVHD）和持续静脉-静脉血液透析滤过（CVVHD）等施行方便且安全有效，都可酌情采用。研究表明，持续肾脏替代治疗与间断血液净化是等效的，但持续肾脏替代治疗对血流动力学影响更小，可以更方便地管理液体平衡。大剂量的肾脏替代治疗与正常剂量的相比并不能降低患者的死亡率。在MODS的SIRS期，利用血液净化技术能去除一些细胞因子、炎症介质、某些致病因子及代谢产物等，可能有免疫调节作用。

4. 肝脏和凝血功能　保持良好的内脏血流，避免或减轻肝脏缺血缺氧，注意机械通气对内脏血流的不利影响。避免使用有肝毒性的药物。保护胃肠道功能，营养支持应注意肝脏的需要和保护。对肝功能受损者宜选用支链氨基

酸为主的氨基酸制剂，使用脂肪乳剂应考虑所用制剂在肝脏的代谢情况。肝脏与凝血功能密切相关，肝功能损害可引起肝脏合成的凝血因子减少，甚至出现DIC或原发性纤溶。除常规补充维生素K外，必要时应补充凝血因子和血小板等。DIC可为MODS的原因或结果，在高凝期应使用肝素（普通肝素或低分子肝素），到继发性纤溶期使用抗纤溶药。

5. 胃肠道和代谢　改善患者的全身营养状况、维护胃肠道功能并努力维持内环境的稳定，是MODS防治取得良好效果的重要基础。在严重应激状态下，分解代谢占主要地位，提供过多的热量并不能降低分解代谢或增加合成。在代谢亢进或MODS时，高热量或过低的热量供给都会使病情恶化。因此营养和代谢支持的总热卡和配方须合理，建议每天给予蛋白质1.5～2g/kg，碳水化合物4～5g/kg，脂肪0.5～1.0g/kg，热量：氮不超过100(kcal)：1(g)。根据需要适当使用生长激素、谷氨酰胺、精氨酸和纤维素等。

维护胃肠道功能首先要防止胃肠道缺血缺氧；其次，尽早恢复胃肠动力，早期给予肠内营养，恢复肠道内微生态平衡，有利于保持胃肠道结构和功能的完整，对防止肠源性感染至关重要。必要时可经胃、十二指肠或空肠造瘘喂食。

应激性溃疡出血是胃肠道功能衰竭的主要表现之一。其防治除病因治疗外，抑酸仍是目前的主要措施。常用药物有H_2受体阻断药（法莫替丁等）和质子泵抑制剂（奥美拉唑等），同时应给予胃黏膜保护剂如硫糖铝。

危重患者的血糖控制请参见本篇 第五章 第六节“代谢监测”。

【预后】

虽然对MODS的认识不断加深，临床治疗手段有所进步，但其发病率和死亡率并无明显下降，仍维持在较高水平。目前总死亡率在50%以上。衰竭器官的数目越多，病死率越高。两个器官衰竭者病死率为50%～60%，3个为75%～80%，4个或4个以上者病死率几乎接近100%。存在肺衰和肾衰患者、老年患者及原有慢性病基础者病死率更高。

参考文献

1. Goldman L, Ausiellod. Cecil Textbook of Medicine. 23th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2007.

2. Marshall JC, Cook D, Christou NV, et al. Multiple Organ Dysfunction Score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med, 1995, 23(10): 1638-1652.

3. Matsuda N, Hattori Y. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): molecular pathophysiology and gene therapy. J Pharmacol Sci, 2006, 101(3): 189-198.

4. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med, 2008, 36: 296-327.

5. Meisel C, Höflich C, Volk HD. Immune monitoring in SIRS and sepsis based on the PIRO model. Dtsch Med Wochenschr, 2008, 133(45): 2332-2336.

6. Kumar V, Sharma A. Innate immunity in sepsis pathogenesis and its modulation: new immunomodulatory targets revealed. J Chemother, 2008, 20(6): 672-683.

7. Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. Thromb Haemost, 2009, 101(1): 36-47.

8. de Jong HK, van der Poll T, Wiersinga WJ. The systemic pro-inflammatory response in sepsis. J Innate Immun, 2010, 2(5): 422-430.

9. Gustot T. Multiple organ failure in sepsis: prognosis and role of systemic inflammatory response. Curr Opin Crit Care, 2011, 17: 153-159.

第四章　高温与低温综合征

邵建华　方勇

第一节　高温综合征

高温综合征(hyperthemia syndromes)是在高温环境下或由于体液过度丧失或由于散热机制衰竭出现高热，所引发的一系列热损伤疾病。当深部体温>41℃时，体内蛋白酶发生变性，线粒体功能受损，细胞膜稳定性差，氧依赖代谢途径遭破坏，多系统衰竭常伴随存在。依据发病机制和

临床表现常分为三型：①热痉挛（heat cramps）：是由于大量失水和失盐引起的肌肉疼痛性痉挛；②热衰竭（heat exhaustion）：是由于严重脱水和电解质紊乱引起周围循环容量不足而发生虚脱，病情轻而短暂者称为热昏厥（heat syncope）；③热射病（heat stroke）：是因高温引起体温调节中枢功能障碍而出现高热以及严重的生理和生化异常。

【病因】

在高温环境中从事劳动或体育运动，且无相应的防护措施，常易发生高温综合征。下列情况为易发因素：

（一）个体因素　气候适应差、脱水、训练不当、感染发热、肥胖、疲劳、衣着过多、老年。

（二）环境因素　高温天气、湿度高、通风不良。

（三）身体条件　酒精中毒、神经疾患、心血管病、皮肤或汗腺病、糖尿病、甲状腺功能亢进、慢性阻塞性肺病、精神病、低钾血症。

（四）药物　苯丙胺（安非他明）、抗胆碱能药、抗组胺药、抗抑郁药、巴比妥类、抗帕金森药、β肾上腺素能受体阻断药、利尿药、乙醇、吩噻嗪类。

【发病机制】

人体作为一个恒温机体，主要依靠神经内分泌系统来维持体温恒定。正常人体温在(36.5±0.7)℃，保持体温稳定需要取得产热和散热的平衡。下丘脑通过对肌张力、血管张力和汗腺功能的控制而进行调控。常温下散热的主要机制是辐射，其次是传导、对流和蒸发。当外界温度增高并超过皮肤温度时，人体散热仅依靠出汗以及皮肤和肺泡表面的水分蒸发。人体深部组织的热量通过循环血流至皮下组织经扩张的皮肤血管散热。如果机体产热大于散热或散热受阻，则体内就有大量的热蓄积，引起组织、器官功能的损害。

热痉挛的发病机制主要是由于高温环境下依靠大量出汗来散热时，使得水、钠和氯的丢失过量，使肌肉产生疼痛性痉挛。

热衰竭是运动员中最常见的热损伤表现。可以热痉挛为前驱表现，是由于严重脱水和电解质紊乱，以及周围血管扩张、循环血容量不足而发生低血容量性休克。年轻人常发生于对高热、潮湿的环境尚未适应而从事剧烈运动后；老年人主要是由于心血管系统对高温反应不适应及正常代偿机制的损伤。

热射病的发病机制主要是体温调节机制突然破坏，以致散热受阻而表现为中枢神经系统抑制，少汗，体温≥41℃，以及严重的生理和生化异常。

【临床表现】

热痉挛常在高温环境下运动或劳动结束后数小时发病。起病突然，先四肢肌肉受累，阵发性发作，痉挛使横纹肌摸上去有硬结感。当痉挛影响到腹部肌肉时，疼痛类似于急腹症。患者常诉恶心、呕吐和乏力。生命体征一般平稳，皮肤表现为干热或湿凉，依据环境湿度而定。

热衰竭患者感疲乏、倦怠、焦虑、头痛、恶心、呕吐；进一步发展可致循环衰竭，皮肤苍白、湿冷、大量出汗，脉弱而缓慢，血压降低，神志改变或休克样神志不清。进行性疲乏加重须警惕热衰竭的发生。热昏厥是热衰竭中较轻的表现，主要是由于长时间在高温环境下站立，血液流向下肢扩张的血管所致。体温升高可不明显。

热射病以高温、无汗和意识障碍为特征。起病前往往有头痛、眩晕和乏力。患者皮肤干热、潮红、出汗少。脉率明显加快可达160～180次/分，呼吸加速，但血压很少有变化。患者神志不清或惊厥，体温高达40～41℃，严重时患者出现休克，心力衰竭，心律失常，肺水肿，脑水肿，肝、肾衰竭，急性呼吸窘迫综合征（ARDS），消化道出血及DIC。

恶性高温综合征是高代谢肌病综合征，由化学物（如氮琥珀胆碱、普鲁卡因等）或应激引起，表现为体温突然升高，肌肉剧烈收缩，代谢性和呼吸性酸中毒，急性心律失常，通常在诱导麻醉时发生。

某些情况下高温综合征属于职业病范畴，如患者在高温环境下作业，从事生产劳动或体育竞赛等。按其严重程度可分为轻症和重症。轻症主要表现为在高温作业场所劳动一段时间后、出现面色潮红、头痛、头昏、口渴、大量出汗、全身疲乏、心悸、注意力不集中、动作不协调、脉搏快速，体温可升高至38.5℃以上；重症可分为热射病、热痉挛、热衰竭，也可出现混合型。

【实验室检查】

热痉挛常见实验室异常为血钠、血氯降低，尿肌酸增高。热衰竭实验室检查有低钠、低氯表现。

热射病患者实验室检查可发现高钾、高钙、血液浓缩，白细胞增多，血小板减少，肌酐、尿素氮、GPT、LDH、CPK增高，代谢性酸中毒，蛋白尿，EKG示心律失常和心肌损害。

【诊断】

根据易患人群在高温环境下，较长时间剧烈运动或劳动后出现相应的临床表现（肌肉痉挛、体温升高或晕厥、神态改变等）并排除其他疾病方可诊断。热痉挛腹痛时需与急腹症鉴别；热衰竭需与中毒、出血、外伤性休克等鉴别；热射病需与食物中毒、化学中毒、药物中毒等相鉴别。在诊断高温综合征时尚需区分热衰竭或热射病，因两者病因虽相似，但发病机制及治疗却大相径庭。

【治疗】

热痉挛和热衰竭患者应迅速转移到阴凉通风处休息，

饮用凉盐水等饮料以补充盐和水分的丧失。有周围循环衰竭者应静脉补给生理盐水、葡萄糖溶液和氯化钾。一般经治疗数小时内可恢复，但患者往往需休息1～3天才能重返高温下重体力劳动。

热射病患者预后严重，死亡率高，幸存者可能留下永久性脑损伤，故需积极抢救。

1. 物理降温　旨在迅速降低深部体温。脱去患者衣服，吹送凉风并喷以凉水或凉湿床单包裹全身。以冰水浸泡治疗已不再推荐，因发生低血压和寒战的并发症较多。但如经其他方法无法降温时，亦可考虑此方法。但此时需监测深部体温，一旦低于38.5℃时需停止冰水降温，以防体温过低。

2. 药物降温　氯丙嗪有调节体温中枢的功能，扩张血管、松弛肌肉和降低氧耗的作用，25～30mg加入500ml补液中静脉滴注，并同时监测血压。阿司匹林不宜使用，因有抗血小板作用，且对过高体温亦无功效。

3. 对症治疗　昏迷患者容易发生肺部感染和褥疮，须加强护理；提供必需的热量和营养物质以促使患者恢复，保持呼吸道畅通，给予吸氧；积极纠正水、电解质紊乱，维持酸碱平衡；补液速度不宜过快，以免促发心力衰竭，发生心力衰竭予以快速效应的洋地黄制剂；应用升压药纠正休克；甘露醇脱水防治脑水肿。激素对治疗肺水肿、脑水肿等有一定疗效，但剂量过大易继发感染，并针对各种并发症采取相应的治疗措施。

4. 恶性高温综合征　治疗用丹曲林(dantrolene)1～2mg/kg，静注，需要时5～10分钟重复一次，4小时内最大剂量为10mg/kg。

【预防】

出现早期症状，及时撤离高温现场。避免高温下、通风不良处强体力劳动，避免穿不透气的衣服劳动，进食含盐饮料以不断补充水和电解质的丧失。当高温下作业无法避免时，需改善劳动条件，加强防护措施，尽可能大量补充丢失的水分和盐分。有易患倾向者应避免从事高温下工作。

第二节　低温综合征

低温(hypothermia)定义为深部体温<35℃，常分为意外低温即原发性低温和继发性低温。意外低温是寒冷环境引起的体温自发下降至低于35℃而体温调节中枢并未受损。继发性低温是由于下丘脑体温调节中枢功能受损引起的，常存在潜在的疾病或药物作用。本节主要讨论原发性低温。

【病因】

接触寒冷时间过长或温度过低都会引起意外低温。下列因素易引发低温：

（一）个体因素　衣着不当、老年或幼儿、精神障碍、行动不便、极度疲乏、湿衣服。

（二）药物　酒精、麻醉、抗抑郁药、抗甲状腺药物、致低血糖药物、镇静剂、毒品、安定药。

（三）身体条件　酒精中毒、严重烧伤、肿瘤化疗、中枢神经系统损伤、痴呆、脑病、糖尿病并发症、低血糖、肾上腺皮质功能低下、垂体功能低下、营养不良、黏液性水肿、败血症、休克、尿毒症、手术时间过长。

【发病机制】

寒冷刺激体温调节中枢，通过肾上腺素能交感神经使体表血管收缩以保持体温，并通过运动神经增加肌肉张力和抖动来产生热量。但是所增加的热量都是有限的，当寒冷继续存在，体温不断下降，下降至35℃以下时发生低温。

由于低温降低了整个酶活性，并使外周血管扩张以及对需氧代谢产生影响，因此低温事实上影响到身体的每个系统。对心血管生理功能影响早期表现为儿茶酚胺介导的心率加快，心排血量增加，平均动脉压增高；后期表现为负性影响肌收缩力和负性变时性效应以及有效血容量的降低使心排血量降低，组织灌注减少。

【临床表现】

低温患者在受寒冷初期有头痛、不安、四肢肌肉和关节僵硬、皮肤苍白冰冷、心率和呼吸加快、血压升高等表现。当体温持续下降，患者由嗜睡陷于精神错乱状态。体温低于32.2℃时，患者心率、呼吸减慢，脉搏细弱，并有心律失常，患者出现幻觉、寒战，拒绝救助，进一步进展至木僵和昏迷。ECG显示特征性J波，但出现此特征性ECG者不到50%，更常见的是ECG显示基线抖动，这种抖动是由于快速细微的肌肉颤抖所引起，但常被误认为是电干扰或人为所致。寒冷的心脏经受不起刺激，任何刺激都可引起室颤。如体温继续下降至29～24℃，则将因心脏停搏或室颤致死。

由于酶损害，肾浓缩功能丧失。产生大量稀释尿液及系统性高渗血症，晚期将发生肾小管坏死。低温并发症主要有横纹肌溶解、胃扩张、上消化道出血、胰腺炎、肺水肿、肝衰竭、肢体坏疽及感染。

【实验室检查】

实验室检查可发现代谢性酸中毒、高钾、高磷、低钠血症，高糖血症。血液学方面异常包括血液浓缩、血黏度增高、血小板减少、粒细胞减少以及消耗性凝血病。

【诊断】

诊断低温综合征(hypothermia syndrome)需要有一支能测28～42.2℃的体温计，因普通体温计很难测出34.4℃以下的体温。任何低血压、昏迷患者的鉴别诊断中要考虑低温综合征。并寻找易发因素。

【治疗】

治疗的目的是防止热量进一步散失，升高体温，防止并发症。治疗主张让患者利用自身产生的热量自行缓慢、逐渐地复温。快速的复温常导致不可逆的低血压。如果患者生命体征缺如，需行心肺复苏直至体温恢复正常。

（一）迅速将患者脱离寒冷环境　更换湿冷衣服，用毛毯或被褥包裹身体，采取温和的被动复温。如患者体温<33℃，采取主动外周复温；毛毯、床褥加热，热水袋温暖全身，或将患者浸泡于44℃的温水中。

（二）吸氧、补液采用温热的氧气和液体，提高室温　如深部体温每小时升高不足0.5～1℃，可采取主动深部体温复温措施：灌肠、洗胃、腹透、血透和膀胱冲洗。

（三）心电、呼吸、体温监护　予常规实验室检查，全面了解各脏器功能。

（四）积极进行心肺复苏，预防和治疗多功能脏器衰竭，以及继发感染等并发症。

（五）由于肝功能受损和心脏易激惹性，心律失常可应用利多卡因、普萘洛尔等，所有药物的使用均需小心。避免使用洋地黄类制剂。如怀疑有黏液性水肿或全垂体功能减退，应采取适当的激素替代治疗。严重的低血压需使用血管活性药。只在严重酸中毒时（pH<7.1），才静脉使用碳酸氢钠，且需非常小心。

参考文献

1. Olson KR. Poisoning & Drug overdose. 3th ed. USA: A Simon & Schustar CD, 1999.

2. Goldman L, Schafer A. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012.

第五章　危重病监测

10

第一节　中枢神经功能监测

曹同瓦

重症神经系统疾病，如颅脑损伤和脑缺血性疾病，经常需进行一系列基本的中枢神经功能监测（neurologic monitoring），其中主要为：①全身（系统）监测：如血压（blood pressure，BP）、脉搏、氧饱和度（SpO_2）和体温监测等是全身监测的部分内容；②脑血流（CBF）和颅内压（ICP）监测：脑灌注压（CPP＝MAP－ICP）和局部脑血流监测；③脑代谢监测；④脑电生理监测：脑电图、脑诱发电位；⑤脑血循环监测：主要为脑氧摄取的监测，如颈静脉球氧饱和度、近红外线多光谱分析仪（脑氧饱和度）监测和持续脑组织氧分压监测（$PbtO_2$）；⑥其他：神经系统体格检查和神经系统影像学检查等一系列的神经系统检查，均为无创检查，也作为脑神经功能监测内容之一，见有关章节。

中枢神经功能监测的目的是及时了解脑组织供氧、代谢和脑功能变化资料，以此决定治疗方案，治疗时效性效果和判断预后，由于治疗方案的优化，必然减少重症患者的致残率和死亡率。本节重点阐述颅内压监测、脑电生理监测和脑血循环监测。

【颅内压监测】

颅内压（ICP）以脑室间孔的脑脊液（CSF）压力表示，监测ICP，记录数据和波形，对了解病情，作出治疗对策，决定手术时机，判断疗效和预后是有必要的。

（一）适应证

1. 严重颅脑损伤、格拉斯哥昏迷分级（Glasgow coma score，GCS）小于6分；
2. 颅内出血；
3. 脑积水；
4. 颅内感染；
5. 脑梗死；
6. 代谢性脑损伤；
7. 颅脑外科手术；
8. 颅脑损伤患者，头颅CT检查后，需监测ICP者：①中线明显移位，脑沟消失，脑室变形、狭小，脑干周围池消失；②头颅CT虽正常但年龄大于40岁及血压小于12kPa（90mmHg）；③颅脑手术后需人工呼吸和手术者，格拉斯哥

昏迷分级(GCS)小于6分,但头颅CT正常。

(二)监测方法

1. 部位和方法 ①脑室内测压(图10-5-1);②蛛网膜外测压;③硬膜外测压;④硬膜下腔测压;⑤脑内测压;⑥前囟(婴儿)测压。各部位监测ICP方法、特点及注意事项见表10-5-1。

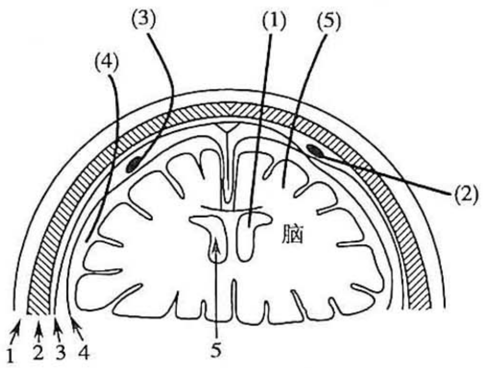


图 10-5-1 颅内压监测部位

1. 头皮 2. 颅骨 3. 硬膜 4. 蛛网膜 5. 侧脑室
(1)侧脑室测压 (2)硬膜外腔测压 (3)硬膜下腔测压
(4)蛛网膜下腔测压 (5)脑实质压

表 10-5-1 颅内压的监测方法

测压部分	方法	特点	零点校正	注意事项
脑室内	脑室导管引流	能引流CSF,方便,价廉	必要	感染
	光导纤维	传感器硬	5天内不必要	光纤维硬,易破损
蛛网膜下腔	蛛网膜下腔螺旋钮	穿刺简单,价廉	必要	硬膜外穿刺,易感染和闭塞
	蛛网膜下腔导管	插入容易,安全,价廉	必要	感染,易闭塞和扭曲
	蛛网膜下腔光导纤维	传感器昂贵	5天内不必要	光导纤维硬,易伤及脑和破损
硬膜下腔	小球(自制)	感染少,便宜	必要,可能	破损
硬膜外腔	直接换能器置入	感染少,昂贵	必要,可能	硬膜需与传感器密封;拔出时
	液压平衡式传感器	感染少,昂贵	必要,可能	破损;钻孔大,置入需熟练;极
	气流式传感器	感染少,昂贵	必要,可能	易破损
脑内	光导纤维或脑内传感器	感染少,昂贵	不必要	硬,易损伤脑组织
前囟(婴儿)	头皮外置传感器	无感染		
遥控测压	传感器在颅内,测定仪在颅外	无感染		

2. 脑顺应性测定 正常颅腔内容物中脑组织占80%,血液和脑脊液各占10%,由骨性颅腔包围,脑水肿、脑充血、脑积水以及颅内占位病变(血肿、肿瘤)均可致ICP升高。颅内压力与容积之关系可绘制颅内压力容积曲线(图10-5-2),A点之前为颅内压代偿期,A点为代偿临界,若病变因素使颅内某一内容物的体积增加,则ICP明显升高。B点为失代偿期,微小的容量变化使ICP急剧上升(表10-5-2),致病情恶化。因此,根据上述原理可进行脑顺应性测试,具体方法为:在脑内注入0.2ml生理盐水,记录ICP,如无明显改变,再注入0.8ml生理盐水,若ICP上升大于5mmHg,说明脑顺应性测试阳性,脑对颅内压改变的代偿能力降低。也可行容量压力测试,从脑室内放出CFS 1ml,ICP仅中等度下降,说明脑顺应性降低,如1小时后重复一次有明显ICP下降,则可确定脑顺应性低下。

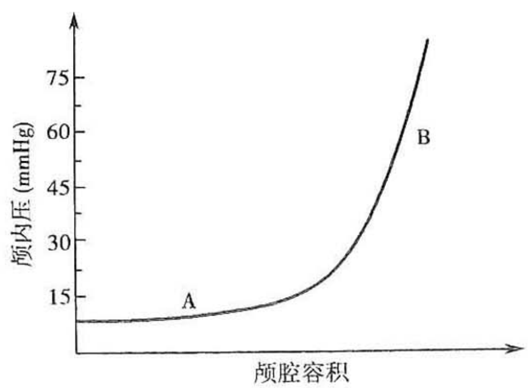


图 10-5-2 压力容积曲线

表 10-5-2 进行性颅内压升高的生理和临床对应变化

分期	颅 内 压	临床
第一阶段	颅内占位病变，ICP 正常	ICP 代偿期，生命体征稳定
第二阶段	颅内占位病变↑ ICP↑↑	ICP 代偿末期，轻到中度生命体征改变
第三阶段	平均动脉血压 MAP 接近 ICP	失代偿初期(死亡前期)，患者昏迷加深，呼吸异常，收缩压↑，脉压↑，脉率异常(心律失常)
第四阶段	缺氧，脑自动调节功能丧失，$PaCO_2$↑，脑动脉不扩张，脑缺氧↑，进一步恶化 MAP=ICP，脑血流停止	ICP 失代偿期，第三阶段临床情况进一步恶化，患者进入死亡

（三）临床意义

1. 正常值 清醒平卧位 ICP 正常值约为 10mmHg，大于 15mmHg，称颅内压升高，小于 30mmHg 机体在短期内尚能代偿。脑灌注压（CPP = MAP − ICP）正常为 75～95mmHg，CPP 的临界值为 30mmHg，一般应维持在 50mmHg 以上。

2. ICP 波形 经硬膜外腔或蛛网膜下腔等置管，或直接放入压力换能器（如光导纤维压力换能器），并与测压系统（换能器、放大器、显示屏和记录仪）连接（图 10-5-3），即可显示和记录 ICP 波形。

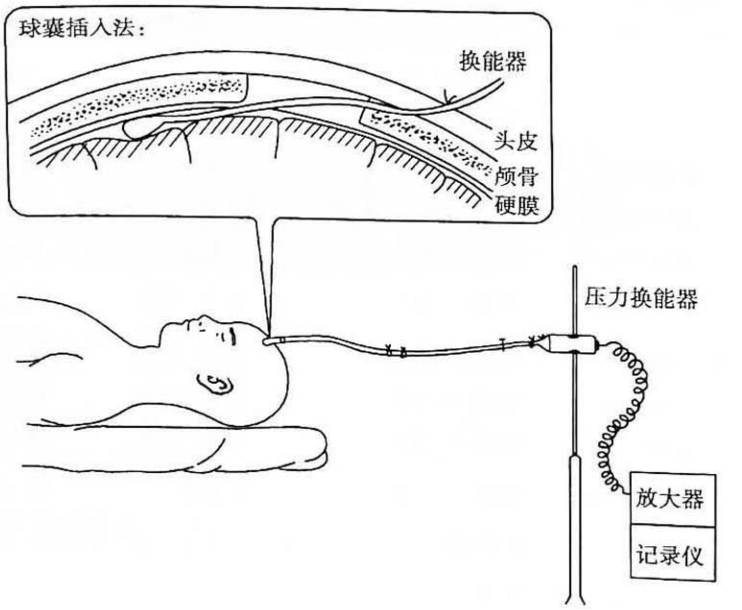


图 10-5-3 硬膜下腔球囊测压法

（1）正常波形：正常 ICP 波形随呼吸和心率波动，ICP 低时，即使动脉压的波动大，ICP 变化也不多，但在代偿失调时，ICP 随动脉压的波动较大，收缩期和舒张期的 ICP 之差较大。记录 ICP 便于定量分析。

（2）异常波形

1）A 波（平顶波）：基本波突然上升到 20～100mmHg，持续 5～20 分钟，清醒、紧张、持续变化时可测出，动脉血二氧化碳分压（$PaCO_2$）升高及血管扩张时诱发（图 10-5-4），为严重 ICP 增高。

2）B 波：50mmHg 以下，每分钟出现 1～2 次，与脑血管变化和呼吸周期有关，若 ICP 正常，B 波无临床意义（图 10-5-5）。

3）C 波：20mmHg 以下，每分钟 4～8 次，持续时间不定，与血压变动有关，但意义不明。

以上异常波形，一般表示 ICP 代偿功能已达临界限，预后不良，为残留血管运动反应的表现。

3. 影响因素

（1）低碳酸血症：脑血流（CBF）对 $PaCO_2$ 的变化十分敏感，过度通气后，$PaCO_2$ 降低，脑血管收缩，CBF 减少，因此，ICP 降低。但这种影响是暂时的，因为较低的 ICP 减少了蛛网膜下腔的绒毛对 CSF 的吸收，ICP 恢复至正常。

（2）高碳酸血症：通气不足、脑血管扩张、CBF 增多、ICP 升高。

（3）低氧血症：PaO_2 降到 50mmHg 以下，ICP 可发生变化，出现脑水肿，即使 PaO_2 回升至正常，ICP 也不能恢复至正常。

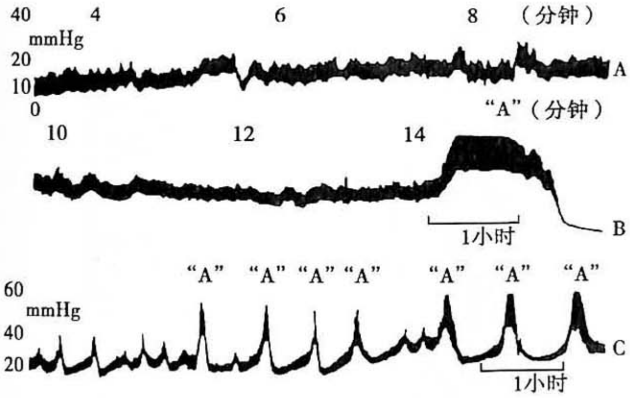


图 10-5-4　ICP A 波及其意义

A. ICP 基本正常　B. "A"波（听神经瘤，女，51 岁）
C. 颅脑损伤。"A"波约 10 分钟频发；头颅 CT(－)，基本压正常或轻度 ICP 升高，右侧"A"波，颅内出现水肿

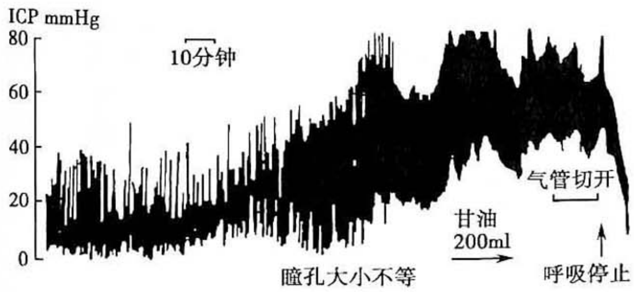


图 10-5-5　ICP B 波及意义

男性，21 岁，脑出血，左侧 ICP 基本正常，B 波频发，右半侧 ICP 上升到 40mmHg 以上，随脉搏上下波动，左半侧为 2.25～3mmHg，而右半侧为 20mmHg，随 ICP 上升，瞳孔不等大，使用甘油果糖 200ml 和气管切开，但患者呼吸停止，进入脑死亡

（4）低血压和高血压：超过正常自身调节范围，ICP 升高。

（5）中心静脉压（CVP）：CVP 升高，ICP 也升高。

（6）机械通气：间歇正压通气（IPPV）时使胸膜腔内压和 CVP 增高，呼气末正气（PEEP）大于 15mmHg，也引起 ICP 升高，而高频通气（HFV）的气道压较低，对 ICP 的影响不大。

4. 颅内压升高的代偿能力

（1）年龄：婴幼儿和 7 岁以下儿童，颅缝未闭，颅内压增高时，颅腔可扩大。老年人脑萎缩，脑脊液容积大，代偿能力也大。

（2）外环境：大气压力及空气内二氧化碳的浓度。

（3）内环境：高血压动脉硬化和肥胖患者，ICP 偏高，代偿能力下降。

（4）病变进展速度：如颅内占位性病变和颅内容增加速度慢，颅内压代偿能力大，而急性硬膜外血肿在数小时内形成，颅内压很快升高，易致脑疝。

5. 颅内压与脑循环的关系　MAP－ICP＝CPP，正常人 CPP 为 80～100mmHg，60mmHg 可发生脑缺血；CPP 小于 30mmHg，导致神经细胞坏死，危及生命；CPP＝0，脑血流停止，发生脑死亡（昏迷 GCS 3 分，自主呼吸停止需用人工呼吸、瞳孔散大固定、脑干反射消失和脑电图为平波）。

脑血流（CBF）＝CPP/脑血管阻力（CVR）。CVR 受 ICP 和血管直径的影响，受脑血管自动调节功能的控制 ICP 30～35mmHg，收缩压 60～160mmHg 和 CPP 50～150mmHg，具有正常的压力性脑血流自动调节功能；如全身血压升高，脑小动脉收缩，CVR 增加，使 CBF 保持不变，这样可以防止脑血管充血，保护脑功能。此外，代谢产物也可影响脑血管自动调节功能，乳酸、丙酮酸、CO_2 或高碳酸血症以及低氧血症，可导致脑血管扩张，CBF 和 CBV 增加。除了上述生理变化之外，显然，局灶性或全脑性脑组织损害，可使脑血流自动调节功能丧失。在临床上如脑静脉回流受阻，也使 CBF 增加，Valsalva 试验使颅内压升高及机械通气时用 PEEP。

6. 指导临床治疗

（1）决定手术时机：如颅内占位病变，作脑室引流后，监测 ICP，在放出 CSF 后，ICP 降低不明显或持续升高，则提示应施行手术治疗。

（2）手术和麻醉时监测：监测 ICP 可排除引起颅内压升高的各种因素，如体位不当和脑压板压迫等，同时也能用药物和机械通气治疗。在术前有颅内高压的患者，严密监测 ICP，应用各种预防措施，防止在麻醉诱导、气管插管、术中和术毕拔除气管导管时 ICP 明显升高。

（3）指导用药和治疗：应用巴比妥类药物和甘露醇治疗颅内高压时，可做到有的放矢，合理用药，提高治疗效果。

（四）注意事项

1. 任何操作均应遵守无菌原则，以免发生中枢神经系统感染。

2. 正确安装和使用测压系统，如压力换能器应准确，使用时应通大气和定标，其位置应与脑室或椎管在同一水平（用水柱表测压的零点也在此水平）。测压装置管道内应充满生理盐水，不可有气泡，保持通畅，以免发生压力衰减而造成测压数据有误。

3. 应熟悉仪器性能和各种部位测压方法，如硬膜外腔或蛛网膜下腔的螺钉旋钮法，螺钉的紧与松将影响测压结果，应制订标准的操作方法，结果与脑室或蛛网膜下腔测压对比，应基本达到一致。

【脑电生理监测】

脑电图、脑干诱发电位为脑电生理监测中的无创监测方法，可在病床旁进行，可以用于中枢神经系统损害的重危患者，如脑血管意外、颅脑损伤、颅脑手术和颈动脉内膜剥离术的手术中或手术后，也适用于重危的代谢性疾病、中

毒、呼吸功能不全、昏迷和CPCR后、脑缺氧及各类癫痫发作，目前虽脑电生理监测比起心电监测在ICU不常见，但在以下情况仍有采用脑电生理监测的必要：①有局灶性癫痫发作或癫痫持续状态；②为明确昏迷的深度和类型；③局灶性或单侧的颅内病变；④判断脑死亡。由于电极固定困难，不宜长时间连续记录。

（一）脑电图的监测和实施 ICU内众多仪器设备和设施可发生大量电子干扰，主要如各种监测仪、电脑、通风和供电设施的电噪声干扰，脑电检查很难进行，所以脑电图仪本身需有抗电子干扰的能力，保障仪器的单独接地和屏蔽，才可能取得脑电图清晰和真实的图像。另一个问题是持久的脑电图记录，如16导联，每小时可产生300页的记录纸，具有巨大的信息资料，其容量太大和笨重，无法实施快递的和准确的实时判读。所以在ICU内不能用在神经内科用的脑电图记录法，应采用多种统计程序软件和资料压缩技术。脑电有四个频率范围：①δ波（delta），其频率＜4Hz；②θ波（theta），频率4～8Hz；③α波（alpha），频率8～13Hz；④β波（beta），频率＞13Hz。经数量分析脑电曲线，称数量化脑电图，用频率变化经滤过和数学化，由模数转换，快速Fourier转换（FFT），将每个电极的不同频率以功率表示，制成竖直方图，称为脑电功率谱（power spectrum），显示不同电极的频率优势。应用插入法原理，将头皮电极空白处填入所描记计算出的功率，以黑白或彩色分级或脑电分布图（或称脑电地形图），不同频率范围以黑的灰阶或彩色等级表示，阅读起来非常直观，已在神经科临床广泛应用。而在ICU或手术麻醉中，或睡眠中脑电图监测，采用压缩功率谱（compressed spectral array，CSA）（图10-5-6）。间隔一定时间取数秒钟（COS）的脑电图样本进行分析，将之循序排列成功率谱（CSA）。还有一种相似的情况称致密功率谱（density spectral array，DSA）（图10-5-7）。

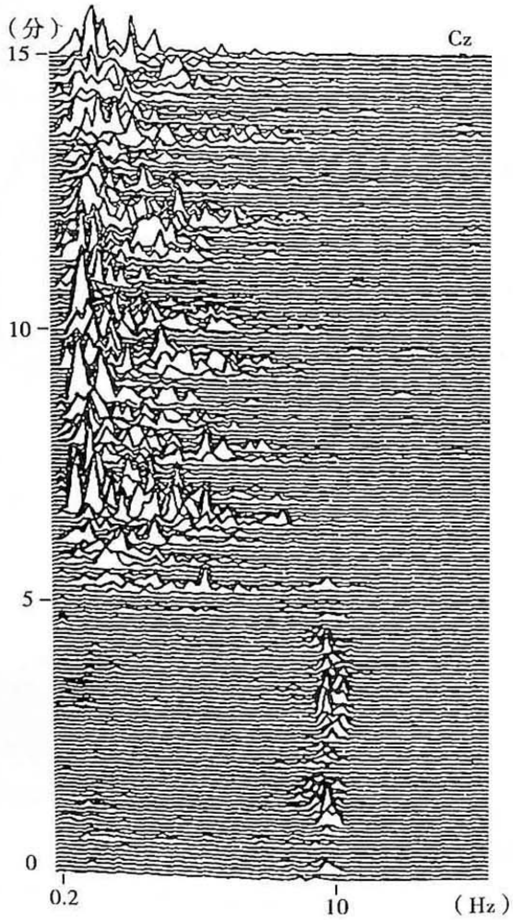


图10-5-6 CSA描记法

（二）脑干诱发电位的监测和实施 诱发电位，首先在神经系统某个部位，给予一个特定的刺激，在神经系统通路中出现一个个电位活动，从刺激开始到各电位出现之间的时期称为潜伏期，因为该电位很规则但极小，且混杂在大量不规则的神经系统自然波背景中，由于电位存在一定规则潜伏期，该电位可以被不断叠加，使电位明显增大，而不规则自然波相互抵消，就可显示无干扰背景的诱发电位。

1. 脑干听觉诱发电位（BAEP） 给患者一个特定的听觉刺激，该听觉刺激作用于耳朵内听神经，该神经冲动按神经通路经脑干各部位进入听放射（大脑），神经通路通过各个部位产生的电位，根据波形、潜伏期和波幅等判断疾病，如右听神经病，右侧听力消失，而左侧听力好，诱发电位正常，脑干无影响，说明听神经病变部位尚小，未影响脑干；又如脑死亡，两耳刺激未产生脑干诱发电位。BAEP也广泛应用于手术麻醉中，判断后颅窝手术有否脑干损伤，而提醒医师手术中应避开和保护的部位。BAEP的正常参考值见表10-5-3。

2. 躯体感觉诱发电位（SEP） 给感觉神经一个特定刺激，可诱发脊神经干、脊髓和脑感觉中枢的电位改变。常选择正中神经作为刺激点，在同侧锁骨上凹、颈脊髓（近场）和皮质下（远场）记录到电位改变，分别为臂丛神经的N_9电位，第7颈椎棘突处引出颈脊髓N_{13}电位，和刺激侧对侧的N_{20}～P_{25}复合电位。若刺激点在足踝内侧后方胫后神经，可在同侧腘窝引出N_7，第4腰椎棘突引出N_{17}，为马尾神经的电位，第12胸椎引出腰脊髓后角电位N_{21}，最后从头顶后部引出多种复合波，以P_{40}波为检测目标（表10-5-4）。

（三）脑干诱发电位的临床应用价值 本诱发电位为无创，可重复进行，可以判断听觉神经通路和感觉神经通路损伤部位、程度和判断预后。除用于像多发性硬化等慢性病的诊断外，也用于神经科ICU内。常用来判断昏迷定位和预后判断、脑死亡诊断。脊髓后颅窝脑干手术中和术后监测。

【脑血循环监测】

（一）脑血流测量

1. 临床上测定脑血流（CBF）的第一个方法为Katy Schmidt技术，患者吸入惰性气体，或使用N_2O（笑气）吸入法，而后根据动脉和颈静脉球气体饱和度曲线的差别，计算出全脑CBF。

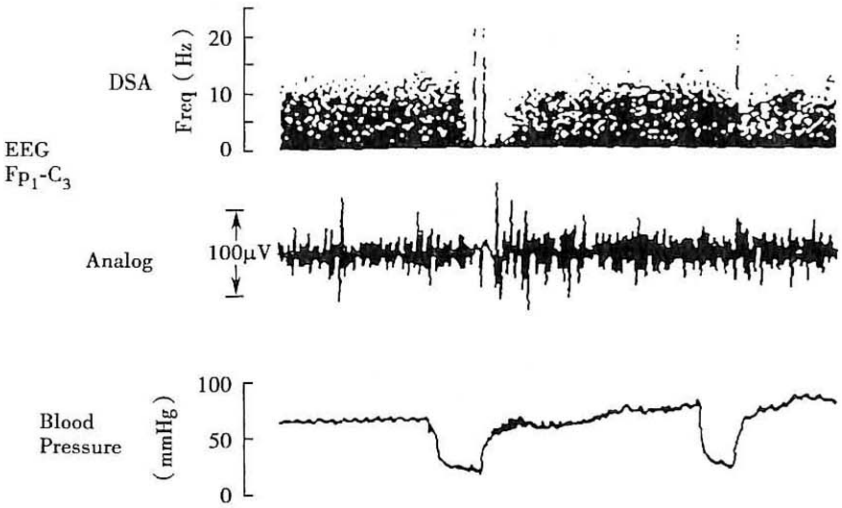


图 10-5-7　DSA 描记法

表 10-5-3　BAEP 正常参考值

测量指标	峰潜伏期(PL,毫秒)*	峰间潜伏期(IPLS,毫秒)**		
波形	Ⅰ	Ⅰ～Ⅲ	Ⅲ～Ⅴ	Ⅰ～Ⅴ
绝对值	1.75±0.15	2.11±0.16	2.00±0.19	4.11±0.21
侧差(ILD)	0.08±0.08	0.09±0.08	0.12±0.11	0.12±0.11

注：* 峰潜伏期(PL)：为听到刺激到波峰出现的间期(毫秒)；** 峰间潜伏期(IPLS)：为前一个和后一个波峰之间的间期(毫秒)，绝对值和左、右耳差别为侧差(ILD)

表 10-5-4　胫后 SEP 主要参考数正常参考值

测量指标	峰潜伏期(PL,毫秒)*		峰间潜伏期(IPLS,毫秒)**
波形	N_{21}	P_{40}	N_{21}～P_{40}
绝对值	19.9±1.8	36.3±2.4	16.4±1.4
侧差	0.42±0.28	0.62±0.37	0.67±0.42

注：* 峰潜伏期：从神经刺激到出现波峰的间期；** 峰间潜伏期：绝对值和左右侧的差别为侧差

2. 使用颅外伽马照相机测定局部脑皮层血流，颈动脉内注射核素后，从颅外用伽马照相机测定灌洗曲线(washout curves)，可以测出局部脑皮层血流(rCFB)，常用的核素为^{133}Xe(氙)，也可以吸入或静脉注射^{133}Xe，应用伽马计数测量呼出气体的核数，确定^{133}Xe从循环内清除的曲线而测出皮层CBF，可避免颈动脉穿刺，但应该应用^{133}Xe清除法，这种技术复杂，放射物质管理很麻烦，进行一次测量要求保持5～15分钟纹丝不动，这都是很困难的。正常脑灰质CBF为(67.83±8.95)ml/(min・100g)。

3. ^{133}XeCT　^{133}Xe(xenon 氙)不透X线，饱和氙的脑组织(包括深部结构)，其不透X线的能力(放射密度)，与CBF的改变相对应。脑组织与氙稳定的平衡后，得到一个稳定的CT图像，是反映局部CBF的图像，可按通常判读CT的方法来研究。在一个临床研究中显示，颅脑损伤8小时内，在1/3患者存在脑缺血。也有应用^{131}碘的血管造影技术(RI angiography)。该类方法不能在床旁进行。

4. 经颅多普勒超声波(transcranial doppler ultrasonography, TCD)　在大多数患者能测出颅内血管的血液流动速度，主要如大脑中动脉血流速度(MCA)。声波反映血管内红细胞的流速，血流朝向变频器，传送频率增高，血液流向背向变频器，传送频率减低，该频率移位与血流速度改变相关，即可测出CBF。速度与血流量率(blood flow rate)和血管直径有关，若血管直径不变血流速度即与CBF相关，但这种相关性并不太好，因为TCD无创伤，也可在短时间内反复进行，也可持续进行，所以仍有参考意义。

5. 单光子发射计算体层摄影术(single photon emission computed tomography, SPECT)　使用脑血流灌注显像示踪剂，通常用^{99m}Tc，也可用^{123}I等核素注入静脉，或^{133}Xe气体吸入，核素示踪剂通过血脑屏障，进入脑组织并在其中滞

留，并释放 γ 射线，正常脑组织脑皮层的放射性比白质的脑室部位明显增高，病理组织（如：肿瘤、缺血、损伤和癫痫灶）的放射性与正常组织也有明显差别。在颅外的探头接受不同强度、数量的射线，并以 CT 方式成像，也可显示脑组织血液的灌注像（rCBF）。

6. 正电子发射断层显像（positron emission tomography，PET）　使用发射正电子显像示踪剂，其中所用核素为人体结构的基本元素注入静脉，通过血脑屏障，该核素与示踪剂的载体参与脑氨基酸、葡萄糖代谢，在颅外探头接受放射性动态改变，CT 成像，显示氧代谢、糖代谢、神经传递和受体改变的资料。所以 PET 为一种脑代谢影像显示，目前结合 X 线 CT，称 PET/CT，不但显示脑组织的代谢，并能正确解剖定位和显示组织改变。两者结合已大大提高了脑损伤的诊断水平。

（二）脑氧合代谢监测

1. 颈静脉球血氧饱和度测定（jugular venous bulb oxygen saturation，$SjVO_2$）　颈静脉球部的混合静脉血氧含量（$CjVO_2$）和饱和度（$SjVO_2$）反映脑灌注（CBF）是否恰当、能否满足脑组织氧代谢所需要的氧耗（$CMRO_2$）。持续颅内压（ICP）和脑灌注压监测（CPP），即 CPP＝MAP（平均动脉压，即舒张压＋1/3 脉压）－ ICP，也可提供脑血氧输送能力（CDO_2）、能否支持脑组织氧代谢需要，但与 $SjVO_2$ 相比，并不完善。

$CMRO_2 = CBF(CaO_2 - CjVO_2)$，$CaO_2$ 为脑动脉血氧含量，而 $CjVO_2$ 即 $SjVO_2$ 下降说明脑氧供下降和氧耗不变，只能从仅有的血液内摄取更多的氧，而测出脑的静脉血内氧减少，提示脑缺氧存在。CBF 和 $CMRO_2$ 相适应或 CBF 和 $CMRO_2$ 均下降，虽然氧供少，氧耗也下降，$SjVO_2$ 和 $CjVO_2$ 可以不变。

脑混合静脉血与全身静脉血一样，表示整个脑或全身整体平均氧合状态，不反映局部脑灌注（rCBF）。

$SjVO_2$ 正常范围为 60%～80%，若下降到＜50%，为去饱和状态，可能为脑缺血。若＞80%显示脑充血，供氧能力大于氧耗。

$SjVO_2$ 手术要点：颈部穿刺部位：颅内静脉回流右侧比左侧占优势，一般选用右侧颈内静脉，若行 ICP 监测，压迫颈静脉则 ICP 上升侧为穿刺侧。患者取仰卧位，头向穿刺侧对侧转 45°，用中心静脉导管或肺动脉导管（如 4Fr 或 4.5Fr 的纤维光导管）作为颈静脉球部导管。在甲状软骨最突出部位侧面上方，逆静脉血流方向穿刺颈内静脉，导管进入 15cm 左右，导管前端有阻力抵抗感，即达到了颈静脉球部，即向后退出 5mm 导管固定在局部，头颅 X 线片，可见不透光的导管前端刚好在颅底的上方。即可按时抽血进行血气分析和乳酸浓度等的测定，算出 $SjVO_2$。若导管前端有测氧探头，即可持续监测。注意采取措施防止导管内凝血。

手术穿刺留置导管是无菌操作，抽血及监测中也应保持绝对无菌措施，须防止逆行静脉内感染，若穿入动脉或静脉留置导管失败，应拔出导管，局部压迫止血，防止血肿形成。颈部巨大血肿可推移气管而发生呼吸道不畅，少数并发症为臂丛神经损伤，或穿破硬脊膜进入高颈位及蛛网膜下腔。

在最初 6～12 小时内测定准确性高，但也应确定导管是否通畅，导管前端接触血管壁也可使导管不畅而影响化验结果。在监测中，应使颈部固定，防止烦躁患者不合作使导管固定困难。

$SjVO_2$ 的正常值和对治疗的指导见表 10-5-5、图 10-5-8。

表 10-5-5　颈内静脉球氧饱和度 $SjVO_2$ 与脑血流和脑氧代谢的关系

＜50%	正常 60%～80%	＞80%
氧供少或氧耗增加（缺血）	氧供和氧耗相适应	氧供多或氧耗少（充血）
脑血流＜脑代谢	脑血流＝脑代谢	脑血流＞脑代谢

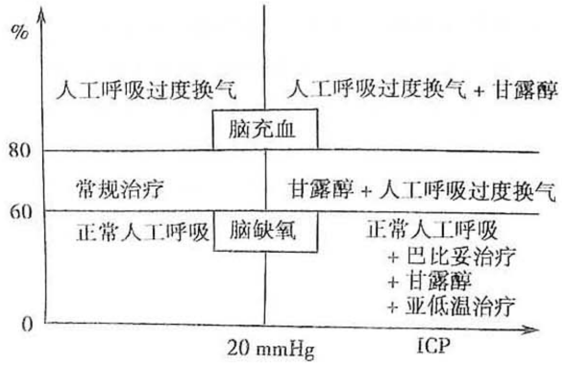


图 10-5-8　基于 ICP 和 $SjVO_2$ 的治疗选择

60kg 的健康成人，脑血流量 700～900ml/min，约占心排血量的 15%，脑实质血流 60ml/(min·100g)，脑灰质 80ml/(min·100g)，而脑白质 20～30ml/(min·100g)。脑每分钟氧耗为 50ml[3.3～3.7ml/(min·100g)]，这是安静时全身氧消耗量的 20%～25%，一般平均动脉压（MAP＝舒张压＋1/3 脉压）为 60～100mmHg，脑血流量可保持不变，即脑血管自动调节机制（autoregulation），若血压＜60mmHg 和＞180mmHg 即损害脑血管自动调节机制，像严重颅脑损伤、脑卒中时，脑血流随血压上升或下降，而造成脑缺氧，或少数情况下脑充血，所以全身血压保持正常极为重要。

$$SjVO_2 = SaO_2 - \frac{CMRO_2}{1.39 \times Hb \times CBF}$$

在ICU同样可通过呼吸管理，保持SaO_2正常（95%～100%）。

$SjVO_2$正常值60%～80%，<50%为脑缺氧，>80%为脑充血，在一组严重颅脑损伤中$SjVO_2$ 60%～80%占17例，8例预后良好，9例预后不良，<50%经治疗$SjVO_2$恢复到正常，保持脑实质对血压和CO_2的自动调节机制，7/16例预后好，9/16例预后不良；对治疗无反应$SjVO_2$持久<50%，7例全部死亡，而$SjVO_2$始终>90%，11例也全部死亡。

2. 经颅近红外线脑氧饱和度测定　近红外线技术是用来测定大脑半球氧饱和度，由发光二极管或微光二极管作为光源，发出2～4种波长的近红外线（波长600～1200nm），从颅外通过头皮、颅骨（27～30mm厚），照射脑组织，再由电子光敏二极管在颅外接收该光线照射脑组织的反射光线。该装置测氧化血红蛋白和还原血红蛋白之比，即可持续测出局部脑氧饱和度（rSO_2），即代表在电极之下的脑毛细血管内存在的脑血氧饱和度，正常人脑毛细血管内存在的动脉血和静脉血之比为1∶3，即：

$$rSO_2=(SaO_2\times0.25)+(SVO_2\times0.75)$$

SaO_2为动脉血氧饱和度，SVO_2为静脉血氧饱和度。

根据2～4个波长，各个波长的吸收率即可计算出rSO_2。

最近新仪器可测出氧化血红蛋白和还原血红蛋白的总和（总血红蛋白）的变化，计算出血红蛋白的指数（hemoglobin index，HbI）。

本方法中rSO_2的判读：rSO_2和$SjVO_2$相似，与脑氧代谢（氧耗$CMRO_2$）和脑血液（CBF）有关。若血流和氧合能力不变（血含氧量不变），rSO_2上升，即脑氧代谢下降，$CMRO_2$减少。说明脑血流增加，相比较脑代谢氧耗少。相反rSO_2减少，与脑血流相比，即脑代谢增加，氧耗增加，即脑血流低下和$CMRO_2$增加。

若HbI在持续监测中增加，为测定部位脑血流中血红蛋白总量增加，说明脑血流增加。若HbI低下，相反血流中总血红蛋白量减少，血流低下。本方法虽也显示rSO_2的数字，该测定值不是脑组织氧饱和度的真实数值（绝对值），但测定值和绝对值有相关性，随着持续监测的进行，rSO_2若有变化，即可显示出rSO_2的上升和下降。

本方法为无创性，可连续测定，不同仪器可持续测定时间不同和电极可反复使用，也有一次性使用的电极。在持续测定中应注意头皮清洁，反复用酒精棉球擦拭电极部位的头皮。电极应与头皮紧贴，防止外来光线干扰氧监测器工作，A和B电极应距离40mm，不可太近或太远。

本监测方法常用于ICU中重症颅脑损伤、脑血管意外以及脑复苏后、大脑血管手术后、颈动脉内膜剥离术、低温麻醉和脑亚低温治疗，因是无创伤，也常用于院前急救和救护车内监测。

3. 脑组织氧分压监测技术（$PbtO_2$）　用微型氧监测探头插入脑组织，测定该部位脑组织内氧分压，即用电化学微传感器（极谱法）测定组织间隙、血管外、细胞外的氧，反映氧的运送和氧的消耗之间的平衡。脑组织氧分压监测操作方法：在选择的脑组织表面的颅骨上钻孔，切开硬脑膜，装好固定螺栓，插入探头，常同时放置脑温度和ICP探头。探头插入后，组织需要稳定时间，约1～2小时，即可读出脑氧分压，正常范围为25～30mmHg。

本方法适应证和判读原理，与颅外测定SO_2相仿。本方法为微创，可与脑温和ICP同时测定。

临床研究发现，脑组织氧分压<15mmHg，死亡率增加，<5mmHg，死亡率更高，脑组织氧分压<10mmHg，持续时间越长，预后越差。

在颅脑损伤研究中发现，颅脑损伤时，脑缺氧严重程度与预后呈正相关，而且发现过度换气患者，需密切观察脑组织氧分压，若出现缺氧应放慢呼吸速度，甚至停止过度换气。

【多元化的脑功能检测】

各种脑功能监测手段都具有各自的优点和局限性，目前尚缺乏任何单一准确有效的监测手段。2005年发表了一项非随机对照研究，比较了两组重度脑创伤患者的治疗程序和转归。其中一组以灌注压为目标（ICP<20mmHg/CPP>70mmHg），另一组以临床经验和CT结果为目标。结果显示，单纯以灌注压指导临床救治，并不能改善转归，却明显增加住院时间和费用。基于此，近年来越来越多的研究推荐，脑功能的监测应该采取多种手段、综合评价，逐渐形成了多元化的监测理念（multi-modal monitoring）。脑灌注、血流、代谢以及脑电活动之间相互联系、互为因果，监测指标也具有互补性。

当然，所谓多元化监测并不是指应用的监测手段越多越好。盲目采用多种监测势必会增加操作并发症的发生几率，且增加患者的医疗费用。另一方面，由于单位时间内所获得的信息量增加，数据处理又成为瓶颈问题。但是，任何资料的最终判读者仍然是人，对医护人员进行基础知识和操作技能的培训，也是一个关系到患者转归的关键问题。

参考文献

1. Jordan KG. Neurophysiologic monitoring in the neuroscience intensive care unit. Neurologic Clinics, 1995, 13(3): 579-626.

2. Razumovsky AY, Gugino LD, Owen JH. Advanced neurologic monitoring for cardiac surgery. Curr Cardiol Rep, 2006, 8(1): 17-22.

3. Santbrink HV. Continuous monitoring of partial pressure of brain tissue oxygen in patients with severe head head injury. Neurosurgery, 1996, 38(1): 21-31.

第二节 心血管功能监测

祝禾辰 赵锋

心血管功能监测(cardiovascular function monitoring)是重症医学的基础,而心脏和循环系统的临床评估是其基本技术。患者常因心脏和循环系统疾病收住重症监测病房,对这些患者的心血管系统监测必然有助于诊断和治疗决策。危重患者还常因各种原因并发心血管功能障碍,这些患者更需要密切的临床监测以便尽早识别和处理相关的心血管并发症。

【心电监护】

心电监护是监护室最基本的床边监测项目,其目的主要是连续测量心率、发现心律失常和心肌缺血。

(一)适应证 心电监护应用广泛,对所有危重患者以及高危患者都需要进行严格的心电监护。

(二)操作方法及程序

1. 监护系统 主要由中心监护仪和床边监护仪及电极系统组成。电极系统有五电极和三电极系统,五电极系统由一个胸前电极和4个肢体导联组成,三电极系统由一个正极、一个负极和一个第三电极组成。

2. 操作方法

(1)打开监护仪电源开关。

(2)正确放置电极片。以五电极系统为例,右上导联:右锁骨中线第1肋间;右下导联:右锁骨中线剑突水平处;中间导联:胸骨左缘第4肋间,或者临床需要的监测胸导联的位置;左上导联:左锁骨中线第1肋间;左下导联:左锁骨中线剑突水平处。

(3)根据病情的特点选择持续显示的导联。

(4)设置报警:根据对病情的需要设定最快与最慢心率范围、设定对心律失常及ST段的报警等。

(三)主要观察指标

1. 持续监测心率。

2. 观察心电图P波、QRS波、T波和ST段波形是否正常。

3. 心律失常及其类型。

(四)注意事项

1. 宜选择P波显示良好的导联,且要求基线平稳。

2. 若要诊断心肌缺血和心肌梗死应做十二导联心电图。

3. 患者移动和肌肉抽动、起搏心律、电干扰、监护导联选择不当等可以造成心电图曲线扭曲影响心率监测的准确性。

4. 胸前导联的位置对ST段移位会产生明显影响,需要准确放置。

5. 注意监护仪的维护,定期检查仪器性能。

【血压监测】

血压是重要的生命体征之一,也是评估循环的常用方法,准确、及时监测血压对于了解病情、指导循环支持治疗具有重要意义。血压的检测方法可以分为两类:即无创伤性测压法和有创测压法。

(一)无创伤性测压法(noninvasive indirect monitoring of arterial pressure) 无创血压是临床上的常规监测项目,原则上对所有患者都应该监测无创血压。无创伤性测压法简便易行,是最常用的测压方法,可分为手动测压法和自动测压法两大类。

1. 手动测压法 是经典的血压测量方法,即使用水银柱血压计测量血压。设备简单,便于携带,适用于一般患者的监测。但手动测压法不能连续监测,难以及时反映患者血压的变化。

(1)听诊法:是临床上使用最普遍的方法,利用柯氏音(Korotkoff sound)的原理。柯氏音是血压计袖套放气后在其远端听到的声音。测量时患者取坐位或卧位,肘部与心脏在同一水平。使用合适的袖套,将袖套紧缚在上臂,袖套下缘应在肘窝上3cm。向袖套内充气,边充气边听诊,肱动脉搏动消失后,再升高20～30mmHg,然后缓慢放气,听到第一声柯氏音时的压力即为收缩压,柯氏音消失时的压力为舒张压。

(2)触诊法:将袖套充气至桡动脉或肱动脉搏动消失,再缓慢放气直至搏动再次出现,此时的压力值为收缩压,但此法舒张压不易确定。在低血压、休克或低体温时,听诊法常不易测得血压,可用触诊法测量收缩压。

2. 自动测压法 是临床麻醉和ICU中使用最广泛的血压监测方法。最常用的自动测压法是振荡测压法。将监护仪袖带绑在距离肘窝上3～6cm处,使监护仪袖带上的标志对准肱动脉搏动最明显处,患者手臂捆绑袖带的位置和心脏位置处于同一水平。可按需自动定时或手动测压,并可设定上下限警报。

3. 临床意义 收缩压主要代表心肌收缩力和心排血量。收缩压小于90mmHg为低血压,小于70mmHg时器官血流明显减少。舒张压主要与冠状动脉血流有关。脉压是收缩压与舒张压之差,正常值为30～40mmHg。平均动脉压(mean artery pressure,MAP)是心动周期的平均血压,平均动脉压=舒张压+1/3(收缩压-舒张压)。动脉血压与心排血量和总外周血管阻力有直接关系,能间接反映心脏后负荷、心肌耗氧和作功及周围组织和器官血流灌注情况。

4. 注意事项 在血压计本身合格的情况下,测压出现误差的最常见原因是袖套使用不当。应根据患者的上肢选择合适的袖套,袖套宽度一般应为上臂周径的1/2,小儿应覆盖上臂长度的2/3。袖套包裹不能太紧或太松。袖套偏小或包裹太松,测量血压将偏高;袖套过大,血压值则偏低。不要在进行静脉输液或有动脉插管的肢体上捆绑无创血压

袖带。手动测压时以 2～3mmHg/s 放气可提高测压的准确性。无创血压监测不能及时发现血压骤变的情况，对于血压不稳定的重症患者不够理想。

（二）有创测压法（invasive direct monitoring of arterial pressure） 有创血压监测是将动脉导管置入动脉内直接测量血压，它是重症患者血流动力学监测的主要手段之一。低血压状态或心搏量明显下降伴血管收缩时，无创伤性测压法的误差明显增大，而通过有创动脉导管直接测压则可获得相对可靠的监测结果。

1. 适应证

（1）血流动力学不稳定的危重患者。

（2）复杂大手术的术中和术后监护。

（3）需控制性降压。

（4）反复取动脉血样的患者。

（5）需应用血管活性药调控。

2. 禁忌证　无绝对禁忌证，相对禁忌证为严重凝血功能障碍和穿刺部位血管病变。

3. 操作方法

（1）穿刺部位：最常用的部位为桡动脉，亦可选股动脉、肱动脉和足背动脉。

（2）操作步骤（以桡动脉为例）：以带套管的动脉穿刺针在脉搏最明显处进针，针头与皮肤约呈 30°角，如见到鲜红色血即证明导管在血管内。在退出金属针芯的同时将导管缓慢向前推进 3～5cm，固定导管，将之与压力传感器连接。以右心房水平作为参照点调零，临床上通常将腋中线第 4 肋间水平作为确定仰卧位患者参照点，将压力传感器置于参照点水平，通向大气调零。

4. 注意事项

（1）预防和及时发现远端肢体缺血。

（2）桡动脉置管前需做 Allen 试验以判断尺动脉是否有足够的血流供应。具体方法是：受检侧手指握拳，然后将手抬至心脏水平以上。确定并紧压该腕部桡尺两动脉，此时手掌因缺血而变成苍白色。5 秒后受检侧手指放松，并将手放于心脏水平。检查者松开尺动脉，同时观察受检手的血运情况。如松开尺动脉后 15 秒内手掌转红，为阴性，表示尺动脉通畅；若 15 秒后手掌未转红，为阳性，说明尺动脉堵塞，不能作桡动脉穿刺或置管。

（3）预防局部出血血肿。

（4）保证管路通畅。

（5）防止气栓发生。

【中心静脉压监测】

中心静脉压（central venous pressure，CVP）是腔静脉与右房交界处的压力，可反映右心充盈压的变化，是右心前负荷的指标。CVP 与血容量、静脉张力、右心功能等有关。

（一）适应证

1. 严重创伤、各种休克及急性循环功能衰竭等危重患者。

2. 各类大、中手术，尤其是心血管、脑和腹部大手术的患者。

3. 需大量补液治疗的患者。

（二）CVP 监测方法

1. 颈内静脉或锁骨下静脉穿刺留置深静脉导管。

2. 测压

（1）压力换能器测压：应用换能器测压可连续记录静脉压和描记静脉压力波形。

（2）水压力计测压：由于结构简单、使用方便且经济，一般医疗单位均可实施。临床上常用的测压装置是由 T 形管或三通开关分别连接患者的中心静脉导管、测压计的玻璃（或塑料）测压管和静脉输液系统。零点通常是第 4 肋间腋中线部位。

（三）临床意义 CVP 的正常值为 5～12cmH_2O。低于 5cmH_2O 表示心室充盈欠佳或血容量不足，高于 15～20cmH_2O 提示右心功能不全，CVP 不能完全反映左心功能。输液过多、过快可使 CVP 增高。机械通气患者，由于正压通气及呼气末正压的影响，CVP 可明显升高。心功能、静脉血管张力、腹内压、胸膜腔内压、血管活性药物等均可影响 CVP 的测量值。

（四）注意事项

1. 判断导管位置是否正确　测定中心静脉压时导管尖端必须位于右心房或近右心房的上、下腔静脉内。插管后摄 X 线片可判断导管的位置。

2. 正确调节零点　一般以右心房水平线作为标准零点。仰卧位时，相当于第 4 肋间腋中线水平，侧卧位时则相当于胸骨右缘第 4 肋间水平。若患者体位发生改变，应及时调整零点。

3. 注意胸膜腔内压的影响　患者咳嗽、屏气、伤口疼痛、呼吸受限、机械通气以及麻醉和手术等因素均可通过影响胸膜腔内压而改变 CVP 的测量值。

4. 保持管道畅通、无空气。

【肺动脉漂浮导管】

肺动脉漂浮导管是由 Jeremy Swan 和 William Ganz 等人设计并用于临床的，所以又称为 Swan-Ganz 导管。肺动脉漂浮导管不仅可以床旁监测肺动脉压（pulmonary artery pressure，PAP）、肺动脉嵌顿压（pulmonary artery wedge pressure，PAWP）、CVP、右房压（right atrial pressure，RAP）等，而且还可以通过热稀释法测量心排血量（cardiac output，CO）和抽取混合静脉血标本。

（一）肺动脉漂浮导管简介 肺动脉漂浮导管为四腔漂浮导管（图 10-5-9）。导管顶端有一个可充入 1.5ml 气体的气囊。导管近端为 3 个腔的连接端和一根热敏电极的连接导线。这 3 个腔分别为：开口于导管顶端的肺动脉压力腔，用于测量肺动脉压和抽取混合静脉血标本；开口于距顶

端 30cm 的导管侧壁的右心房压力腔，用于测量右房压和测量心排血量时注射指示剂液体；充盈导管顶端气囊的气囊阀。热敏电极终止于导管顶端近侧 3.5～4cm 处，通过导线与测量心排血量的热敏仪相连。

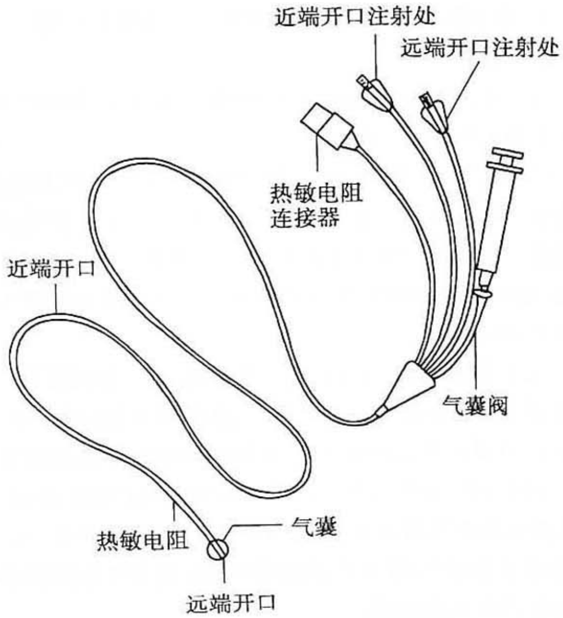


图 10-5-9　肺动脉漂浮导管的基本组成

（二）适应证　一般来说，对任何原因引起的血流动力学不稳定及氧合功能改变，或存有可能引起这种改变的危险因素的情况，都有应用肺动脉漂浮导管的指征。常用于下列几种情况：

1. 肺水肿和休克的诊断与鉴别诊断。

2. 指导急性呼吸窘迫综合征、脓毒症、急性心肌梗死和心源性休克等的治疗。

3. 高危手术、冠脉旁路手术、周围血管手术和腹主动脉瘤修补的围术期监护。

（三）禁忌证　肺动脉漂浮导管的绝对禁忌证是在导管经过的通道上有严重的解剖畸形，导管无法通过或导管的本身即可使原发疾病加重。如右心室流出道梗阻、肺动脉瓣或三尖瓣狭窄、肺动脉严重畸形、法洛四联症等。有下列情况时应慎用肺动脉漂浮导管：肝素过敏；细菌性心内膜炎；穿刺局部有感染；严重出血倾向或凝血障碍；心脏及大血管内有附壁血栓；完全性左束支传导阻滞，置管过程中可能损伤右束支造成完全性房室传导阻滞。

（四）置管方法　置管途径可以选择颈内静脉、锁骨下静脉、股静脉，而右颈内静脉是插入漂浮导管的最佳途径。

置管时，先置入导管鞘，再经导管鞘置入肺动脉漂浮导管，导管经上腔或下腔静脉进入右心房、右心室，最后到达肺动脉，直至气囊在肺动脉被嵌顿。置入过程中根据压力波形的变化（图 10-5-10）判断导管顶端的位置。导管已达满意嵌入部位的标准是：冲洗导管后，呈现典型的肺动脉压力波形；气囊充气后出现 PAWP 波形，放气后又再现肺动脉波形；PAWP 低于或等于肺动脉舒张压。

（五）并发症

1. 置入导管时的并发症　气胸、血胸、血肿形成、一过性心律失常、心脏传导阻滞、肺动脉破裂、导管打结、瓣膜损伤等。

2. 保留导管时的并发症　导管或穿刺局部感染、肺栓塞、心律失常、瓣膜损伤、心内膜炎、气囊破裂、肺动脉破裂、血小板减少等。

（六）参数的测量　通过肺动脉漂浮导管可获得的血流动力学参数主要包括 3 个方面：压力参数（包括 RAP、PAP、PAWP）、流量参数（主要为 CO）和氧代谢方面的参数。以这些参数为基础，通过计算可以获得更多的相关参数。常用的血流动力学参数及参考正常范围见表 10-5-6。

1. 压力参数

（1）右房压：导管置于正确的位置时，近端开口正好位于右心房内，经此开口测得的压力即为 RAP。RAP 反映静脉血容量和静脉血管床的张力；反映右心室充盈和排空情况以及右心室舒张期的顺应性。RAP 是评价容量状态、指导液体复苏最常用的指标。当右心室衰竭或右心室功能

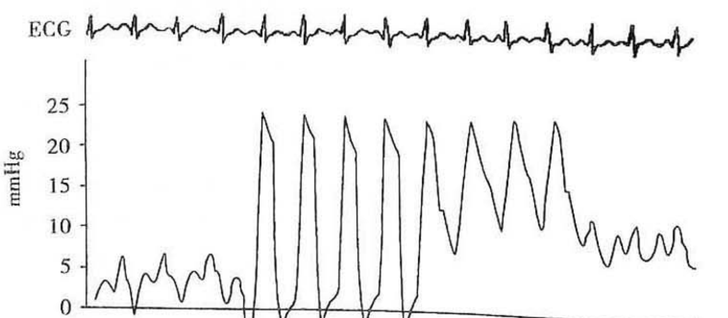


图 10-5-10　压力波形变化

（图取自 Irwin RS, Rippe JM. Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. 55）

表 10-5-6　血流动力学监测指标及参考正常值

指　　标	缩写	计算方法	参考正常值
平均动脉压	MAP	直接测量	82～102mmHg
右房压	RAP	直接测量	6～12mmHg
平均肺动脉压	MPAP	直接测量	11～16mmHg
肺动脉嵌顿压	PAWP	直接测量	6～12mmHg
心排血量	CO	直接测量	5～6L/min
心脏指数	CI	CO/BSA	2.8～3.6L/(min·m^2)
每搏输出量	SV	1000×CO/HR	60～90ml
每搏指数	SVI	SV/BSA	30～50ml/m^2
体循环阻力	SVR	80·(MAP－CVP)/CO	900～1500dyn·sec/cm^5
体循环阻力指数	SVRI	80·(MAP－CVP)/CI	1760～2600dyn·sec/(cm^5·m^2)
肺循环阻力	PVR	80·(PAP－PAWP)/CO	20～130dyn·sec/cm^5
肺循环阻力指数	PVRI	80·(PAP－PAWP)/CI	45～225dyn·sec/(cm^5·m^2)
左室每搏功指数	LVSWI	SVI·(MAP－PAWP)·0.0143	44～68g·m/m^2
右室每搏功指数	RVSWI	SVI·(PAP－CVP)·0.0143	4～8g·m/m^2
氧输送指数	DO_2I	CI·CaO_2·10	520～720ml/(min·m^2)
氧耗量指数	VO_2I	CI·(CaO_2－CvO_2)·10	100～180ml/(min·m^2)
氧摄取率	O_2ext	(CaO_2－CvO_2)/CaO_2	22%～30%

注：数据来源：中华医学会.临床技术操作规范：重症医学分册.北京：人民军医出版社，2009

受损、肺动脉高压、右心室舒张压升高或出现三尖瓣严重病变时，均可引起 RAP 增高。

（2）肺动脉压：导管顶端位于肺动脉内（气囊未充气）时，经远端开口测得的压力为 PAP。PAP 代表右心室收缩产生的收缩期压力；反映肺小动脉和肺毛细血管床的流量或梗阻情况。

（3）肺动脉嵌顿压：将气囊充气后，导管的远端嵌顿在肺动脉的分支时测量的气囊远端的压力为 PAWP。一般选择在呼气末测量 PAWP，因为此时胸腔内压力对 PAWP 的影响最小。PAWP 是评估肺毛细血管静水压和左室前负荷的重要指标。PAWP 反映肺循环的扩张和充盈压力；判断肺充血程度；与左房平均压密切相关，一般不高于后者 1～2mmHg。一般情况下，PAWP 能反映左心功能。在心排血量正常时，若 PAWP 在 8～12mmHg，提示心室功能良好，在低心排血量或循环障碍时，若 PAWP 小于 8mmHg，提示血容量相对不足。当 PAWP 高达 20mmHg 时，表明左心室功能欠佳；当 PAWP 超过 20mmHg 时，已有左心功能异常；若高达 30mmHg，则出现肺水肿。

2. 流量参数　肺动脉漂浮导管可测量的流量参数是 CO。CO 指心脏每分钟泵出的血量。通过热稀释方法可在短时间内重复或持续监测 CO。由于 CO 与体表面积(body surface area，BSA)有关，常采用心脏指数（cardiac index，CI）来表示，CI＝CO/BSA。低血容量状态时，通过 PAWP 和 CI 的动态监测可指导纠正循环容量的改变。当补充容量后，PAWP 回升至正常范围，CI 亦随之明显增高，则说明心脏功能正常，由于有效血容量降低所致。若 PAWP 增高至 15～18mmHg，而 CI 仍无明显增加或反而更低时，则提示由于心脏本身的改变或（及）后负荷增高所致。此时，若 PAWP 再增高，则将加重心衰或甚而引起肺水肿，故应暂停或减慢输液。

3. 混合静脉血标本　混合静脉血是指从全身各部分组织回流并经过均匀混合后的静脉血。从肺动脉内取得的静脉血是最为理想的混合静脉血标本。抽取时应首先确定肺动脉漂浮导管的顶端在肺动脉内，压力波形显示典型的肺动脉压力波形，气囊已排空。混合静脉血氧饱和度对于判断机体氧利用的情况具有重要意义。

（七）注意事项

1. 导管顶端在右心室的这段时间是插管过程中最容易引起致命并发症的阶段，应确保气囊已充气，操作要轻柔、迅速，尽可能减少导管的顶端在心室内停留的时间。

2. 应注意校正压力监测系统的零点水平，对整个管路进行常规冲洗，保证压力传导通路通畅。

3. 应用压力指标反映心脏前负荷时，应注意心室顺应性、胸腔内压力改变等相关影响因素。

【脉搏指示持续心排血量监测】

脉搏指示持续心排血量监测(pulse indicator continous cadiac output，PiCCO)是一种较新的微创 CO 监测技术。它是经单指示剂应用脉搏轮廓分析技术和肺热稀释技术相结合的监测方法。它不仅可以连续测量 CO 和动脉血压，还可以测量胸腔内血容量(intrathoracic blood volume，ITBV)和血管外肺水(extravascular lung water，EVLW)。PiCCO 可用于需要监测心功能和循环容量状态的患者，包括休克、急性呼吸窘迫综合征、急性心功能不全、肺动脉高压等。该项技术操作简单，损伤小，能同时反映肺水肿的情况和患者循环功能情况；能持续监测心排血量；与 PAWP 相比，EVLW 在监测肺水肿的发生与程度方面有一定优势。

【阻抗法血流动力学监测】

阻抗法血流动力学监测是一种无创的血流动力学监测方法，它以胸腔阻抗法为基本原理。胸腔阻抗随着心脏的收缩与舒张发生搏动性变化，通过心阻抗血流图仪(impedance cardiography，ICG)实时、连续监测血流动力学参数，具有无创、操作简便等特点。通过 ICG 可直接测量心率、平均动脉压、心室加速指数、胸腔内血容量、左室射血时间等参数，以此计算搏出量、心排血量、体循环阻力等参数。阻抗法测定血流动力学参数的准确性受多种因素影响。肺水肿、胸腔积液、血胸、胸壁水肿、二尖瓣关闭不全、扩张性心肌病、心律失常、肥胖、放置胸腔引流管、机械通气、发热或低体温、连续激烈的咳嗽和大幅摆动等因素均会导致监测不准确。

参考文献

1. Irwin RS, Rippe JM. Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

2. 中华医学会. 临床技术操作规范：重症医学分册. 北京：人民军医出版社，2009.

3. Christian R, Xavier M. Pulmonary artery catheter monitoring in 2011. Current Opinion in Critical care, 2011, 17: 296-302.

4. Kanu C. The Swan-Ganz catheters: past, present and future: a viewpoint. Circulation, 2009, 119: 147-152.

5. Jean-Louis V, Michael RP. The pulmonary artery catheter: in medio virus. Critical Care Medicine, 2008, 36(11): 3093-3096.

第三节　呼吸功能监测

曹同瓦　李先涛

呼吸主要为组织输送氧气、排出二氧化碳，可分为肺通气、血液氧合、氧运输、氧摄取和利用 4 个过程。呼吸功能监测(respiratory function monitoring)的目标是检测肺部氧气和二氧化碳的交换功能，评价呼吸力学和通气储备状况。

【临床观察】

对患者的临床观察，包括患者的呼吸形态，特别是呼吸的频率、节律、幅度、协调性以及呼吸困难发生的时相对呼吸功能的初步评估具有重要意义。

呼吸频率的测量对评估通气是否充分非常重要。静息状态下呼吸频率通常在 12～22 次/分；若基础水平低于 12 次/分提示通气不足以满足代谢需要，若呼吸频率大于 22 次/分可以反映早期的呼吸衰竭。若患者长时间呼吸频率超过 35 次/分可能需要机械通气；但有些患者的呼吸频率一直大于 35 次/分，仍可处于代偿状态，特别是在每分通气量随呼吸频率成比例增加的情况下。

呼吸节律和幅度变化，如浅快呼吸要比相同通气量的深而慢的呼吸效率差，可发生肺泡通气不足。持续的高频率呼吸往往提示呼吸肌的失代偿和疲劳。严重缺氧和代谢性酸中毒的患者会出现深大、快速的过度通气，浅慢呼吸则提示病情更加严重。

上呼吸道阻塞表现为吸气性呼吸困难，下呼吸道阻塞则呈呼气性呼吸困难。吸气时出现胸骨上窝和肋间隙凹陷提示产生了大于正常值的胸膜腔负压，呼吸功增加。呼吸费力的另一表现是胸锁乳突肌的用力收缩。呼吸时，辅助肌参与活动，出现低头、皱眉呼吸，说明患者呼吸极度困难。

呼吸作功增加伴随可能的通气不足可表现为异常的呼吸模式：呼吸肌协调障碍或呼吸肌反向活动。

此外，患者的神志、意识、唇及指甲有无发绀、球结膜有无充血和水肿、皮肤色泽和干湿，以及心率、心律、血压、周围微循环、出入液量、热量摄入、水和电解质的平衡等。

【呼吸力学和呼吸功监测】

最常监测的压力为气道内压和呼吸机内压。呼吸肌收缩产生的压力也可由以下公式计算得出：呼吸肌收缩产生的压力＝克服胸壁弹性阻力的压力＋克服气道阻力的压力。

1. 顺应性　单位压力改变引起的肺和胸腔容积改变定义为呼吸系统顺应性。

动态呼吸系统顺应性也称有效呼吸系统顺应性(C_{EFF})：对于机械通气的患者，C_{EFF} 是 V_T 除以输送该 V_T 所需的最大或峰值气道压力(P_{Peak})减去呼气末正压压力。即：$C_{EFF}=V_T/(P_{peak}-PEEP)$

C_{EFF} 包括气道和呼吸机管路对气流的阻力，以及肺和胸廓的容积和压力特征。正常 C_{EFF} 是 50～80ml/cmH_2O；当气道阻塞、分泌物增加以及气管内插管直径较小时 C_{EFF} 下降。

静态呼吸系统顺应性(C_{STAT})：在 V_T 结束没有气体进出肺时，使肺保持扩张时的气道压力称为平台压或静态回缩压力(P_{Plat})，可以通过暂时阻塞呼吸机流出道约 2 秒钟

测量获得。PEEP应从 P_{STAT} 中减去。即：$C_{STAT}=V_T/(P_{Plat}-PEEP)$。

C_{STAT} 反映了肺和胸廓的顺应性，不受气流阻力影响。正常范围是60～100ml/cmH₂O，在肺容积下降，如ARDS时下降。如 C_{STAT} 低于25ml/cmH₂O时撤机困难。

2. 内源性或自发性PEEP(PEEPi)　内源性PEEP指呼气末气体陷闭在肺泡内而产生的正压。当自主呼吸的呼气时间短于肺内气体排空至FRC的实际所需时间，会产生PEEPi，说明患者有动态肺过度充气，吸气时首先要克服PEEPi才能形成吸气气流，会增加吸气功。主要与呼气阻力增加、呼吸系统顺应性增高、呼气时间不足、呼气气流受限和通气参数设置不当等因素有关。内源性PEEP可引起气压伤、增加呼吸功、使患者发生人机对抗，影响血流动力学并可能导致顺应性计算的误差。对于机械通气的患者，可以在下次呼吸开始前阻断呼气末气流，允许气道和呼吸机管道内压力达到平衡，自发性PEEP数值可以从呼吸机测压计或气压描记图上读得。

3. 呼吸功的测量　呼吸功是跨肺压和 V_T 的乘积。根据呼吸功所克服的阻力不同还可分为弹力呼吸功(W_{ela})和阻力呼吸功(W_{res})。弹力呼吸功即克服呼吸系统弹性阻力所作的功，受肺和胸壁顺应性的影响，阻力呼吸功即克服呼吸道黏滞阻力所作的功，当气道阻力增加及存在内源性PEEP时阻力功增加。自主呼吸静息状态的呼吸功正常值为0.246(kg·m)/min(约合0.3～0.6J/L)，占全身氧耗量的1%～2%。任何使肺弹性或通气阻力增加者，均可导致呼吸功增加，如ARDS时患者的呼吸功可增至平时的50倍，占全身氧耗量的50%。机械通气时监测呼吸功，有助于临床医师了解患者的呼吸功能和呼吸机对患者的影响，及时调整机械通气。

【呼吸中枢驱动和呼吸肌力监测】

1. 通气驱动力的测量　$P_{0.1}$(口腔闭合压)为呼吸中枢驱动的简便易行的非创伤性指标。呼衰患者缺氧和 CO_2 潴留，可刺激呼吸中枢，导致 $P_{0.1}$ 升高，表明呼吸中枢处于兴奋状态。插管患者可以通过测量快速气道阻塞后100毫秒时的吸气压力来监测呼吸驱动力，正常情况下低于2～4cmH₂O。临床上常应用于：①评估呼吸中枢的驱动力；②指导撤机：$P_{0.1}$ 小于0.6kPa(6cmH₂O)可停用呼吸机，大于0.6kPa(6cmH₂O)不能撤机；③调节压力支持通气的压力支持水平。

2. 呼吸肌力量和耐力的测量

(1) 呼吸肌力量：呼吸肌力量指呼吸肌最大收缩能力，包括最大口腔吸气压(PImax)和最大口腔呼气压(PEmax)及最大跨膈压(Pdimax)。在功能残气量时，健康成人最大吸气负压大于－100cmH₂O，最大呼气正压大于150cmH₂O。反映呼吸肌力量的另一个常用指标是肺活量。

1) 肺活量(VC)：尽最大努力吸气后能被呼出的最大气体量。正常的VC大约为70ml/kg，但随性别、年龄和种族变化很大。在大部分阻塞性和限制性呼吸系统疾病中，低于10ml/kg通常伴随通气不足。

2) PImax：代表吸气肌肉收缩引起的胸腔最大负压值，最大吸气压力小于－30cmH₂O提示需要呼吸支持，如大于－30cmH₂O且能坚持3～5秒，与能成功撤机相关。

PEmax是评价呼气肌功能的指标。若PImax和PEmax过小，表明呼吸肌收缩产生的压力不能克服气道阻力和胸肺弹性阻力以维持足够通气量，易造成通气不足，出现缺氧和二氧化碳潴留。PImax可作为评价呼吸肌疲劳和呼吸肌锻炼疗效的客观指标之一。

3) 最大跨膈压(Pdimax)：跨膈压(Pdi)是指腹内压与胸膜腔内压之差，Pdi反映平静呼吸时呼吸肌(主要是膈肌)的收缩力，而Pdimax是在功能残气位(FRC)气道阻断后作最大用力吸气时所产生的跨膈压。

(2) 呼吸肌耐力：呼吸肌耐力是指呼吸肌维持一定水平的通气潜力。

1) 呼吸肌耐力测定的张力时间常数(TTdi)和驱动时间常数(DTm)：$TTdi=(Pdi/Pdimax)(Ti/Ttot)$，$DTm=(P_{0.1}/PImax)\times(Ti/Ttot)$。

2) 浅快呼吸指数(RSI)：近年来浅快呼吸指数(呼吸频率/潮气量，f/V_T 备受关注，f/V_T 可作为预测患者撤机的指标之一。在自主呼吸试验(患者脱开呼吸机，完全自主呼吸)的第一分钟，f/V_T 不超过100次/(min·L)可能预示患者撤机成功。

【气体交换功能监测】

1. 肺容量和动态肺容量　肺容量常用监测指标有8项：潮气量(V_T)、补吸气量(IRV)、深吸气量(IC)、补呼气量(ERV)、肺活量(VC)、残气量(RV)、肺总量(TLC)、功能残气量(FRC)。动态肺容量包括每分通气量(MV)、用力肺活量(FVC)、第一秒最大呼出量(FEV_1)、第一秒最大呼出率(FEV_1%)、通气储量等指标。具体可参考第十七篇呼吸系统疾病 第二章 呼吸功能及其障碍。

2. 通气功能监测

(1) 动脉血气分析 $PaCO_2$：动脉血气样本可直接测量 $PaCO_2$，后者用于评估通气是否足够并可用于诊断高碳酸型呼吸衰竭，也称为通气衰竭。在海平面水平，$PaCO_2$ 正常范围是35～45mmHg。如 $PaCO_2<35$mmHg，可能出现过度通气和呼吸性碱中毒。若 $PaCO_2>45$mmHg，则可能存在通气不足，高碳酸血症和呼吸性酸中毒。当 $PaCO_2>50$mmHg，存在通气衰竭。

$PaCO_2$ 急性升高或降低会导致pH降低或升高直至肾脏逐渐缓冲。结合pH和 HCO_3^- 浓度可判断高碳酸血症、低碳酸血症，呼吸性酸中毒和呼吸性碱中毒是急性还是慢性，以及可能并存的其他酸碱代谢紊乱。

(2) 呼气末 CO_2 分压的测量：插管患者呼气末 CO_2 分

压可模拟 $PaCO_2$，CO_2 波形图反映了无效腔和肺泡的 CO_2 分压。平台期时的 CO_2 主要来自肺泡气体，无效腔来源的处于最低值。

当肺泡通气低于灌注，如慢性阻塞性肺病，二氧化碳图形上就不会出现平台期，且呼气末 CO_2 分压和 $PaCO_2$ 之间的差值减少。相反，当灌注相比通气降低，如肺梗死或其他增加无效腔的疾病，呼气末 CO_2 将可能低于 $PaCO_2$。

（3）无效腔的测量：应用改良的 Bohr 公式可以计算出每次呼吸无效腔与 V_T 的比值（V_D/V_T）：$V_D/V_T=(PaCO_2-P_ECO_2)/PaCO_2$。

自主呼吸的健康人 V_D/V_T 在 0.3～0.4 之间。具有正常肺结构而应用机械通气的患者，由于气体会储存于呼吸机回路的可压缩部分，V_D/V_T 值接近 0.5。若≥0.7，提示有明显的呼吸系统疾病。

3. 动脉氧合评估

（1）动脉血气分析：动脉血气分析获得的动脉血 PaO_2 是评估动脉氧合是否充足的标准。海平面正常 PaO_2 大约是 100mmHg。但 PaO_2 随年龄反向变化，公式如下：正常 PaO_2（坐位）＝104.2mmHg－(0.27)×年龄(岁)

（2）动脉血红蛋白氧饱和度的测量：动脉血血氧饱和度与 PaO_2 的关系通过血红蛋白-氧解离曲线来描述。PaO_2 为 100mmHg 时，血红蛋白 100%饱和，进一步增加 PaO_2 氧饱和度也不会显著增加。

SaO_2 可通过解离曲线用 PaO_2 估计得到，也可用复合氧饱和度测量仪测量。复合氧饱和度测量仪在诊断一氧化碳中毒上有特殊价值。脉搏氧饱和度仪根据氧合血红蛋白和还原血红蛋白对所应用的两种波长的光吸收特性不同进行工作，但不能分辨除氧外其他物质结合的血红蛋白，如一氧化碳。

（3）肺泡气公式的应用：肺泡 O_2 分压（P_AO_2）不能直接测量，但可以用肺泡气公式评估：$P_AO_2=FiO_2(P_B-47)-PaCO_2/R$。

FiO_2 是吸入氧气浓度，P_B 是大气压，47 是 37℃时水蒸气饱和压，R 是呼吸商，代表产生 CO_2 与消耗 O_2 的比值（一般假定为 0.8）。通常 P_AO_2 和 PaO_2 之差为 10mmHg 或更小，随年龄增长会增加至 30mmHg。肺泡-动脉 O_2 差增加可以反映出 O_2 交换不足，这是一个很有用的呼吸功能监测指标。

（4）其他氧合指标：氧合指数（PaO_2/FiO_2）容易计算，不需要使用肺泡气公式。尽管 PaO_2/FiO_2 未考虑 $PaCO_2$ 变化，FiO_2 高水平时这个局限不很重要。

（5）静脉血分流和分流分数的测量：静脉血分流（$\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$）是流经肺时未被氧合的混合静脉血的部分。

$$\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T=(CcO_2-CaO_2)/(CcO_2-C\bar{v}O_2)$$

$\dot{Q}_T$ 是心排血量，CcO_2、CaO_2 和 $C\bar{v}O_2$ 分别是肺毛细血管、动脉和混合静脉血的 O_2 含量。肺毛细血管难以采样，其 O_2 含量可以通过假定等于 P_AO_2 计算获得。

$\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$ 正常值低于 0.07；通气-灌注比例失调或右向左肺内分流（$\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$）时 $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$ 增加。上述可用于计算吸纯氧（FiO_2＝1.0）时患者的 $\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$，因为该 FiO_2 消除了肺内通气-灌注不平衡的部分。一个更简单但准确性较差的方法是（$P_AO_2-PaO_2$）/20。若 $\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$ 超过 0.25，很难通过提高 FiO_2 来改善 PaO_2。

【氧输送和氧利用监测】

1. 氧输送的测量　输送至组织的 O_2 的数量（DO_2）是心排血量（$\dot{Q}_T$）和动脉血氧含量的乘积。即：$DO_2=(\dot{Q}_T)(CaO_2)=(1.39)(Hb)(SaO_2/100)+(0.003)(PaO_2)$

正常情况下，健康人心脏输送给组织的氧量平均值为 1000ml O_2/min。

2. 混合静脉血氧饱和度的测量　正常人混合静脉血氧饱和度大约为 75%，若 O_2 血红蛋白解离曲线无偏移，相对应于混合静脉 O_2 分压为 40mmHg。混合静脉血饱和度低于 60%，相对应于混合静脉 O_2 分压降至低于 28mmHg，组织氧运输量严重减少。实际上，当混合静脉血饱和度低于 50%时，常发生无氧代谢。

尽管混合静脉血饱和度降低有临床警示作用，该值正常或超过正常值时仍可能存在氧运输和利用不足。例如，在脓毒症中，混合静脉血饱和度可能超过 80%，而组织既不能从血中摄取 O_2，也无法进行有氧代谢。

3. 氧消耗的测量　全身氧消耗，可以通过闭合系统来测量，也可以用间接热量测量仪和 Fick 公式计算获得。

Fick 公式的内容为：全身的 O_2 消耗（VO_2）等于心排血量（$\dot{Q}_T$）与组织自单位体积血液中摄取的氧的乘积，后者等于体循环动脉血（CaO_2）和混合静脉血（$C\bar{v}O_2$）氧含量之差。即：$\dot{V}O_2=(\dot{Q}_T)(CaO_2-C\bar{v}O_2)$。

混合静脉氧含量正常值是 15ml/dl，健康人全身 O_2 消耗平均为 250ml/min，相当于从动脉血中摄取了 25%的 O_2，当运送入组织的 O_2 降低，机体就会动用储备。但当超过 50%的 O_2 被摄取时，通常会发生无氧代谢，并继发乳酸酸中毒。

4. 氧输送和氧利用的其他相关指标的测量　血清乳酸水平可作为无氧代谢发生发展的指标。有研究证实，乳酸水平超过 2mEq/L 与混合静脉氧分压低于 28mmHg 相关，危重患者死亡率增加。但须注意乳酸水平升高可能是乳酸降解的降低而非生成增加。

评估胃肠道氧合也可早期发现危重患者组织灌注不足。胃内放置一个充满盐水的气囊来测定胃黏膜 pH 值，放入大约 30 分钟后，胃 CO_2 分压与气囊 CO_2 分压平衡而计算胃黏膜内 pH 值。

研究发现胃黏膜内 pH 值低于正常值 7.35 与入重症监护室的患者死亡率相关，并可以通过干预措施纠正腔内 pH 值恢复至正常范围可降低死亡率。实际上，仍不清楚

任何一种评估 O_2 运输和利用的方法是否会优于尿量或体格检查改变的监测。

参考文献

1. Albert R, Spiro S, Jett J. Clinical Respiratory Medicine. 3th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008.

2. Goldman L, Schafer A. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012.

第四节 消化功能监测

朱会耕 赵锋

【肝功能监测】

肝脏的功能包括代谢、合成、解毒、分泌等。危重症患者肝功能恶化是一个相当复杂的过程，肝功能不全的程度可以从轻度的转氨酶升高一直到重度的肝衰竭。

（一）生化指标

1. 转氨酶 严重创伤、烧伤、休克、感染、药物等都可以导致肝细胞损伤与肝功能障碍。血清转氨酶是肝细胞膜通透性变化或肝细胞破坏程度的敏感监测指标。临床用于监测肝细胞损伤的主要是丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）和门冬氨酸氨基转移酶（aspartate transaminase，AST）。在肝细胞中，ALT 主要分布在细胞质，AST 主要集中在线粒体。细胞通透性增加时，从细胞内逸出的主要为 ALT，而肝细胞严重坏死时，线粒体内 AST 就释放出来，致血清 AST/ALT 升高。转氨酶活性水平可反映肝坏死程度，但酶活性下降可以是疾病恢复的表现，也可提示预后严重（如肝细胞大量坏死无能力产生转氨酶，血清中 ALT 可不升高，而胆红素升高明显，出现胆酶分离现象）。

2. 胆红素 肝脏的一个主要功能是结合与分泌红细胞破坏后的产物——胆红素。重症患者常见高胆红素血症原因有：肝外胆管梗阻：胆总管结石或狭窄、创伤性或医源性胆总管损伤、急性胰腺炎、恶性肿瘤；胆红素生成增加：大量输血、血液重吸收（如血肿、腹腔积血）、急性溶血；胆红素清除减少：药物性肝炎或肝内胆汁淤积、脓毒症、完全胃肠外营养、病毒性肝炎等。肝炎患者黄疸出现后在短期内迅速加深；持续时间长；且黄疸出现后病情无好转，需警惕重型肝炎。

3. 白蛋白 肝脏是合成白蛋白的唯一场所，血白蛋白水平是评估肝脏合成能力的最常用指标。白蛋白体内半寿期长达 21 天，肝损害后白蛋白的降低常在病后 1 周才显示出来。脓毒症患者白蛋白降解代谢可明显增加。

4. 前白蛋白 前白蛋白也在肝脏合成，半寿期远比白蛋白短，能更敏感地反映肝实质的损害。营养不良时前白蛋白也会降低。

（二）凝血功能 肝细胞严重损害可导致凝血障碍和临床出血。凝血酶原时间（prothrombin time，PT）延长，提示维生素 K 或者依赖维生素 K 的凝血因子（Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ和Ⅹ）缺乏。PT 延长到正常值的两倍以上，患者会出现瘀斑、牙龈出血、血尿等出血表现。暴发性肝功能衰竭时，PT＞100 秒，有肝移植指征。部分凝血活酶时间（active partial thromboplastin time，APTT）若延长，提示内源性凝血系统中凝血因子的活性降低，APTT 缩短则见于严重肝损伤所致 DIC 的高凝期。

（三）血氨 生理情况下体内氨主要在肝内经鸟氨酸循环合成尿素，再由小便排出体外。血氨＞118μmol/L 者常伴有意识障碍，但急性肝衰竭患者往往在血氨尚未明显升高时即已陷入昏迷，血氨测定不能作为判断急性肝衰竭患者肝性脑病的主要依据。

（四）神经精神状态 由于肝衰竭时常伴有脑病及昏迷，可通过格拉斯哥昏迷评分监测昏迷程度。另外，肝性脑病的分期指标也有助于对患者的监测。

【腹腔内压监测】

临床上各种因素均可引起腹腔内压增高，其中最常见的原因是腹腔内容物量增加，如腹水、腹腔内出血、腹膜炎、肠梗阻等。腹腔内压增高可导致多器官功能衰竭，并与患者的病死率密切相关。监测腹腔内压，及时发现并治疗腹腔高压成为危重病领域的重要环节。

临床上常使用膀胱测压法间接反映腹腔内压。膀胱测压具有简便、安全的、准确等优点，是目前公认的间接测定腹腔内压的“金标准”。腹腔内压的正常值应小于 5～7mmHg，IAP＞12mmHg 即为腹腔高压。腹腔高压可导致一系列病理生理变化，如：心排血量下降、静脉回流受阻、血压下降；内脏血管受压而血供不足；膈肌上移，潮气量下降，血氧分压下降、二氧化碳分压增加。当腹腔压力＞20mmHg 时，可出现以气道压增加、低氧血症、呼吸困难、少尿等为特征的腹腔间隔室综合征（abdominal compartment syndrome，ACS）。

【胃肠黏膜 pH 监测】

在休克或严重全身感染等危重症时，胃肠道血流量减少，胃肠黏膜处于低灌注状态，很早就出现缺血缺氧性损害，进而导致胃肠黏膜屏障破坏，发生应激性溃疡、细菌移位甚至多脏器功能衰竭。胃肠黏膜内 pH（intramucosal pH，pHi）监测是目前唯一应用于临床、直接监测胃肠道黏膜灌注的技术。临床上常采用胃张力计法间接测量 pHi。

胃 pHi 不仅能反映胃肠黏膜血流灌注及氧供情况，而且可预测严重并发症及病死率。胃 pHi 值越低，胃黏膜损伤越严重。当 pHi≤7.35 时，胃黏膜出血的可能性明显增加。应激性溃疡大出血的患者多存在显著的 pHi 下降。监测 pHi 有助于早期预防应激性溃疡的发生。pHi 降低也

是预测危重症患者发生多器官功能衰竭综合征的良好指标。研究发现 pHi 降低（<7.32）且入院 24 小时内未纠正的患者，病死率及多器官功能衰竭综合征的发生率均高于 pHi 正常患者。

参考文献

1. Irwin RS, Rippe JM. Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

2. Michael LC. Abdominal compartment syndrome. Current Opinion in Critical Care, 2009, 15: 154-162.

3. Gursoy O, Memis D, Sut N. Effect of proton pump inhibitors on gastric juice volume, gastric pH and gastric intramucosal pH in critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clin Drug Investig, 2008, 28(12): 777-782.

第五节　肾功能监测

楼浩明

在危重病科监护病房中，约 5%～30% 的危重患者会出现急性肾功能衰竭。危重患者由急性肾功能衰竭导致的死亡率是 15%～60%。肾功能监测（renal function monitoring）的意义在于，肾脏具有在危重疾病累及下，还有完全或基本上恢复功能的可能性。关键在于临床医师能否早期作出正确判断，并及时给予适宜的治疗。随着对急性肾功能衰竭及其预后的认识，尤其是危重疾病如创伤、烧伤、大手术或严重脓毒症对肾功能影响的研究，推出了急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）的概念，以利于对其早期诊断、早期处置。目前认为 48 小时内血肌酐上升≥0.3mg/dl（26.5μmol/L）或较原先水平增高 50%；和（或）尿量减少至<0.5ml/（kg·h）持续 6 小时（排除梗阻性肾病或脱水状态）即可诊断急性肾损伤。

危重病患者常见的急性肾损伤目前仍没有完美的诊断标准，急性肾损伤网络工作组（acute kidney injury network，AKIN）仍在对其更新论证。同样，目前也没有一种单一的指标，能够简捷、迅速、可靠地标示出危重患者的肾功能出现了早期损伤。虽然国内外的许多研究者致力于寻找这样一种理想的监测指标，但那些新兴的生物标记物还有待临床的进一步检验，并一直是这一领域的研究热点。在目前情况下，加强 ICU 医师对危重患者肾功能监护的理念是极为重要的。

目前临床上，血肌酐和尿量仍是诊断急性肾损伤的唯一可靠的监测指标，也是急性肾损伤分期的依据。但是，血肌酐并非敏感指标，尿量也易受到容量状态、药物等非肾脏因素的影响。危重患者肾功能监护目前仍然要依靠仔细询问病史，全面的体格检查，完善的实验室检查，包括 AKI 的新型生物学标记物，结合某些影像学检查，偶尔需通过肾活检，来及时判断危重患者的肾功能情况。其中，有些病史、症状、体征和检查能够提示肾功能的早期损害，帮助临床医师作出早期诊断，以便及时采取相应的措施，提高危重患者的抢救成功率。

【病史】

病史回顾需要仔细了解潜在的导致急性肾损伤的因素，包括：大手术、血容量不足、心搏出量下降、低血压的情况和持续时间；药物、毒物的使用接触情况；糖尿病、充血性心衰、贫血；已经存在的慢性肾功能不全；感染或系统性疾病史；既往的就诊和检查记录。

【症状和体征】

危重患者的生命体征是至关重要的。“正常血压”的危重患者如存在肾血管疾病，则可能是相对的低血压。心率增快、收缩压下降>20mmHg 或舒张压下降>10mmHg、口腔黏膜干燥，都是血容量不足的体征。中心静脉压的测量，在容量状态的床旁评估中扮演了重要的角色，能比其他检查更早发现容量异常。

【尿液检查】

1. 尿量　为了早期发现危重患者的急性肾损伤，需要监测患者每小时的尿量。尿量检测简便、花费少，然而其结果受许多临床因素的影响，包括血容量、利尿药的使用等。尿量持续 6 小时（排除梗阻性肾病或脱水状态）小于 0.5ml/（kg·h），就要考虑急性肾损伤。这是监护病房患者肾脏功能受损比较常见的指标，但少尿或无尿仅出现于约半数患者，且常出现于致病因素作用数天之后，有些非少尿性急性肾功能衰竭患者可无症状，容易漏诊。因此，将来可能需要与新型的生物标记物结合使用，以早期发现急性肾损伤。

2. 尿液沉渣检查　尿沉渣有助于在发现急性肾损伤后鉴别各种导致急性肾衰的疾病。在 ICU 中，常用于鉴别肾前性氮质血症和急性肾小管坏死。近年来开展的尿沉渣基因表达分析为肾脏疾病诊断开拓了新的领域，采用 RT-PCR 和实时定量 PCR 检测尿细胞颗粒酶-B 和穿孔素 mRNA 表达，对鉴别急性排异有着较高的敏感性和特异性。

3. 蛋白尿　是急性肾损伤发生的一个重要的危险因子。根据蛋白尿的形成机制，可分为肾小球性蛋白尿、肾小管性蛋白尿、溢出性蛋白尿、组织性蛋白尿。24 小时尿蛋白大于 3.5g 提示肾小球疾病。电泳可对蛋白尿的构成有清楚分析。

4. 尿钠　在少尿和急性肾功能衰竭时，钠的排泄反映出肾小管的功能。钠排泄分数计算如下：钠排泄分数＝［（尿钠×血肌酐）/（血钠×尿肌酐）］×100%，它代表了尿钠排泄量占肾小球滤过钠量的比例。出现少尿时，如果钠排泄分数<1% 常提示肾前性氮质血症，而钠排泄分数>1% 则提示肾性肾功能衰竭。容量评估最好是结合临床，不

能单依靠电解质的测定来判断。

【肾功能相关检查】

1. 血清肌酐　血清肌酐的浓度变化主要由肾小球的滤过能力(肾小球滤过率,glomerular filtration rate,GFR)来决定。血肌酐高出正常值多数意味肾脏受损,但是血肌酐并非敏感指标。因为肾小球滤过率下降到正常人的50%时,血肌酐才高于正常,而且血肌酐值受肌肉总量、年龄、肾小管分泌的影响。在急性肾功能损伤早期,血肌酐上升的程度较小,容易低估了GFR的损伤程度。当GFR下降50%之后,血肌酐的变化才较好地反映了GFR的损害。研究发现,血肌酐轻微的变化,即便未达到分级的标准,也与死亡率增高密切相关。急性肾损伤的AKIN标准的诊断时间窗为48小时,强调了血肌酐的动态变化,为临床早期干预提供了可行性。但是,目前AKI诊断所要求的血肌酐基线值在ICU中常常是不可能得到的。将来新型的生物标记物将在肾损伤发生的数分钟至数小时内增高,从而不必依赖血肌酐这一不完美的、时间延迟的标记物。

2. 血清尿素氮　肾功能轻度受损时,尿素氮检测值可以无变化。当肾小球滤过率下降到正常的50%以下时,血尿素氮的浓度才迅速升高。正常情况下,血尿素氮与肌酐之比约为10,高蛋白饮食、高分解代谢状态、缺水、肾缺血、血容量不足及某些急性肾小球肾炎,均可使比值增高,甚至可达20～30;而低蛋白饮食,肝脏疾病常使比值降低,此时可称为低氮质血症。

3. 血浆渗透压　危重患者中常存在由于过度应用甘露醇、大剂量蛋白制剂、右旋糖酐、淀粉代血浆等药物引起血浆渗透压过高,进而引起渗透性肾病。当血液的渗透压超过了肾小球的静水压,肾小球滤过停止,引起无尿型急性肾衰竭。同时,高渗的原尿引起肾小管上皮细胞损害,减少重吸收,加重肾衰竭的发生。因此,危重患者应密切监测患者的血浆渗透压,用药后血浆渗透压应<350mOsm/(kg·H_2O),或用药前后差值<55mOsm/(kg·H_2O)。并对应用甘露醇的老年患者、糖尿病肾病患者、合并用其他肾毒性药物的高危患者监测每小时尿量、血肌酐及尿小分子蛋白。

4. β_2-微球蛋白　正常人β_2-微球蛋白的合成率以及从细胞膜上的释放量相当恒定,β_2-微球蛋白可以从肾小球自由滤过,99.9%在近端肾小管吸收,并在肾小管上皮细胞中分解破坏,故而正常情况下β_2-微球蛋白的排出是很微量的。血清β_2-微球蛋白的升高可反映肾小球滤过功能受损或滤过负荷是否增加的情况,而尿液中排出β_2-微球蛋白增高,则提示肾小管损害或滤过负荷增加。在急慢性肾盂肾炎时,因肾脏受损,故尿β_2-微球蛋白升高,而膀胱炎患者则β_2-微球蛋白正常。排异时血β_2-微球蛋白增高先于肌酐,测定β_2-微球蛋白,有助于诊断尚处于亚临床期肾发生的排斥反应。

5. 视黄醇结合蛋白　正常时,视黄醇结合蛋白的尿排出量很少,因为经肾小球滤过的视黄醇结合蛋白大部分在近曲小管吸收而分解。其尿浓度升高可反映近曲小管重吸收能力下降,表明近端肾小管损伤。视黄醇结合蛋白比β_2-微球蛋白更容易发现近端肾小管损伤。

6. 核素检查　肾脏摄取^{99m}Tc-二乙烯三胺五乙酸(^{99m}Tc-DTPA)和巯乙酰三甘氨酸,前者为GFR的标志物,后者为肾血流量的标志物,可用来检查肾血管病变。第一种成分反映灌注,而第二种成分通过检测放射示踪物的摄取和排泄评估肾功能。

【急性肾损伤的新型生物学标记物】

由于传统诊断指标缺乏敏感性和特异性,近年来的研究热点是一些新型的生物学标记物,如胱抑素C,白介素-18,中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白,肾损伤分子-1等。但是,目前没有哪一种单个的生物标记物,能适用于所有临床情况来预测早期急性肾损伤。

胱抑素C仅经肾小球滤过而被清除,是一种反映肾小球滤过率变化的内源性标志物,并在近曲小管重吸收,但重吸收后被完全代谢分解,不返回血液,因此,其血中浓度由肾小球滤过率决定,而不依赖外来因素,如性别、年龄、人种和肌肉容积的影响,比血清尿素氮、肌酐有更高的敏感性和特异性,对于评价肾小球滤过率有非常重要的价值。初步研究提示血清胱抑素C升高较血肌酐升高可早出现1～2天,在急性肾小管坏死引起的急性肾衰患者中观察到尿的胱抑素C排出值是判定是否需要肾脏替代治疗的满意指标。因此,血清胱抑素C有可能作为急性肾损伤早期诊断的指标。目前其监测方法成熟可靠,已有商品化的试剂盒供应,但标准的参考值尚需进一步研究。

白介素-18诊断急性肾损伤的敏感性和特异性均大于90%,对缺血性急性肾损伤的特异性更好,不受中毒、慢性肾脏病和尿路感染的影响,倾向于和胱抑素C、中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白组合应用。

中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白作为单纯急性肾损伤早期诊断指标,特异性和敏感性较佳,有研究发现在急性肾损伤发生2小时后,尿中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白水平明显上升。但是,其水平受全身合并症、其他肾脏疾病和感染等因素的影响,研究的规模也较小。

肾损伤分子-1的优势是特异性较高,仅在缺血性和中毒性急性肾损伤中明显升高,肾损伤分子-1组合中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白应该是目前较有希望的急性肾损伤生物学诊断指标。

【影像学】

肾脏超声已成为最常用的影像学检查。这项检查有用、无创,能为梗阻、肾脏大小、有无肿块及肾脏超声结构提供可靠信息。研究显示其对肾积水检查的敏感性仅90%,不应以此断然排除肾积水。肾、输尿管、膀胱的结石相CT扫描已成为检测肾结石的首选,因为它能检测到各种类型

的结石，包括尿酸结石和输尿管非梗阻性结石。肾脏肿块可使用增强CT或肾脏超声检查。CT血管造影用于肾动脉狭窄研究，发展迅速。虽然它与磁共振相比都是一种无创的检查工具，但它需要使用碘造影剂，这对慢性肾病患者可能造成肾功能不全。磁共振血管成像使得肾血管病变的检查发生了革命性的变化。这项检查敏感性虽高但对狭窄程度的估计过高。磁共振也可用于检查肾脏肿块，其主要优点在于无创且不需要使用碘造影剂。

【危重病科的防治措施】

1. 预防、去除病因　肾性AKI占总数的80%以上，常见原因有脓毒症、药物、大手术、造影剂、低血容量和心源性休克等。危重病科医师在使用药物时，应对药物的肾脏不良反应有足够的认识，尽可能避免使用肾毒性药物，采取预防措施并密切监测肾功能的变化；密切观察患者每日的液体出入量，维持体液容量和血流动力学稳定，患者血容量不足应及时纠正；对危重病科中的老年患者、糖尿病患者应特别关注其肾功能的变化；由急性肾小管坏死、药物过敏、感染相关性急性间质性肾炎引起的急性肾损伤，去除病因对治疗急性肾损伤十分重要，包括改善缺血、停用肾毒性或过敏的药物、控制感染等。

2. 扩充血容量　肾前性少尿是危重病科常见的急性肾损伤之一。液体复苏是治疗危重患者的基础，目的是恢复微循环和大循环的灌注，防治多器官功能障碍和衰竭。通过扩容维持肾脏的灌注对防治急性肾损伤具有重要的意义。输入晶体溶液是治疗水电解质缺失时的基本治疗，扩容时首选。在有微循环障碍和毛细血管通透性增加时，输入胶体溶液以保障足够的组织灌注是必要的。白蛋白不宜常规使用，只限于应用合成胶体溶液有禁忌或已用大剂量仍效果不佳的患者。在用于危重患者扩容治疗的合成胶体溶液中，羟乙基淀粉200/0.5具有安全、有效、经济的特点，对凝血、血小板、单核吞噬细胞系统、肾功能都较安全，过敏反应发生率低。同时应测定血浆渗透压，可预防高渗透压性急性肾损伤。

需要使用造影剂时，高危患者应使用非离子等渗造影剂。水化对造影剂肾病有预防作用，推荐等张液体水化，但最佳水化液体种类和最佳注射速度尚不明确，应根据患者情况个体化应用。

3. 急性肾损伤目前并没有特别有效的药物　N-乙酰半胱氨酸、茶碱、心房利钠肽对急性肾损伤的预防效果尚不肯定。多中心的研究结果对袢利尿药、多巴胺不推荐使用。

4. 早期肾脏专科会诊　研究表明，早期肾脏专科会诊能降低急性肾损伤患者的死亡率。常常由于患者无尿量减少、医师没有及时检查肾功能等原因，造成主管医师没有及时发现早期的急性肾损伤，延误了肾脏专科的会诊。如果危重病科医师提高对患者发生急性肾损伤的警惕性，密切监护肾功能，早期及时请肾脏专科会诊，得到肾脏专科医师的支持，能够有效提高危重患者的救治成功率。严重AKI的主要治疗手段还是肾脏替代治疗，目前血液净化技术的飞速发展，将为改善危重患者急性肾损伤的预后提供良好的前景。

参考文献

1. 施海明，邹和建. 内科学新理论新进展. 上海：上海科学技术出版社，2012.

2. Haapio M, Lassus J. New markers of acute kidney injury. Duodecim, 2010, 126(22): 2581-2589.

3. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, et al. Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit. Crit Care, 2010, 14(3): 85.

4. Bolisetty S, Agarwal A. Urine albumin as a biomarker in acute kidney injury. Am J Physiol Renal Physiol, 2011, 300(3): 626-627.

5. Jay L Koyner. Assessment and diagnosis of renal dysfunction in the ICU. Chest, 2012, 141: 1584-1594.

第六节　代谢监测

沈　隽

危重病发生时，往往伴有内分泌、代谢方面的紊乱，其中包括糖代谢的变化、下丘脑-垂体-甲状腺/肾上腺轴的异常，也会常常出现水、电解质及酸碱平衡的紊乱，及时发现和纠正这些异常，可以改善患者的预后。

【危重病时糖代谢的变化】

无论患者以往有无糖尿病，一旦遇到创伤、疾病等应激情况，常常出现血糖升高。这一应激性高血糖一度被认为是一种有益的、适应性的机体反应，使得以葡萄糖为主要能量来源的组织——脑和血细胞可获得额外供能。因此除非达到肾糖阈的程度或出现高血糖相关的液体转移等并发症，一般不用胰岛素进行降血糖治疗。2001年Van Den Berghe的Leuven临床随机对照研究首次提出强化胰岛素控制血糖可降低危重病患者的病残率和死亡率。以后的10年里，一系列大样本的临床试验也证实应激性高血糖与病情的不良转归相关，并对血糖的控制程度做了进一步的探讨。

（一）危重病时发生高血糖的机制　血糖水平的维持主要受神经内分泌系统的调控，应激情况下，胰高糖素、儿茶酚胺、生长激素和糖皮质激素通过上调肝脏内的糖原分解和糖异生，使血糖升高，以应对细胞代谢需求的增加。这些激素的分泌是源于交感神经系统的激活，或是促炎介质的刺激。

胰岛素的作用是通过加强葡萄糖摄取、糖原合成，抑制糖异生而降血糖。应激时存在胰岛素抵抗，虽然胰岛素的分泌增加，但胰岛素依赖的葡萄糖摄取和利用受到影响，使血糖上升。危重病患者缺乏体力活动，肌肉组织对胰岛素的敏感性降低。此外对于已有糖尿病的患者来说，应激可

能无法促进胰岛素的进一步分泌，使血糖水平更为紊乱。

肠内营养、脂肪乳、含糖晶体和透析液的输入可能使血糖升高。含乳化剂的药物（如丙泊酚）、糖皮质激素、拟交感神经药、免疫抑制剂的治疗也可产生高血糖。

（二）血糖控制的目标　Van Den Berghe 对 1548 个接受机械通气治疗的外科 ICU 的患者进行前瞻性随机对照研究，强化胰岛素治疗组患者的血糖控制在 4.4～6.1mmol/L；常规治疗组患者的血糖维持在 10.0～11.1mmol/L。常规组死亡率是 8.0%，强化组是 4.6%，其中伴脓毒症的多器官功能衰竭引起的死亡率降幅最大。强化组血流感染率下降 46%；需要透析或血液滤过的急性肾功能衰竭的发生率下降 41%；红细胞输注量下降 50%；危重病多神经病变的发生率下降 44%；强化组的机械通气和特别护理时间有所缩短。

2001 年以后一系列有关危重病患者血糖控制的临床试验不断推出，入选病例的范围有所扩大，涵盖多中心、内外科 ICU 病房，也有回顾性的大样本分析。这些研究一致肯定了血糖控制的必要性。但是对血糖控制的程度做了进一步的探索，并且普遍认为强化血糖控制的患者，发生低血糖的风险明显增加，甚至死亡率也有所上升。常规血糖控制并不增加住院患者并发症的发生率，而低血糖的风险明显减小。

重症患者除发生高血糖外，还会出现血糖波动。血糖的反复波动要比可耐受的、适度的持续高血糖更为不利。Moritoki Egi 对来自 4 个中心的 7049 个危重病患者做了回顾性研究分析，以血糖的标准差作为波动的指标，发现死亡组的平均血糖波动明显大于生存组，血糖波动值越大，死亡率越高。现有的研究结果普遍认同血糖波动与死亡率上升之间的这一关系。此外，血糖波动越大，发生低血糖的风险就越高。如果通过降低血糖波动就可以取得良好效果，那就没必要为追求更严格的血糖控制目标而承受伴随低血糖发生的风险。

2009 年美国临床内分泌医师协会和美国糖尿病协会就住院患者的血糖控制达成共识，对于危重病患者来说，静脉内输注胰岛素是达到和维持血糖控制的首选方法。血糖大于 10.0mmol/L 时起用胰岛素，使血糖控制在 7.8～10.0mmol/L。

（三）脓毒症时的血糖控制　脓毒症是感染引起的全身炎症反应综合征（SIRS），其严重程度依次为脓毒症、重症脓毒症和脓毒性休克，随着脓毒症严重程度的增加，高血糖的发生率增加；胰岛素治疗的持续时间延长、剂量增加。脓毒症严重程度还与血糖波动呈正相关，自发或治疗相关性低血糖的发生率也有所增加。拯救脓毒症运动国际指南建议：入住 ICU 的重症脓毒症和脓毒性休克患者，控制血糖于 8.3mmol/L。胰岛素治疗的同时，以葡萄糖作为能量供给，每 1～2 小时测血糖，直至血糖值和胰岛素输注速率稳定后，每 4 小时测血糖。因快速末梢血糖的测定存在一些影响因素，所以出现低血糖时，需慎重判断，结合血浆葡萄糖的测定。

有关危重病患者胰岛素控制血糖的具体实施方案，可以通过监测血糖，调整胰岛素用量。最好有相应的表格，记录血糖、胰岛素剂量、饮食等即时数据，以利于血糖的良好控制。

【危重病时下丘脑-垂体-甲状腺轴的变化】

甲状腺激素（TH）包括甲状腺素（T_4）和三碘甲状腺原氨酸（T_3），T_3 对 TH 受体的亲和力比 T_4 高 10～15 倍，所以 T_3 具有更强的生物活性。甲状腺是内源性 T_4 的唯一来源，其分泌 T_3 的量仅占全部 T_3 的 20%，其余 80% 则在甲状腺外的组织中经脱碘酶的作用，由 T_4 转化而来。T_4 还可以转化为无生物活性的反 T_3（rT_3）。循环中的绝大部分 TH 是以蛋白结合形式存在的，而真正有生物活性的是游离 TH。TH 的分泌受下丘脑、垂体激素的调节。下丘脑的促甲状腺激素释放激素（TRH）刺激垂体产生促甲状腺激素（TSH），TSH 刺激 TH 的合成和分泌。TH 通过负反馈，抑制 TRH 和 TSH 的产生。

饥饿、脓毒症、手术、心肌梗死、骨髓移植等严重疾病时，血清 TH 水平降低。如果病情轻微，仅 T_3 水平降低（低 T_3 综合征）；病情严重而持续时，T_3 和 T_4 都降低、TSH 不升高，患者之前没有潜在的垂体或甲状腺疾病，这种状况被称为非甲状腺疾病综合征（non-thyroidal illness syndrome，NTIS），以往又称为甲状腺功能正常病态综合征（euthyroid sick syndrome，ESS）。它并不是真正的甲状腺功能减退（甲减）。

危重病患者，之前没有下丘脑、垂体或甲状腺疾病，临床没有甲减的表现。T_3、T_4 低下，TSH 正常或低下，但 TSH 大于 0.01mIU/L，rT_3 可能正常或升高，此时需考虑 NTIS 的存在。如果 T_4 低于 4μg/dl，预示死亡风险高。原发性甲状腺功能亢进者 TSH 多低于 0.01mIU/L。如果抗甲状腺抗体阳性，则提示原发性甲状腺疾病的可能。TSH 升高表示可能已有甲减，需要治疗。疾病恢复期，TSH 可短暂升高。阿司匹林、苯妥英钠、卡马西平、多巴胺等药物可以影响 TH 水平。

【危重病时下丘脑-垂体-肾上腺轴的变化】

肾上腺皮质产生的类固醇激素按生理作用分为糖皮质激素（GC）、盐皮质激素和性激素类皮质激素。GC 中具有生物活性的是皮质醇，它在维持机体代谢、心血管功能及免疫调节等方面起重要作用。在非应激情况下，皮质醇分泌是有节律的，清晨达高峰，夜间至最低。皮质醇的合成和分泌受促肾上腺皮质激素（ACTH）的调节：下丘脑产生的促肾上腺皮质激素释放激素（CRH）刺激腺垂体释放 ACTH，另外加压素对 ACTH 也有轻微的刺激作用。皮质醇通过负反馈抑制 ACTH、CRH 和加压素的分泌。

危重病时，皮质醇分泌的昼夜节律消失。发病早期，随着 CRH 和 ACTH 的升高、对负反馈作用的抵抗和抑制，皮质醇水平往往升高。在疾病的慢性期，皮质醇继续维持高

水平，但 ACTH 有所降低。下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴的适度激活是维持生存的关键所在，皮质醇水平的过高和过低都与死亡率的升高相关。因为皮质醇的极度升高反映应激的严重程度；皮质醇基线低或 ACTH 刺激下皮质醇仍低，提示应激反应差。临床上疑似肾上腺皮质功能减退的特征见表 10-5-7。

表 10-5-7　临床上疑似肾上腺皮质功能减退的特征

全身
发热、暴发性紫癜
临床
临床疾病
出血（弥散性血管内凝血、血小板减少症）
手术（肾上腺切除、肾上腺血管手术）
播散性细菌、病毒或真菌感染
药物相关的因素
之前已用糖皮质激素
皮质醇合成减少（依托咪酯、酮康唑）
皮质醇代谢增加（苯妥英钠、苯巴比妥、利福平）
神经精神
虚弱、疲乏、嗜睡、躁动、淡漠、抑郁、谵妄、昏迷
胃肠道
厌食、恶心、呕吐、腹泻、腹痛
血流动力学
无法解释的循环不稳定、低血容量性休克、高动力性休克
实验室
低血糖症、低钠血症、高钾血症、高钙血症、中性粒细胞减少症、嗜酸性细胞增多症、高泌乳素血症、甲状腺功能减退

肾上腺皮质功能减退的诊断尚不完善，文献大多以测定随机总皮质醇＜10μg/dl，或者予以 250μg ACTH 后皮质醇升高＜9μg/dl 作为参考依据。危重病时往往皮质类固醇结合球蛋白（CBG）降低，使游离皮质醇的百分比有所升高，而真正具有生物活性的是游离皮质醇，但目前其测定方法和参考值范围都不明确，所以不作为常规推荐。必须接受 GC 治疗的感染性休克或急性呼吸窘迫综合征（ARDS）患者不做 ACTH 兴奋试验。

有关危重病时水、电解质、酸碱平衡的紊乱详见第十四篇 代谢性疾病 第二章"水和电解质代谢紊乱"及第三章"酸碱平衡紊乱"。

参考文献

1. Egi M, Bellomo R. Reducing glycemic variability in ICU patients A new therapeutic target. J Diabetes Sci Technol, 2009, 3(6): 1302-1308.

2. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Diabetes Care, 2009, 32(6): 1119-1131.

3. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: Crit Care Med, 2008, 36(1): 296-327.

4. Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. J Endocrinol, 2010, 205(1): 1-13.

5. Mesotten D, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. The altered adrenal axis and treatment with glucocorticoids during critical illness. Nat Clin Pract Endocrinol Metab.

10

第十一篇　感染性疾病

第一章　总　论

张文宏　翁心华

由病毒、衣原体、支原体、立克次体、细菌、真菌、螺旋体、原虫、蠕虫等微生物感染所引起的疾病均可称为感染性疾病(infectious diseases)，感染性疾病(以下称感染病)中具传染性，并可导致不同程度流行者则又名传染病(communicable diseases or contagious diseases)，显然后者具有特定的含义，是感染病中的一部分。

长期以来我国学术界并不严格区分感染性疾病和传染性疾病，往往是将两者混用。这与我国处于发展中国家，传染性疾病负担较重，而非传染性的感染性疾病未能如传染性疾病那样得到重视有关。随着人类社会的全面进步及预防医学、临床医学、基础医学、药物学的迅速发展，人类与传染病的斗争取得了丰硕成果。世界卫生组织(WHO)于1979年宣布消灭了天花，其他传染病的发病率和病死率也明显下降，如曾经肆虐的流行性脑脊髓膜炎在我国的年发病例数降至228例(2010年)，慢性乙肝携带率也降至7.18%的历史低水平(2010年)，脱离高度流行区降至中度流行区水平。因此，当前在充分重视经典传染病的同时，与国际感染学术界接轨，感染病学范畴同时包括非传染性和传染性的广义感染性疾病概念逐渐成为共识，这既是我国感染病学发展的需要，也能进一步增强学科的完整性，有利于与国际上相对应学科的国际学术交流。

感染性疾病作为大的学科范畴的重要性毋庸置疑，但经典传染病和新发传染病的重要性也不容忽视。在科技高度发达的今天，传染病流行的形势依然严峻，鼠疫、霍乱、流感、肺结核、血吸虫病等经典传染病仍在广大的发展中国家流行。环境破坏、生态恶化以及不良的社会行为因素等多种原因又加速了新发传染病的不断出现和传播，即便是社会经济高度发展的国家也不能幸免，如西尼罗病毒在美国流行(2012年)以及新的类SARS冠状病毒在英国的发现(2012年)就再次证实传染性疾病不会随着社会经济发展而自动消除。随着全球化交通的飞速发展，传染病跨国传播和流行更加便利，生物恐怖也已成为全人类的现实威胁。每个国家都受益于其他国家传染病的控制成功，反之，也会由于其他国家的传染病失控而受到威胁。

因此，从第13版以来，本篇虽已经易名为感染性疾病篇，但经典传染病和新发传染病的疾病特征、诊治进展和规范不仅不能忽略，反而应加强对传染性疾病的研究和重视。当然，更为丰富的感染性疾病范畴的疾病论述将极大丰富本篇的内容，但为求保持本书的连贯性及各系统性疾病的原有完整性，仍将虽属感染病范畴的某些感染保留在各个系统疾病中。以下就感染性疾病的特征、流行特点以及诊治和预防的原则与进展进行概述。

【感染性疾病的特征】

感染性疾病的致病因素是有生命的病原体，它在人体内发生发展的过程与其他致病因素所造成的疾病有本质上的区别，感染性疾病具有的基本特征和临床特点是与其他疾病有所不同的。

(一) 基本特征

1. 病原体感染是致病原因　感染性疾病均有其特异的病原体，可分为病毒、衣原体、支原体、立克次体、细菌、真菌、螺旋体、原虫、蠕虫等，种类繁多，其所致的疾病也基本各异。与人类其他疾病相比，感染性疾病致病因素往往是由单一的病原体所致，而不像心血管疾病、肿瘤性疾病、风湿性疾病、代谢性疾病那样可能存在多种病因。

无论是病毒，还是细菌，抑或其他微生物在宿主的组织内复制可称之为感染。微生物在宿主体表或者空腔内复制若能引起临床症状和体征，也包括在感染的范畴。如产毒素大肠杆菌虽未侵入肠道组织内而仅在胃肠道空腔内复制，但可以引起腹泻病。宿主接触微生物分泌的毒素但未

直接与微生物接触引起的疾病也属于感染性疾病的特殊类型。反之，宿主体内先天寄生的大量正常菌群不仅不能视为感染，而且还能预防宿主的感染。若是破坏体内正常菌群则可致宿主对沙门菌等病原体的易感性。真正意义上的病原微生物仅仅是微生物界的一小部分。如流行性脑脊髓膜炎，即由奈瑟脑膜炎球菌的一小部分特殊克隆菌种所致。致病菌往往是经过长期的进化，逃避宿主的清除，变得更易传播，更易侵入组织进行复制，最终导致疾病。相比而言，条件致病菌则往往是健康人正常菌群中的无害成员，主要是在免疫功能低下的宿主中引发疾病。

病原体侵入人体后能否致病取决于病原体的数量、致病力、入侵门户以及宿主的反应等。单以数量而言，其致病数量经口途径，伤寒杆菌为 10^5 个菌体，志贺菌属则 10 个菌体即可，霍乱弧菌为 10^8 个菌体；吸入 1～10 个结核杆菌可使人受到感染，一般来说，病原体的数量愈大，引起感染的可能性愈大，一旦大量病原体侵袭人体时，潜伏期一般较短，病情较重；反之，则潜伏期长而病情较轻，或不发病。

致病力是指病原体能引起疾病的能力，这种能力是病原体黏附于宿主体表、侵袭组织、产生毒性物质和抗拒、逃避宿主防御功能的各种能力总和。现分叙如下：

（1）黏附：病原体能否黏附于表皮细胞，是能否引起感染的第一个环节，例如大多数病原体通过受损的皮肤、节肢动物叮咬或经胃肠道、上呼吸道、泌尿生殖道黏膜进入人体。首先应该是病原体表面的某些分子或细胞器可作为黏附素和黏膜上皮细胞表面的相应受体结合，如化脓性链球菌和金黄色葡萄球菌（金葡菌）的纤毛含有胞壁成分——磷壁酸可与上皮细胞表面的纤维结合素结合。革兰阴性菌带有菌毛，依不同抗原性菌毛可分为几种类型。大肠杆菌、沙门菌属、志贺菌属、克雷伯菌属等均带有Ⅰ型菌毛，可与上皮细胞表面的甘露糖结合。病毒与支原体的表面物质须与易感细胞表面受体结合，再进入细胞增生，如肺炎支原体尖齿部的 P_1 蛋白与呼吸道上皮细胞的涎酸（sialic acid）结合。

（2）侵袭组织和在体内繁殖扩散：某些病原体对组织侵袭力弱，附于黏膜后并不侵袭黏膜上皮细胞，仅在局部生长繁殖、产生毒素致病，如霍乱弧菌、产毒素大肠杆菌。某些病原体侵入黏膜，孳生繁殖，产生毒素，破坏黏膜和黏膜下层组织，形成病灶或溃疡，但不进入血流，如志贺菌属、非伤寒沙门菌属、侵袭性大肠杆菌、白喉杆菌等。金葡菌、化脓性链球菌等可产生透明质酸酶、溶纤维蛋白酶、弹性蛋白酶等多种酶类，有利于其进入表层下组织后进一步蔓延，并可反复进入血流向全身扩散。

（3）抗拒宿主防御功能：肺炎球菌、肺炎克雷伯菌（肺炎杆菌）的荚膜、链球菌属胞壁成分 M 蛋白质、革兰阴性菌“O”抗原、伤寒沙门菌的 Vi 抗原和葡萄球菌属的蛋白质 A 均有抗吞噬作用。化脓性链球菌产生的溶血素和葡萄球菌属产生的杀白细胞素可杀死吞噬细胞。有毒力的结核杆菌、布鲁菌可在吞噬细胞内存活并繁殖，不但可逃避特异性抗体和补体的攻击，还可随血流向他处播散。

（4）毒素：一般可分为外毒素和内毒素，前者是细菌繁殖时分泌的蛋白质或多肽，可直接损伤组织，如肉毒素、破伤风毒素、白喉毒素、炭疽毒素、肠毒素、链球菌红斑毒素、金葡菌表皮溶解毒素等。内毒素则是革兰阴性杆菌胞壁的脂多糖。

病原体感染虽然是感染性疾病必备的条件，但是否致病，尚取决于人体的免疫力，通常是指人体的天然免疫（innate immune），亦称非特异性免疫和固有免疫，如屏障作用、吞噬细胞作用、DC 细胞以及补体等构成的复杂免疫屏障，和获得性免疫（adaptive immune），亦称特异性免疫（由体液免疫和细胞免疫组成）。只有在病原体数量大、毒力强，突破宿主免疫屏障或人体免疫力低下时才会致病。

2. 有不同程度的传染性　所有感染性疾病均具一定程度的传染性，进一步把可导致不同程度流行者划归为传染病。经典意义上的传染病即指这一部分既具传染性且易造成不同程度流行的感染性疾病。但病原体的致病力以及人体的抵抗力都有差别，故各种传染病的发病率及人体在传染过程中的表现不尽一致。在没有人工免疫的情况下，有些传染病的发病率很高，如麻疹、天花等。有些传染病如脊髓灰质炎、流行性乙型脑炎等，受感染后仅少数人得病，多数成为潜伏感染（或称之为隐性感染）。由于人工主动免疫（疫苗接种）的大量推广，感染性疾病的传染性与发病率是可以降低的。

3. 流行性、地方性、季节性　感染性疾病根据流行强度和广度可分为散发、暴发、流行和大流行。散发是指某病在某地区的常年发病情况或常年一般发病率水平，此系人群对某病的免疫水平较高，隐性感染率较高或不易传播所致。暴发是指在短期内突然出现很多同类疾病的患者，这些患者大多是经同一传染源或同一传播途径而获得感染，近年来多重耐药菌、艰难梭菌等院内感染的暴发成为感染性疾病暴发的新特点。流行是指某病的发病率显著地超过该病常年发病率水平。大流行是指某病在一定的时间内迅速传播，波及全国各地，甚至超出国界和洲境。

不少传染病的发病率每年有一定的季节性升高，称为季节性，其原因主要为气温的高低和节肢动物媒介的有无。有些传染病或寄生虫病由于中间宿主的存在、地理条件、气温条件、人民生活习惯等原因，常局限于一定地区范围内发生，称为地方性传染病，如疟疾、丝虫病、血吸虫病、肺吸虫病、恙虫病等。自然疫源性病也属地方性传染病，如鼠疫、钩端螺旋体病（简称钩体病）等。目前有些非感染性疾病，由于大量发生于某些局限地区，亦称为地方性或流行性，如地方性甲状腺肿、流行性克山病，某些恶性肿瘤如肝癌、食管癌、鼻咽癌等亦有地方分布的现象，亦即“地方性”这名称并非传染病所特有。

随着全球气候变暖会导致传染病分布范围的扩大，预计今后 100 年内，海面的温度还将升高 3～7℃，由于温度

的变化，将带来新的降雨格局，加快了媒介昆虫的繁殖生长。全球气候变暖后不仅影响着宏观生物群落之分布，而且也影响着微观生态学的变化，不利于某些传染病的控制。人类进入21世纪后，其活动空间将扩大，其社会活动对环境的影响也会进一步加剧，因而可能出现若干难以预料的感染性疾病和新的流行特征。

4. 免疫性 人体在入侵病原体的影响下，主动积极地发挥种种对抗性防御反应，消灭病原体，破坏和排泄其毒性产物，这种抵抗力称为抗感染免疫，或称免疫性，但人体的免疫状态在不同感染病中常有不同。抗感染免疫是由宿主免疫系统组成的强大防御网络，主要由天然免疫（innate immue）和获得性免疫（adaptive immune）两个方面组成。近年来无论是天然免疫还是获得性免疫以及两者之间的相互作用均获得了巨大进展（见第四篇"疾病的免疫学基础"）。应该说免疫学的发展离不开感染病学，无论是19世纪末北里发现白喉抗血清，还是21世纪Toll样受体在抗感染免疫中的作用得到阐明，人类在与感染性疾病的斗争中对抗感染免疫方面的认识越来越深入，下一阶段将有可能更多的免疫调节药物和靶向治疗药物在感染性疾病的治疗方面得到应用。

宿主在接触病原体后，即启动抗感染免疫。除少数传染病如麻疹、天花、水痘等，一次得病后几乎不再感染，通常称为"持久免疫"外，临床上可出现下列情况：

(1) 再感染：是指同一感染病在完全痊愈后，经过长短不等的间隙再度感染，如感冒、细菌性痢疾、肺炎等。

(2) 重复感染：是指疾病的病程尚在进行中，同一病原体再度侵袭而又感染，此在血吸虫病、肺吸虫病、丝虫病等最为常见，为发展成慢性或重症的主要原因，晚期血吸虫病或丝虫病的象皮肿均是重复感染甚至反复感染的结果。

(3) 复发：是指初发疾病已转入恢复期或在痊愈初期，而发病的症状再度出现，病原体在体内亦再度出现，如疟疾、伤寒等。

(4) 再燃：是指初发病已进入缓解后期，体温尚未降至正常时，又复上升，再度发病，但一般为期较短如伤寒。

(二) 临床特点 感染性疾病的临床表现最终取决于微生物、宿主以及环境三者相互作用的结局。

事实上，当病原体入侵人体后并非都出现临床症状，例如在已获得对入侵病原体有特异性免疫的人体中，病原体在入侵部位或在体内被消灭，也可被排出体外。当病原体侵入人体后，停留在入侵部位或侵入较远的脏器，继续生长、繁殖，而人体不出现任何疾病状态，但能携带并排出病原体称为病原携带状态（如带菌状态、带病毒状态、带虫状态）。当人体被病原体侵袭后，损害较轻，不出现或仅出现不明显的临床表现，称为潜伏感染（亦称亚临床感染与隐性感染），但通过免疫学的检测，可发现对入侵病原体产生了特异性免疫（如特异性T淋巴细胞反应）。只有当侵入人体的病原体，在与人体相互作用的过程中，引起一系列病理生理和组织的变化，在临床上出现某一种感染病所特有的综合征时称为显性感染。虽然每种疾病的临床表现并不完全相同，然而在某些感染病特别是经典的传染病中其临床表现有共同的特点，可归纳为：

1. 病程经过有一定的顺序与规律性 一般分为4期。

(1) 潜伏期：从病原体侵入人体到最初出现症状的一段时间称潜伏期。潜伏期长短不一，视微生物种类、数量、毒力及人体免疫状态而定。短者仅数分钟或数小时，如细菌性食物中毒（主要为细菌的毒素所致），但大多数在数日之内，如白喉、猩红热、菌痢和SARS等；有的长达数月甚或数年，如艾滋病、狂犬病、麻风等。血吸虫病、丝虫病、肺吸虫病等的潜伏期宜从病原进入人体到初次出现虫卵或幼虫计算。有些传染病的潜伏期不易确定，但也有很多传染病的潜伏期比较恒定，或波动于一定范围内，因而对诊断、检疫和预防均有相当帮助。

(2) 前驱期：一般为1～2日，症状有头痛、低热、乏力等，一般较轻而无特异性。但某些感染可无明显前驱期。

(3) 症状明显期：大多数传染病在此期出现特有症状，病情由轻而重，逐渐或迅速到达高峰。继而随人体免疫力的产生，症状迅速或逐渐消退。死亡也多发生在本期。

(4) 恢复期：体温降至正常，症状大多消失，体力、食欲逐步恢复，直至完全康复。此时体内病理变化和功能紊乱也逐步恢复，病原体大多从体内消灭，少数患者成为病原携带者。某些传染病如乙脑、脊髓灰质炎、钩体病等可留有后遗症。

2. 发热 发热是感染病的突出症状，是其共同的表现。发热持续的时间随疾病的性质有长期、短期之别，一般由病毒、立克次体、支原体、某些细菌所引起的急性疾病，如流行性感冒、猩红热、SARS、肺炎球菌肺炎等，其发热时间较短，一般不超过2周。但有些细菌性疾病和寄生虫病如结核病、布鲁菌病、急性血吸虫病等，发热时间一般都较长。依其每日体温波动的不同变化可区分为多种热型，如稽留热、弛张热、间歇热、回归热、波状热、双峰热、不规则热等，这些热型虽在诊断上具一定的价值，但由于抗感染药物的及时应用，典型的热型在临床上现已少见。

3. 皮疹和黏膜疹 此为很多传染病的特征之一，虽种类繁多，形态与大小不一，但其出现日期、分布部位、发展顺序、存在的形态等在不同传染病常各具特点，故在诊断与鉴别诊断上均有相当参考价值。如风疹、水痘的皮疹出现于病程第1日、猩红热在第2日、天花在第3日、麻疹在第4日、斑疹伤寒在第5日、伤寒在第6或7日。水痘的皮疹多集中于躯干，所谓向心性分布；麻疹的皮疹多从颜面部开始向躯干部发展，继而向四肢扩展，所谓离心性分布。

4. 毒血症 此系病原体的代谢产物，特别是内毒素不断进入血液循环，导致多脏器功能紊乱及中毒性病理变化所致，临床上可表现为严重的头痛、全身酸痛、谵妄、脑膜刺激征、鼓肠、中毒性心肌炎、休克等，尤多见于重型急性感染

性疾病。

（三）近年来感染性疾病出现的新特征

1. 新发感染病与再现感染病成为新挑战　近二三十年来，感染病的“构成谱”发生了巨大的变化，感染病谱的变化，既是人类与疾病长期斗争的结果，同时又使人类面临新的问题和挑战。不断出现人类未发现的感染性疾病，或者经典传染病在新的时间或者区域出现流行。这些变化与病原体、宿主以及环境长期以来相互作用及演化有关，在一定的时间和空间里出现了新的流行特征，而表现为新发或者再现。

（1）经典感染性疾病：曾经在特定的时间内流行过，或者目前仍以较为稳定和可预测的发病率和死亡率在特定的区域内流行，如病毒性或细菌性呼吸道疾病及腹泻病，对药物敏感的疟疾和结核感染，以及各种经典的寄生虫感染和常见的院内感染等。

（2）新发感染性疾病：在人类中首次被认识的新传染病，就全球而言，近几十年来出现了数十种新的传染病，如H1N1甲型流感、SARS以及新型布尼亚病毒感染等，上述变化使当代感染病的构成出现了新的格局。

（3）再现感染性疾病：一些经典的传染病逐渐在控制中，但在某些地区，如亚洲和非洲结核病的流行，非洲脊髓灰质炎的流行，东欧白喉的流行，登革热在美国佛罗里达的流行，霍乱在海地的流行等，这些经典传染病死灰复燃，重新肆虐于人类，属于再现感染性疾病的重要类型；或者历史上曾经出现过的感染性疾病在新的区域出现（如美国出现西尼罗病毒感染的流行）；此外，随着抗生素的普遍长期应用，耐药株引起的感染问题将日益严重，如甲氧西林耐药葡萄球菌（MRS），多重耐药的革兰阴性杆菌（阴沟杆菌、肺炎杆菌、黏质沙雷菌、沙门菌属等），泛耐药或全耐药的肠杆菌属细菌和铜绿假单胞菌与不动杆菌等糖非发酵菌引起的感染，以及耐万古霉素肠球菌感染造成的院内感染暴发以及耐药疟疾的流行等，亦属于再现感染性疾病。

2. 人类本身活动带来的新问题　大致可分为两方面，一方面是某些与医学直接有关的活动，即所谓“医源性”活动，如创伤性诊疗技术、器官移植、免疫抑制药、抗肿瘤药物与广谱抗生素等引起的“机会性感染”；另一方面则是人类社会经济与生活习惯改变带来的问题，如随着旅游与国际交流日益频繁，将导致某些国家出现许多本土没有的传染病与寄生虫病。吸毒、同性恋引起艾滋病就是突出例子。老人与儿童的日托中心日益增多，如若缺乏适当的卫生条件，将发生某些疾病流行，如隐孢子虫或空肠弯曲菌引起的感染性腹泻。日益发展的都市化倾向，人口爆炸和生态环境的恶化促使人类传染病的传播。

3. 基因组学等新技术的应用极大提高了感染性疾病的诊治水平　除了将继续借助电镜、激光以及微生物学、寄生虫学和其他医学等新技术、新知识对现有的或新发现的病原体进行更新或更高水平上的研究外，有关感染病病原体的研究，将主要在分子水平上进行。更多的生物化学、分子生物学实验方法将应用于此领域。有关病原体的精细结构以及它们的功能、有关病原体如何侵入人体，如何引起病理损害，有关人体如何发挥自身防御系统来抵御病原体的侵入等将会获得更彻底的阐明。特别是大多数病原微生物的基因组已经得到解码，人类宿主本身的基因组测序也已经完成。人类可以在很短的时间内获得一个新病原体的基因组，从SARS以后，新型H1N1流感病毒，新型布尼亚病毒以及引起出血性肠炎的O104大肠杆菌均可在很短的时间内获得病原体的全基因组，进而对病原体的毒力因子进行鉴定，进而研发靶向药物或者新型疫苗。此外，基于病原体的基因型，可设计个体化的治疗方案，如对HCV感染，可以根据HCV的1型基因型与非1型基因型分别设计不同疗程的治疗方案，通过个体化治疗节省了医疗资源，还提高了治疗应答率。近年来在宿主基因组方面还发现宿主基因型（基因多态性分布）与宿主对疾病的易感性存在相关性。IL-28B基因型多态性被发现与慢性丙型肝炎治疗疗效存在相关性。将来的抗感染治疗方案不仅仅需要根据病原体的基因特征，还需要同时考虑宿主的基因特征，这种个体化的治疗方案将是未来医学的方向之一。

4. 对微生物在其他慢性疾病中的作用有更多的新认识　微生物感染不仅仅引起感染性疾病，更为重要的是可导致肿瘤、自身免疫性疾病以及消化系统疾病等。慢性乙型肝炎病毒感染可以诱发肝癌，人乳头状病毒感染诱发宫颈癌，EB病毒感染诱发淋巴瘤，空肠弯曲菌感染则可诱发吉兰-巴雷综合征，幽门螺杆菌感染则可引起胃溃疡和胃癌。随着对人类疾病认识的深入，感染性疾病的重要性不仅仅没有下降反而将极大推动整个医学的发展。

【感染性疾病的流行环节与预防】

感染性疾病中的传染病不仅在个体内发生，还会流行于人群中，其在人群中发生、传播和终止的过程称为流行过程。传染病在人群中流行必须具备传染源、传播途径和易感者3个基本环节，缺一即不会构成流行，即使已形成流行，也可因任一环节的切断而告中止。

（一）传染性疾病流行过程的3个基本环节

1. 传染源　系指体内有病原微生物存在，并能将其排出体外的人和动物。患者、病原携带者、受染动物等均可作为传染源，其在流行中的各自重要性则因不同传染病而异。

（1）患者：患者在多数情况下是重要的传染源，但不同传染病的传染期则有明显差别。病毒性肝炎、水痘等在潜伏期的后期即具传染性，而大部分传染病则以临床症状期为主要传染期，病愈后病原微生物也随着消失。为防止传染病散播的隔离时间一般参照其有关传染期而定。

（2）病原携带者：病原携带者可分为病后病原携带者和健康病原携带者，在后者中可能也夹杂一部分隐性感染病例。有些传染病的病原携带者是主要或重要传染源，如

流脑、伤寒、细菌性痢疾(菌痢)、脊髓灰质炎、白喉等。隐性感染患者虽无临床症状,但体内有病原微生物孳生繁殖,并通过一定途径将病原体排出体外。如何发现和处理病原携带者和隐性感染病例,是应予重视和亟待解决的问题。

(3) 受染动物:以动物为重要传染源的传染病主要有狂犬病、布鲁菌病(布病)、鼠疫、钩体病、乙脑、流行性出血热、地方性斑疹伤寒、恙虫病、血吸虫病等,动物中以啮齿类最为重要,其次为家畜和家禽。在上述传染病中,有些是人、动物共有的疾病,有些动物不发病而是病原携带者,有些则本是动物病。

2. 传播途径 病原微生物从传染源体内排出后,经不同方式到达易感者的所经道路称为传播途径。传播途径一般可分为:①空气传播,主要有普通感冒、流感、麻疹、白喉、猩红热、肺结核和 SARS 等。②经水传播,主要有伤寒、霍乱、菌痢、甲型和戊型病毒性肝炎、血吸虫病、钩体病等。③饮食传播,有多种肠道传染病、多种肠道寄生虫病,也包括经饮食传播的毒素类疾病,如产气荚膜梭状芽胞杆菌和金黄色葡萄球菌分泌的外毒素可经过饮食传播。④接触传播,可分为直接(狂犬病、性病等)和间接(通过污染的手或日常用品等)两类;通过性传播的疾病也是接触传播的特殊类型,如梅毒、淋病和衣原体感染引起的非特异性尿道炎等。⑤虫媒传播,经节肢动物如蚊、蝇、虱、蚤、蜱、恙螨、白蛉等媒介的传染病有疟疾、丝虫病、乙脑、黄热病、立克次体病、登革热、回归热、黑热病、莱姆病以及新型布尼亚病毒引起的发热伴血小板减少综合征和巴贝虫病等。⑥土壤传播,土壤中的感染期蚴(蛔虫、钩虫、粪类圆线虫等的幼虫)或芽胞(破伤风杆菌、炭疽杆菌等的芽胞)可钻入皮肤或沾污皮肤伤口而引起感染。其他还有血液、医源性传播。

3. 易感者 年龄、性别和职业与易感性有相当的关系,儿童特别是婴幼儿由于缺乏特异免疫,青壮年男子由于职业、工作关系与病原微生物的接触机会较多,因而易获感染。免疫缺陷者(年幼、老年、慢性疾病、肿瘤、应用肾上腺皮质激素和抗代谢药物等)对多种病原微生物易感。至于人群的易感性,则取决于该人群中每一个体的免疫水平,"周期性流行"乃与人群免疫力自然消长等因素有关。

(二) 影响流行过程的因素 环境条件对构成流行过程有重大的意义,不仅可以促使 3 个环节的结合,同时也可以把这种结合中的任何一个环节切断。环境条件包括自然因素和社会因素,前者主要是指地理因素和气候因素,例如长江流域特别是长江以南的某些湖沼和水网地区,气候温和,雨量充沛,杂草丛生,适宜于钉螺的孳生,这就成为血吸虫病流行地区分布特点。以啮齿类动物作为储存宿主以及节肢动物为虫媒的疾病则与这类储存宿主和节肢动物的繁殖季节、活动能力、病原体在其体内生存、繁殖的消长等有明显关系。寒冷冬春季节多发生呼吸道传染病;炎热夏季多发生消化道传染病,可能是由于呼吸道黏膜和肠道黏膜受到季节温度的影响,削弱了黏膜的防御能力。社会因素包括人群营养水平、居住条件、防疫工作、卫生设施、劳动环境等对传染病的发生和流行起着比自然因素更为重要的作用。

(三) 感染性疾病的预防 "预防胜于治疗"是一句古老而被人们所熟知的通俗语言,对感染性疾病来说更显重要。预防的一切措施都是针对构成传染病流行的 3 个基本的环节,在三者中应抓住其主要或薄弱环节重点突破,如对疟疾以控制传染源为重点,对白喉以保护易感人群为重点,对流行性斑疹伤寒以灭虱为重点等。

1. 控制传染源 对传染病患者必须做到早期发现、诊断、隔离和治疗,并立即及时将法定传染病(①甲类:鼠疫和霍乱;②乙类:病毒性肝炎、细菌性和阿米巴性痢疾、伤寒和副伤寒、艾滋病、淋病、梅毒、脊髓灰质炎、麻疹、百日咳、白喉、流行性脑脊髓膜炎、猩红热、流行性出血热、狂犬病、钩体病、布鲁菌病、炭疽、流行性和地方性斑疹伤寒、流行性乙型脑炎、黑热病、疟疾和登革热、传染性非典型肺炎;③丙类:肺结核、血吸虫病、丝虫病、包虫病、麻风、流行性感冒、流行性腮腺炎、风疹、新生儿破伤风、急性出血性结膜炎、手足口病和除霍乱、痢疾、伤寒和副伤寒以外的感染性腹泻病)向附近卫生防疫机构或医疗保健机构报告,以便进行必要的流行病学调查和制定相应防疫措施。

《中华人民共和国传染病防治法》自 1989 年 9 月 1 日起施行。文中规定:①对甲类传染病患者和病原携带者,乙类传染病中的艾滋病患者、炭疽中的肺炭疽患者,予以隔离治疗,隔离期限根据医学检查结果确定;②对除艾滋病患者、炭疽中肺炭疽患者以外的乙类、丙类传染病患者,根据病情,采取必要的隔离、治疗和控制传播措施;③对疑似甲类传染病患者,在明确诊断前在指定场所进行医学观察;④对传染病患者、病原携带者、疑似传染病患者污染的场所、物品和密切接触的人员,实施必要的卫生处理和预防措施。

2. 切断传播途径 根据不同传染病制定不同方案,对肠道传染病宜加强饮食卫生、个人卫生、粪管水管、用具消毒、吐泻物消毒等;对呼吸道传染病应开窗通风、保持空气流通,提倡戴口罩等;对虫媒传染病主要需有防蚊设备,并采用药物驱虫、杀虫。血吸虫病的传播途径较为复杂,需同时进行灭螺、治病、粪管、水管、个人防护等。组织力量杀灭啮齿类和蚊蝇等病媒昆虫,消除其他传播传染病的动物的危害。

3. 保护易感人群 包括特异性与非特异性措施。在特异性措施方面,采用人工免疫法,其中包括人工自动免疫和人工被动免疫两类。人工自动免疫是根据病原生物及其产物可激发特异性免疫的原理,用病原生物或其毒素制成生物制品,给人接种,使人主动地产生免疫力。预防接种后,人体免疫力可在 1～4 周内出现,维持数月至数年,免疫次数 1～3 次,主要用于预防。人工被动免疫是用特异性抗体的免疫血清给人注射,以提高人体免疫力。注入人体后免疫立即出现,但持续时间仅 2～3 周,免疫次数多为 1 次,

主要用于治疗某些外毒素引起的疾病，或与某些传染病患者接触后的应急预防措施。

人工自动免疫用的生物制品有活菌(疫)苗、死菌(疫)苗、类毒素三种。活菌(疫)苗由毒力减弱的活病原体(如细菌、螺旋体、病毒、立克次体等)制成，亦称减毒活菌(疫)苗，目前常用的有卡介苗、麻疹疫苗、脊髓灰质炎疫苗等。死菌(疫)苗亦称灭活菌(疫)苗，如目前常用的伤寒副伤寒联合菌苗、流脑多糖菌苗、流行性乙型脑炎疫苗等。细菌所产生的外毒素经甲醛处理后，去其毒性而保留其抗原性即为类毒素，如白喉类毒素、破伤风类毒素等。目前已从完整病原体疫苗发展到基因工程合成的蛋白质或肽链疫苗等亚单位疫苗，如病毒性乙型肝炎疫苗就是此类疫苗中最具代表性的品种。人工被动免疫用的生物制品有抗毒素与丙种球蛋白、特异高价免疫球蛋白等。

在医学领域中，抗菌药物预防性应用实则亦属非特异性保护易感人群的措施，如在内科领域中，抗菌药物大多用于预防肺部细菌并发症，昏迷、休克、心力衰竭等患者几无例外地采用抗菌药物。在外科领域中抗菌药物主要用于预防术后感染，其预防用药的范围较以前有所增扩，但绝大多数为术前或麻醉开始时一次给药。如不论手术大小和性质、有无指征即采用抗菌药物，以及手术前后多日、多次用药，则无疑将造成严重浪费。

【感染性疾病的诊断】

感染性疾病的诊断如同其他疾病一样必须是综合性的，包括流行病学资料、临床病史的采集、体格检查的发现以及实验室检查的结果等具有重要的参考价值。由于每一感染病均有特异的病原体，因此病原体的检出自然是确诊的主要依据，这对细菌性感染尤为重要。

病原体的检查可以通过光学显微镜直接检出病原体(如疟原虫、杜氏利什曼原虫、溶组织内阿米巴、新型隐球菌等)，但病原体的分离更显重要，通常是用人工培养基分离、组织或细胞培养方法获得确诊，一般细菌均能在普通培养基或特殊培养基内生长，只有病毒分离须采用组织或细胞培养的方法。某些特殊情况可能需要动物接种才能确定病原体(如恙虫病立克次体、大多数虫媒病毒等)。

近年来免疫学诊断技术有较大的发展。由于免疫学诊断技术特异性强、敏感度高、重复性好、操作简便，成为感染病实验室诊断的重要组成部分。酶联免疫测定是病原学诊断中最为常用的免疫学诊断方法之一，可用于抗原和抗体的检测，其方法有间接酶联免疫吸附试验、酶联免疫斑点试验、蛋白印迹法等。经典的抗体检测技术虽然有特异性交叉的弱点，但抗体检测仍是包括 HIV 感染、HCV 感染、甲型和戊型肝炎、乙型脑炎、EB 病毒感染和流行性出血热等病毒性传染病和布鲁菌病及梅毒等的重要检测手段。抗原检测应是检测的发展方向，但因检测敏感性受限于血液中病原体量，往往只能在一些持续性感染的检测中得到应用，如乳胶凝集试验用于检测新生隐球菌的感染，表面抗原检测用于 HBV 感染的检测等。一些新型的免疫检测手段也不断得到发展和应用，如结核病特异性蛋白(目前多采用 ESAT-6 和 CFP-10)多肽刺激后用酶联免疫斑点试验(ELISPOT)检测结核感染，无论是敏感性还是特异性均远优于传统的皮肤结核菌素试验(PPD 皮肤试验)。另外免疫荧光技术也已广泛用于检测多种组织细胞、体液、分泌物中特异性的抗原或抗体，特别是在婴幼儿呼吸道感染病毒病原体的检测方面已经成为关键的确诊性检测手段。此外固相放射免疫测定、免疫胶金技术、免疫组织化学技术、化学发光免疫分析技术等均已应用于临床，此处不赘述。

分子生物学技术的出现，使病原微生物的诊断达到了基因水平，通过直接探查基因存在状态或缺陷对疾病作出判断。其探测的目的是 DNA 或 RNA，前者反映基因的存在状态，后者反映基因的表达状态。由于分子生物学诊断技术具有高度敏感性与特异性，操作简便迅速，已广泛应用于病毒、细菌、支原体、衣原体感染的诊断。具有代表性的诊断技术分为三大类：核酸分子杂交、聚合酶链反应(PCR)和 DNA 芯片(DNA Chip)技术，具体详见各节。这些技术无论是在病原体的检测还是耐药性的快速诊断方面均具有极大的优势，相信今后若干年，分子生物学诊断技术将会有一个很大的发展前景。

【感染性疾病的治疗】

感染性疾病的治疗包括特异性病原治疗和一般对症治疗。利用化学药品治疗传染病和寄生虫病虽由来已久，但20世纪30～40年代磺胺药和青霉素G先后问世，显然启动了其他抗微生物药物特别是抗生素的迅速发展，头孢菌素类(cephalosporins)、喹诺酮类(quinolones)以及碳青霉烯类的发展最快，品种最为丰富，其次是对阳性菌和非典型病原体如支原体和衣原体作用较强的大环内酯类以及对金黄色葡萄球菌感染具有显著活性的糖肽类等也有较多的抗菌药物如万古霉素和替考拉宁等问世。特别是近年来科学家们致力于研发新的治疗药物，如利奈唑胺、达托霉素和替加环素等新药也纷纷问世，这些药物对耐药金葡菌(包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌，MRSA)、肠球菌(包括 VRE)和肺炎链球菌(包括 PRSP)等具有良好抗菌活性。替加环素对多重耐药的 MRSA 及肠球菌均具抗菌活性，而尤其是对耐多药鲍曼不动杆菌亦具抗菌活性，为临床治疗严重耐药菌感染提供了新的手段。此外，在抗真菌药物及抗 HBV、抗 HIV 药物等方面也进展迅速。抗真菌药物中，吡咯类的伊曲康唑与三唑类的伏立康唑具广谱抗真菌作用，尤其对曲霉属具杀菌作用；棘白菌素类的卡泊芬净和米卡芬净等，对念珠菌属和曲霉属具良好抗菌作用。抗病毒药物近年发展颇为迅速，美国 FDA 批准用于抗 HIV 药物包括核苷类似物、非核苷类反转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、融合抑制剂、整合酶抑制剂以及其他类型的抗艾滋病药物已有 30 余种。

抗乙肝和丙肝治疗中，同样有长效干扰素、多种强效和低耐药的抗病毒药物如恩替卡韦等的上市和临床广泛应用大大提高了对乙型肝炎以及丙型肝炎的治疗成功率，极大地延缓了慢性肝病的疾病进展和降低了相应的肝硬化和肝癌发生率，降低了传染性肝病的病死率。在抗寄生虫药物方面，20世纪70年代广谱抗蠕虫药吡喹酮的发现，使血吸虫病的治疗取得了划时代的进展，此后苯并咪唑类药物的合成也为线虫病治疗提供了重要的武器。

感染性疾病的正确治疗不仅包括针对病原的特效治疗，完整的治疗方案尚应包括组织损伤的修复和脏器功能的重建以及水、电解质、酸碱等紊乱的纠正。如感染性心内膜炎一旦出现心力衰竭，采取一切措施维持心功能和及时掌握手术时机应摆在首要地位。钩体病致肺出血、肝肾衰竭其相应处理的主要性显然胜过抗菌治疗。

总之，当前国内外在感染性疾病领域取得了重大的进展，经典传染病得到了有效控制，对新发传染病的发现和控制能力迅速得到提高，新型的抗感染治疗和预防手段不断问世，这些进展为进一步控制各种感染性疾病甚至消灭一些重大传染病提供了可能性。但需要注意，未来还面临更大的挑战，包括耐药性感染性疾病的蔓延，结核等经典传染病的有效诊治手段仍面临较多不能满足的临床需求，毒力和传播性更强的新发传染病随时有可能再度袭击人类并随着全球化经济文化交流而迅速传播。从这一点来讲，感染病学科不仅仅是一个古老的学科，更是一个年轻的学科，也是一个转化医学成果最为丰富的领域，每一个从业感染性疾病防控、治疗、基础研究的卫生工作者都能在这个领域作出自己的贡献。

参考文献

1. 翁心华. 对感染病学科现状的思考. 中华传染病杂志，2006，24(2)：73.

2. 中华人民共和国传染病防治法. 北京：中国法制出版社，2004.

3. Fauci AS, Morens DM. The perpetual challenge of infectious diseases. N Engl J Med, 2012, 366(5): 454-461.

4. Relman DA. Microbial genomics and infectious diseases. N Engl J Med, 2011, 365(4): 347-357.

5. Hedayat M, Netea MG, Rezaei N. Targeting of Toll-like receptors: a decade of progress in combating infectious diseases. The Lancet Infectious Diseases, 2011, 11(9): 702-712.

第二章　抗感染药物的临床应用

11

第一节　抗菌药物的临床药理

张菁　张婴元

抗菌药等抗感染药的临床药理学研究已有数十年历史，积累了大量的资料。自20世纪90年代以来，抗菌药物(antibiotics)药代动力学(pharmacokinetics, PK)和药效动力学(pharmacodynamics, PD)两者相结合(PK/PD)的研究，对抗菌药物给药方案的优化、防止细菌耐药性产生及临床合理应用起了重要的指导作用。本节主要叙述抗感染药的体内过程，及其与药效学的关系，供临床治疗用药时参考。

【抗感染药的体内过程】

抗感染药中主要为抗菌药，以下对该类药物体内过程予以重点叙述，同时也对某些抗病毒药等的吸收、清除等予简述(表11-2-1)。

任何抗菌药物，除口服或局部应用不吸收者外，在体内均存在着吸收、分布及排泄过程，某些药物尚可在体内代谢。抗菌药物自不同途径给药后经吸收(口服和肌注)进入血液循环，此即为吸收过程，静脉给药者直接入血，并无吸收过程。进入血液循环的药物以两种形式存在，一部分与血浆蛋白结合，一部分未结合者呈游离状态，此两部分呈动态可逆性平衡。药物呈游离状态者可分布进入组织体液中，并可有部分在组织内代谢。继分布过程之后或在分布过程中药物开始自体内消除，以药物原形或代谢物形式排出体外，大多情况下药物的原形和代谢物同时排出。

(一) 吸收过程　不同的抗菌药物其吸收程度和吸收速率各不相同。口服及肌注给药者均有吸收过程。一般在口服后1～2小时，肌注后0.5～1小时药物吸收入血达高峰血药浓度。口服吸收完全的药物有头孢拉定、头孢克洛、阿莫西林、克林霉素、利福平、多西环素、复方磺胺甲噁唑(SMZ+TMP)、甲硝唑、左氧氟沙星、加替沙星和莫西沙星

表 11-2-1　抗菌药物药代动力学特点

药　物	剂量和途径	血峰浓度均值或范围(mg/L)	血半衰期(h)	口服生物利用度(%)	主要清除途径	蛋白结合率(%)	尿排出量(%)
青霉素 G	60 万 U im	12	0.5	10～15	肾	46～65	79～85
	1200 万 U/d ivgtt	16					
青霉素 V	500mg po	5～8.2	0.5～0.8	60	肾、肝	75～80	20～40
普罗卡因青霉素	30 万 U im	1.6	0.5		肾		60～90
苄星青霉素	120 万 U im	0.12U/ml			肾		
		0.03U/ml(24h)					
		0.02U/ml(14d)					
苯唑西林	0.25g iv	9.7	0.5～1	30～33	肾、肝	90～94	
	0.5g im	15					40
	1g po	11.7					23～30
氯唑西林	0.5g po	7～14	0.5～1	50～75	肾、肝	94～95	35～50
	0.5g im	15					
氨苄西林	0.5g iv	17	1～1.5	40	肾、肝	20	70
	0.5g im	7～14					56
	0.5g po	2～6					20
阿莫西林	0.25g po	3.5～5	1～1.5	60～75	肾	17～20	60
	0.5g po	5.5～7.5					
哌拉西林	0.5g im	4.9	1～1.5		肾、肝	17～22	49～68
	1g im	13.3					
	2g im	30.2					
头孢氨苄	0.5g po	16～18	0.6～1	90	肾	10～15	80
头孢拉定	0.5g iv	46	0.8～1	90	肾	8～12	90
	1g im	12					66
头孢噻吩	0.5g im	10	0.5～1		肾、肝	50～60	60～70(原形)
	1g im	20					20～30(代谢物)
	1g iv	30～60					
头孢唑林	0.5g im	37	1.8～2		肾	74～86	70～80
	1g iv	185					
头孢硫脒	0.5g ivgtt	38.8	1.2		肾	23	90
	0.5 im	26.2					
头孢呋辛	0.75g im	27	1.1～1.4		肾	50	89
	0.75g iv	50					
头孢呋辛酯	0.5g po	7～10	1.2～1.6	36～52	肾	50	32～48
头孢克洛	0.25g po	6	0.6～0.9	93	肾	25	60～85
头孢丙烯	0.5g po	10.5	1.3～1.8	89～95	肾	36	62～69
头孢孟多	1g iv	139	0.7～1		肾	78	65～85
	2g iv	240					
	3g iv	533					
头孢替安	1g ivgtt	75	0.7～1.1		肾	40	60～75

续表

药　　物	剂量和途径	血峰浓度均值或范围(mg/L)	血半衰期(h)	口服生物利用度(%)	主要清除途径	蛋白结合率(%)	尿排出量(%)
头孢克肟	0.2g po	2	3～4	40～50	肾	65	50
头孢特仑酯	0.2g po	2.9	0.9		肾	75	32.8
头孢他美酯	0.5g po	4.11	2.2～2.8	50	肾	22～25	45～51
头孢地尼	0.3g po 0.6g po	1.6 2.87	1.6～1.8	16～21	肾	60～70	26～33
头孢托仑酯	0.2g po	1.8	1.6	14～16	肾、胆	88	20
头孢泊肟酯	0.1g po 0.2g po 0.4g po	1.4 2.3 3.9	1.9～3.2	50	肾		80
头孢噻肟	0.5g im 1.0g im	11.7 20.5	1		肾	35～40	60
头孢唑肟	1.0g iv 1.0g ivgtt	136～159 69～84	1.49～1.9		肾	30	80
头孢曲松	0.5g im 1g im 2g im	82 151 257	5.8～8.7		肾肝	85～95	33～67
头孢他啶	0.5g iv 1.0g iv	45 90	1.9		肾	10～17	80～90
头孢哌酮	1.0g im 1.0g iv	65 153	1.7		肾、肝	82～93	20～30
头孢吡肟	1g iv 1g im	78.7 25.9	2.6		肾	15～19	80～90
头孢匹罗	1g iv 1g ivgtt	86.7 60	1.2～1.7		肾	5～10	80.3～92.3
头孢噻利	2g iv	144.5	2.8		肾		99
头孢西丁	1.0g im	22.5	0.68～0.77		肾	65～80	90
头孢美唑	1.0g ivgtt	76.2	1.2		肾		85～92
头孢替坦	1g iv 1g im	158 71	3～4.6		肾	88	51～81
头孢米诺	0.5g im	54.3	2.2～2.7		肾		90
亚胺培南	0.5g ivgtt	21～58	1.0		肾	20	70
美罗培南	1.0g ivgtt	39～58	1.0		肾	22	70
帕尼培南	0.5g ivgtt	27.5	1.0		肾	6～7	91.5
厄他培南	1g iv	137	4.3～4.6		肾		40(原形) 40(代谢物)
比阿培南	0.3g iv	17.3	1.03		肾		63.4
法罗培南	150mg po						
氨曲南	1.0g iv	125	1.5～2		肾	50	70

续表

药　物	剂量和途径	血峰浓度均值或范围(mg/L)	血半衰期(h)	口服生物利用度(%)	主要清除途径	蛋白结合率(%)	尿排出量(%)
阿莫西林/克拉维酸	0.375g(0.25g/0.5g)po	5.6/3.4	0.9～1.07/0.9～1.12		肾	18/25	50～70/25～40
氨苄西林/舒巴坦	1.5 iv 3 iv	40～71 109～150	1		肾		75～85
替卡西林/克拉维酸	3.1g(3g/0.1g)iv	330/8	1.1		肾		
哌拉西林/他唑巴坦	3.375 iv 4.5 iv	209 224	0.7～1.1		肾	45/9	60～70/35～45
头孢哌酮/舒巴坦	2g(1g/1g)iv	236.8/130.2	1.7/1		肾		25/72
拉氧头孢	1g iv 1g ivgtt	101.2 77.2	2.3/2.25		肾	60	90
庆大霉素	1mg/kg im	4	2～3		肾		40～65
妥布霉素	80mg im	3.7	1.5～3		肾		80～85
阿米卡星	0.25g im	11	2		肾	3.5	85～98
奈替米星	2mg/kg ivgtt	11.8	2.5		肾		60～90
异帕米星	200mg im 200mg ivgtt	10.2 17.13	2～3 1.8		肾		85
小诺米星	60mg im 60mg ivgtt	5.6 4.3	2.5 1.69		肾		80
依替米星	0.1g ivgtt	11.3	1.5		肾	25	80
四环素	0.5g po	3～5	6～10	30～70	肾、肝		20～70
米诺环素	0.2g po	3～5	11～33	95	肝、肾	55～75	4～9
多西环素	0.2g po	3～5	14～22	93	肾、肝	60～95	35～40
替加环素	0.1g iv	30～58	42.4		肝、肾	71～89	33
氯霉素	1.0g po	8～12	1.3～3.5	76～93	肝、肾	44～60	92～93
甲砜霉素	0.5g po	4.7	1.5		肾		70～90
麦迪霉素	1g po	1.13	2.4		胆		2～3
红霉素	0.25g po	0.3	1.6～1.7		胆	18～44	2.5
阿奇霉素	0.5g po	0.4～0.45	35～48	37	胆		12
克拉霉素	0.5g po	2.12	3.5～4.9	55	肝肾	70	32 (原形+代谢物)
罗红霉素	0.3g po	9.1～10.8	8.4～15.5	72～85	肝	86～91	7.4
林可霉素	0.5g po 0.6g im	2.6 11.6	4～5	少	胆	60～80	9～13
克林霉素	0.15g po 0.3g im	2.5～3 4.9	3	90	胆	60	13

续表

药 物	剂量和途径	血峰浓度均值或范围(mg/L)	血半衰期(h)	口服生物利用度(%)	主要清除途径	蛋白结合率(%)	尿排出量(%)
万古霉素	1.0g ivgtt	25～40	4～6		肾	55	80～90
去甲万古霉素	0.8g ivgtt	40	3.3		肾		85
替考拉宁	0.4g ivgtt	71.7	47～100		肾	90	65
夫西地酸	0.5 po	14～38	5～6	46～69	胆	97～99.8	
达托霉素	4mg/kg iv 6mg/kg iv	57.8 93.9	9.4		肾		80
磺胺嘧啶	2g po	30～60	8～13	70～90	肾	20～50	60～85
利奈唑胺	0.6g po 0.625g ivgtt	12.7	4.5～5.5	100	肾、代谢	31	30～35(母药) 50(代谢物)
磷霉素钠	1g ivgtt	46	3～5	37	肾	2.16	90
SMZ/TMP	800/160mg po	57.4/1.72	10/8～10		肾、肝		84.5/66.8
吡哌酸	1.0g po	5.4	3～3.5	少	肾	1400	70
诺氟沙星	0.4g po	1.4～1.6	3～4	30～40	肾肝	10～15	26～32(原形) 5～8(代谢物)
氧氟沙星	0.4g po	2.9	5～7	98	肾	20～32	65～90
环丙沙星	0.5g po 0.2g ivgtt	2.4～2.6 2.1	3.3～4.9	49～70	肾肝	20～40	40～50
吉米沙星	0.32g po	1.61	6.65	71	肝、肾	55～73	36
左氧氟沙星	0.5g po	5.2～6.4	5～7	98～100	肾	24～38	87
加替沙星	0.4g po	3.8	7～14	96	肾	20	80～84
莫西沙星	0.4g po	3.1	12	91	代谢	45	45
甲硝唑	0.25g po	6	7～8.5	90	肾、肝	20	20(原药)
替硝唑	0.15g po	4.91	11～13	～100	肾	12	60～65
奥硝唑	1.5g po	30	11～14	90	肾	15	63
呋喃妥因	0.1g po	0.72	0.3～1		肾	40～60	40
酮康唑	0.2g po	3.6	6.5～9	75	肝	99	13 (2～4 原药)
氟康唑	0.4g po	6.7	27～37	90	肾	11～12	80
伏立康唑	0.2g po	2.08	6	96	肝	96	2
伊曲康唑	0.2g po	0.3	15～20	55	肝	99.8	40
氟胞嘧啶	2.0g po	30～40	2.5～6	78～90	肾	2.9～4	90
两性霉素 B	0.37～0.65 mg/kg ivgtt	0.5～3.5	24		代谢、肾	91～95	40
卡泊芬净			9～11		肝	97	41
米卡芬净	0.1g iv	8.17	14～15		肝	99	15
异烟肼	0.2g po	0.5～1.5	1.2～3.0	90	肾	10	75～95 (29 原药)

续表

药　物	剂量和途径	血峰浓度均值或范围（mg/L）	血半衰期（h）	口服生物利用度（%）	主要清除途径	蛋白结合率（%）	尿排出量（%）
乙胺丁醇	15～25mg/kg po	3～5	3～4	75～80	肾	20～30	79
利福布汀	0.3g po	0.375	36～45	53	胆/肾	85	53
利福平	0.6g po 0.6g ivgtt	7～9 17.5	3～5	90～95	胆、肠	80～91	6～15
利福喷丁	4mg/kg po	5.13	18	70	胆	98	
吡嗪酰胺	0.5g po	9～12	9～10		肝	50	4～14(母药) 26～36(代谢物)
金刚烷胺	2.5mg/kg po	0.3～0.4	12～17	90	肾	67	90
奥塞米韦	0.15g po	0.456	1～3	2	肾	42	65～75
阿昔洛韦	5mg/kg ivgtt	9.8	2.9	10～20	肾	9～33	60～91
更昔洛韦	5mg/kg ivgtt	8～11	2～4	6～9	肾	1～2	91
利巴韦林	0.6g po	1.3	30～60	33～45	肾		40
膦甲酸钠	57mg/kg ivgtt	575	3～8		肾	14～17	80
拉米夫定	2mg/kg po	1.5	5～7	86	肾		70
阿德福韦	0.01g po	0.018	7.5	50	肾		45
恩替卡韦	0.5mg po 1mg po	0.004 0.008	20		肾		80
沙奎那韦	0.6g po	0.09	1～2	4	肝	98	1
齐多夫定	0.2g po	1.1	0.5～3	60～65	代谢、肾	38	74(代谢物)
去羟肌苷	0.3g po	1.6	1.6	30～40	肝	5	18

等，以上药物口服后均约可吸收给药量的80%～90%以上；四环素类的吸收受金属离子钙、镁、铝等的影响，除多西环素外其吸收一般低于给药量的60%～70%；大多青霉素类可被胃酸破坏（青霉素V例外），口服氨苄西林、苯唑西林后仅吸收给药量的30%～40%；氨基糖苷类、头孢菌素的注射剂、多黏菌素类、万古霉素、两性霉素B口服后均吸收甚少，约为给药量的0.5%～3.0%。由于各类药物吸收过程的差异，在治疗轻、中度感染时，可选用病原菌对其敏感，口服易吸收的抗菌药物，并不需肌注或静脉给药，然而治疗危重感染时则宜采用静注或静滴，以避免口服或肌注时多种因素对其吸收的影响。

（二）分布　进入血液循环的药物迅速分布至各组织和体液中，到达感染部位。一般而言，血供丰富的组织如肝、肾、肺组织中浓度较高，而在血供差的部位如脑、骨、前列腺等组织中则较低，某些部位存在生理屏障，如血脑屏障的存在使大多药物的脑脊液浓度均低，然而不同的抗菌药物其分布特点也不同。

克林霉素、林可霉素、磷霉素、氟喹诺酮类的某些品种在骨组织中可达有效治疗浓度，其他抗菌药物的骨浓度均较低，不易达到杀菌或抑菌的有效水平，因此在治疗骨感染时宜根据病原菌对药物的敏感情况选用上述骨浓度高的抗菌药物。

前列腺组织中抗菌药物浓度大多低，但氟喹诺酮类、红霉素、磺胺甲噁唑、甲氧苄啶、四环素等在前列腺液和组织中大多可达有效浓度，故前列腺炎者的治疗可根据感染病原菌种类选用上述药物。

脑脊液中药物浓度均低，但某些药物对血脑屏障的穿透性好，在脑膜炎症时脑脊液药物浓度可达血药浓度的50%～100%，如氯霉素、磺胺嘧啶、异烟肼、氟胞嘧啶、甲硝唑和氟康唑等均属此类；苯唑西林、头孢氨苄、红霉素、多黏菌素、林可霉素、两性霉素B等对血脑屏障穿透性则差，即使在脑膜有炎症时，其脑脊液浓度亦低，因此不宜选用于化脓性脑膜炎，两性霉素B用于治疗真菌性脑膜炎时，可辅以该药鞘内给药。

抗菌药物全身用药后可分布至浆膜腔和关节腔中，局部药物浓度可达血浓度的50%～100%，因此除包裹性积液或脓腔壁厚、脓液稠厚外，一般不需局部腔内注入药物。

抗菌药物可穿过血胎盘屏障自母体进入胎儿体内。透

过胎盘较多的抗菌药物有氯霉素、四环素、羧苄西林、磺胺药、TMP、呋喃妥因、氧氟沙星等，此类药物的胎儿血药浓度与母血浓度之比可达 50%～100%；庆大霉素、卡那霉素、链霉素、红霉素等的比率在 30%～50%之间；头孢菌素类、多黏菌素类、苯唑西林、克林霉素等约为 10%～15%或更低。妊娠期间应用氨基糖苷类时，药物可经母体进入胎儿体内，损害第八对脑神经，导致先天性耳聋。四环素类尚可引致乳齿及骨骼发育受损。氟喹诺酮类在体内分布广泛，可有一定量自母体进入胎儿体内，曾发现该类药物可引起幼年动物的软骨损害，且该类药的作用机制为抑制蛋白合成过程中的 DNA 旋转酶。因此氨基糖苷类、四环素类、氟喹诺酮类不宜在妊娠期应用。

（三）代谢 部分抗菌药物在体内代谢，如氯霉素在肝内与葡萄糖醛酸结合失去抗菌活性；头孢噻肟的代谢物去乙酰头孢噻肟与药物原形共同存在于体内，其代谢物的抗菌活性较原药为低。

（四）排泄 大多抗菌药物自肾排泄，因此尿药浓度常可达血药浓度的数十至数百倍，甚或更高，故凡未累及肾实质的下尿路感染，多种抗菌药物均可应用，首先应选用毒性小、使用方便、价廉的磺胺、呋喃类、喹诺酮类某些品种，毒性大的氨基糖苷类或价格昂贵的 β 内酰胺类均非首选药物。

红霉素、林可霉素类、利福平、头孢哌酮、头孢曲松等主要或部分由肝胆系统排出体外，因此胆汁浓度高，可达血浓度的数倍至数十倍。

除口服不吸收抗菌药物外，大多抗菌药物的粪浓度远较尿浓度为低，但某些由肝胆系统排泄经肝肠循环的药物如红霉素、四环素类、利福平等在粪中排泄浓度较高。

各类抗菌药物体内吸收、分布、排泄和代谢过程各具特点，选用药物时除考虑其抗菌作用外，尚应结合其临床药理学特点选择易达到感染组织或体液的药物，以在病灶内达有效抑菌或杀菌药物浓度。

【抗菌药物药代动力学、药效学与疗效的关系】

抗菌药物在血和其他体液组织中达到杀灭或抑制感染灶内细菌生长的有效药物浓度时，将能获得治疗作用。由于组织、体液（除血液外）中药物浓度与血浓度呈平行关系，因此抗菌药物是否有效，可以该药血浓度与细菌药敏即药物对细菌的最低抑菌浓度（以下称 MIC）两者之间的关系作为参考依据。细菌药敏的测定是反映抗菌药治疗剂量应用时患者体内可否达有效药物浓度的重要参考指标。

药代动力学（PK）和药效学（PD）两者结合反映了药物抗菌活性和血药浓度之间的动态变化，即抗菌活性随时间所发生的变化，此为制订有效抗菌治疗方案，达到最佳临床和细菌学疗效提供了更有利的依据。根据动物实验及临床研究，抗菌药物在体内的杀菌模式可分为以下几种类型：①浓度依赖型，药物浓度愈高，杀菌活性及杀菌速率愈高。此类药物均具有较长的抗菌药后续作用，即抗生素后效应（post antibiotic effect，PAE）。属此类型者有氨基糖苷类、氟喹诺酮类、甲硝唑、两性霉素 B 等。此类药物通常可 1 日给药 1 次（重症感染例外）。②时间依赖性，杀菌活性与药物浓度超过细菌 MIC 的时间长短有关。血或组织体液内药物浓度低于 MIC 值时，细菌可迅速生长繁殖。此类抗菌药无明显 PAE。青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类等 β 内酰胺类属此类药物。③时间依赖性，但又有明显的 PAE，属此类型的药物有阿奇霉素、克拉霉素、四环素类、万古霉素等糖肽类、克林霉素、利奈唑胺等。时间依赖性抗菌药 PAE 短的宜一日多次给药，以保证体内药物浓度超过 MIC 的时间（T>MIC）足够长，研究结果显示当 β 内酰胺类抗生素%T>MIC 达给药间期的 40%～50%时，预期可达 85%以上的临床疗效，如%T>MIC 达到给药间期的 60%～70%时，则可达最佳细菌学疗效。对于浓度依赖性抗菌药而言，血药峰浓度（C_{max}）和 MIC 比值以及给药后 0～24 小时药时曲线下面积（$AUC_{0\sim24h}$）与 MIC 比值（$AUC_{0\sim24h}$/MIC）为该类药物的重要 PK/PD 参数。$AUC_{0\sim24h}$/MIC 值随药物及细菌的不同而异，例如氟喹诺酮类治疗革兰阴性杆菌感染时 $AUC_{0\sim24h}$/MIC 值在 100～125 或更高时可获良好细菌学疗效，而治疗肺炎链球菌下呼吸道感染时 $AUC_{0\sim24h}$/MIC 值达 25～35 时即可获良好疗效。C_{max}/MIC 为 8～10 或更高时可明显降低氨基糖苷类抗生素治疗革兰阴性杆菌败血症的病死率和显著改善该类药物治疗革兰阴性杆菌医院获得肺炎的疗效。当 C_{max}/MIC 值≥8～10 和 $AUC_{0\sim24h}$/MIC 值≥100 时可明显减少氟喹诺酮类药物治疗革兰阴性杆菌，包括铜绿假单胞菌耐药菌出现的可能。

在治疗细菌性感染时，除根据患者感染部位、感染严重程度和病原菌种类选用抗菌药物外，应参考上述重要 PK/PD 参数制订给药方案。如时间依赖性的 β 内酰胺类抗生素，消除半衰期短者应多次给药，以使 T>MIC 的时间延长，达最佳疗效；而对浓度依赖性的氨基糖苷类、氟喹诺酮类则可减少给药次数，增加每次给药剂量，或单次给药，使 $AUC_{0\sim24h}$/MIC 和 C_{max}/MIC 值达较高水平，以达到最大的杀菌作用。但需注意的是浓度依赖性药物如氨基糖苷类一日一次给药的方案并非适用于所有感染患者，在治疗感染性心内膜炎等重症感染时，氨基糖苷类仍需一日多次给药，在动物实验中已证实，氨基糖苷类治疗肠球菌心内膜炎时，对赘生物中活菌数的减少，一日多次给药优于一日单次给药[参见本章第五节“（七）氨基糖苷类”]。

11

参考文献

1. 汪复，张婴元. 实用抗感染治疗学. 北京：人民卫生出版社，2012.

2. Victor lorian. Measurement of antibiotics in human body fluids: techniques and significance. Antibiotics in laboratory medi-

cine. 5th ed. Williams & Wilkins A Waverly Company, 2005.

3. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. USA: Churchill Livingstone, 2005.

4. Gilbert DN, Moelering RC, Sande MA. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 41rd. USA: Antimicrobial Therapy Inc., 2011.

5. Levin BR, Udekwu KI. Population dynamics of antibiotic treatment: a mathematical model and hypotheses for time-kill and continuous-culture experiments. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(8): 3414-3426.

6. Sato N, Suzuki H, Hayashi H, et al. New concept and a theoretical consideration of the mechanism-based pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) modeling for antimicrobial agents. Jpn J Antibiot, 2008, 61(5): 314-338.

第二节　抗菌药物的临床应用原则

吴菊芳　张婴元

感染性疾病目前仍然是临床最常见的疾病之一，其涉及临床各科，因此抗菌药物应用十分普遍，在应用众多种类的抗菌药物时，必须遵循合理应用的基本原则，对病原菌特征、感染者病理、生理特点以及抗菌药物药理作用等综合考虑，才能正确用药，提高治疗水平。本章节将对抗菌药物应用的基本原则予以简述。

【抗菌药物应用的基本原则】

1. 诊断为细菌感染者有指征应用抗菌药。由真菌、结核和非结核分枝杆菌、支原体、衣原体、螺旋体及部分原虫所致感染亦有指征应用抗菌药，缺乏细菌及上述病原微生物感染的证据者以及病毒性感染者均无指征应用抗菌药。

2. 尽早明确感染病病原，以根据病原种类及细菌药物敏感试验（简称细菌药敏）结果选用抗菌药，在未获知病原前或无法获知病原时可根据患者的发病情况、发病场所、原发病灶等分析其最可能的病原菌，并结合当地细菌耐药状况先给予抗菌药物经验治疗，获知细菌培养和药敏结果后，对治疗反应不佳者再予以调整抗菌治疗方案。

3. 根据抗菌药物的抗菌作用及其体内过程，即药物在人体内吸收、分布、代谢、清除的药代动力学特点选择用药。

4. 按照患者的生理、病理状态合理用药。老年人、新生儿、妊娠期、哺乳期的感染患者应用抗菌药时，其体内过程各不相同，需按照其生理、病理特点合理用药。例如肾功能减退者，应用主要经肾清除的青霉素类、头孢菌素类药物时需减量应用，具有肾毒性的抗菌药则应避免应用。

5. 具备下列情况时抗菌药物的应用要严加控制或尽量避免。抗菌药物的预防应用应有明确的指征，皮肤和黏膜等局部应用抗菌药物应尽量避免，病毒性感染及不明原因的发热，除并发细菌感染者外，均不宜应用抗菌药物；联合应用抗菌药物必须有明确的指征。

【抗菌药物的治疗性应用】

（一）需氧革兰阳性菌感染的抗菌药选用　目前以葡萄球菌属、链球菌属、肠球菌属等革兰阳性球菌所致感染为多见，破伤风梭菌、白喉棒状杆菌、炭疽芽胞杆菌等革兰阳性杆菌感染已少见，故就革兰阳性球菌感染的抗菌药选用简述如下。

1. 葡萄球菌属　金葡菌仍为常见病原菌，该菌主要在血流感染及皮肤软组织感染中常见，近年来凝固酶阴性葡萄球菌（表皮葡萄球菌等）所致感染，尤其是血流感染呈上升趋势。此外上世纪90年代有社区MRSA（CA-MRSA）感染暴发流行的报道，近年来该菌引起的感染逐渐增多，已在医学界引起广泛重视。由于对青霉素敏感的葡萄球菌菌株甚少，除药敏结果显示系青霉素敏感株可选用青霉素外，治疗葡萄球菌感染时已不宜选用青霉素作为经验治疗药物。甲氧西林敏感葡萄球菌（MS-S）感染宜选用耐酶青霉素类，如苯唑西林、氯唑西林以及第一、二代头孢菌素类等。甲氧西林耐药金葡菌感染可依病情严重程度而采用万古霉素或去甲万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺、达托霉素、头孢洛林、替加环素、利福平、磷霉素、夫西地酸等药物，但后三者主要作为联合用药，若与氨基糖苷类联合应用时需严密监测其肾、耳毒性发生的可能。

2. 链球菌属　链球菌属中的常见病原菌有A组溶血性链球菌（化脓链球菌）、肺炎链球菌、草绿色链球菌（引起心内膜炎）、B组溶血性链球菌（无乳链球菌）等。A组溶血性链球菌和肺炎链球菌的致病性较强，前者可引起蜂窝织炎、丹毒、猩红热、扁桃体炎、产褥热等，后者是社区获得性肺炎的主要病原菌，也是儿童和成人细菌性脑膜炎的重要病原之一。B组溶血性链球菌感染多见于新生儿，主要引起化脓性脑膜炎。草绿色链球菌主要可致自身瓣膜的感染性心内膜炎。肺炎链球菌近年来在世界各地区对青霉素耐药率逐年上升，国内报道儿童中青霉素不敏感株（PISP和PRSP）检出率为31%（2008年CLSI标准）。治疗青霉素敏感或中介（PISP）引起的感染，仍首选青霉素，但对后者加大青霉素剂量仍有效，也可选用头孢菌素等其他β内酰胺类抗生素。对青霉素耐药（PRSP）所致感染则可根据病情选用万古或去甲万古霉素，替代选用药物有头孢曲松或头孢吡肟等第三、四代头孢菌素、亚胺培南、美罗培南等（需注意亚胺培南不用于PRSP脑膜炎患者），左氧氟沙星、莫西沙星等呼吸喹诺酮类可用于PISP和PRSP所致呼吸道感染（限成人）。治疗A组和B组溶血性链球菌所致感染仍以青霉素为首选，此外根据病情也可选用阿莫西林、第一、二代头孢菌素等。对青霉素过敏的轻症感染患者可替代选用红霉素等大环内酯类。草绿色链球菌心内膜炎，仍以青霉素为首选并与庆大霉素联合。

3. 肠球菌属　该菌可引起尿路感染、腹腔感染，也可

引致心内膜炎、血流感染等。肠球菌对多种抗菌药呈固有耐药，对氨苄西林、青霉素可呈现中度敏感。两者均可作为首选用药，重症感染宜联合氨基糖苷类抗生素，如对氨基糖苷类耐药者可选用万古霉素或去甲万古霉素，但近年来已发现万古霉素耐药肠球菌（VRE），并呈增多趋势，治疗该类耐药菌所致感染，应用噁唑烷酮类药物利奈唑胺或链阳性菌素类药物奎奴普丁/达福普汀或达托霉素、替考拉宁等可能有效。肠球菌属所致的尿路感染可依药敏选用呋喃妥因（适用于膀胱炎）。

（二）需氧革兰阴性菌感染的抗菌药选用

1. 嗜血杆菌属　该菌属有流感嗜血杆菌、杜氏嗜血菌等，前者主要引起呼吸道感染，后者可引起软下疳，系一种性病。流感嗜血杆菌（不产酶株）感染首选药物为氨苄西林，如系产酶菌株则可选用阿莫西林/克拉维酸或氨苄西林/舒巴坦。亦可选用第二、三代头孢菌素，如头孢呋辛、头孢噻肟等。

2. 奈瑟菌属　临床重要菌种有淋病奈瑟菌、脑膜炎奈瑟菌和卡他莫拉菌。淋病奈瑟菌主要引起淋病，脑膜炎奈瑟菌则可引起化脓性脑膜炎和血流感染、关节炎等。治疗脑膜炎奈瑟菌青霉素仍为首选，头孢曲松、头孢噻肟、氯霉素、磺胺嘧啶等为替代选用药物，治疗淋病奈瑟菌感染，不产酶株仍可用青霉素，但目前多为产酶株，宜首选头孢曲松，替代选用为大观霉素。

3. 军团菌属　可选用氟喹诺酮类（左氧氟沙星、莫西沙星），或阿奇霉素、或红霉素±利福平。

4. 肠杆菌科细菌　主要包括大肠埃希菌、克雷伯菌属、阴沟肠杆菌、产气肠杆菌等肠杆菌属、变形杆菌属、沙雷菌属、枸橼酸菌属、沙门菌属和志贺菌属等。肠杆菌科细菌可引起血流感染、尿路感染、胆道感染、腹膜炎、脑膜炎、肺炎等。肠杆菌科细菌耐药性近年来日趋增高，尤其是大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌属呈多重耐药。治疗药物品种众多，但由于不同菌株之间对药物的敏感性差异甚大，治疗药物的选用宜参照药敏结果为准。在未获药敏结果前根据感染情况可选用的药物有：第三、四代头孢菌素类；哌拉西林、氨苄西林等广谱青霉素类；其他β内酰胺类，如单环类的氨曲南，碳青霉烯类的亚胺培南/西司他丁、美罗培南、帕尼培南/倍他米隆；β内酰胺类抗生素与β内酰胺酶抑制剂合剂，如氨苄西林/舒巴坦、阿莫西林/克拉维酸、哌拉西林/他唑巴坦、替卡西林/克拉维酸、头孢哌酮/舒巴坦等；庆大霉素、阿米卡星、异帕米星等氨基糖苷类；环丙沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星、诺氟沙星等氟喹诺酮类药物。细菌产β内酰胺酶是导致肠杆菌科细菌对β内酰胺类抗生素耐药的主要原因，近年来大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌等克雷伯菌属产超广谱β内酰胺酶（ESBLs）者已分别达56%～44%（中国CHINET 2010），值得注意的是近期出现了少数（<5%）肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗生素耐药，该类菌常呈多重耐药或泛耐药，部分肠杆菌科细菌产AmpC酶。产ESBLs的肠杆菌科细菌对青霉素类、头孢菌素类（包括第三代头孢菌素）氨曲南等β内酰胺类可呈现耐药。因此治疗肠杆菌科细菌感染时应依据病原菌产酶情况选用抗菌药，产ESBLs者可根据药敏结果选用β内酰胺类抗生素与β内酰胺酶抑制剂合剂、碳青霉烯类、头霉素类等，而产AmpC酶者，头孢吡肟等第四代头孢菌素以及碳青霉烯类等为可选药物。对碳青霉烯类药物耐药者，多需选用多黏菌素类与相关药物联合。上述产酶株尚可根据细菌药敏结果选用氟喹诺酮类、氨基糖苷类等。

5. 假单胞菌属　该菌可引起尿路感染、烧伤创面及压疮感染、血流感染、肺部感染、脑膜炎等。铜绿假单胞菌及其他假单胞菌属细菌耐药性均高。哌拉西林、头孢哌酮、头孢他啶、头孢吡肟、环丙沙星等为可选药物，严重感染者上述药物常需与氨基糖苷类联合应用，也可根据药敏结果选用β内酰胺类及酶抑制剂合剂或碳青霉烯类抗生素。

6. 不动杆菌属　该菌在医院内感染中多见，近年来该菌对常用抗菌药物的耐药性增加，尤其对碳青霉烯类，据细菌耐药监测资料显示其耐药率已达57%（中国CHINET 2010）其中21%为泛耐药株。目前治疗该菌引起的感染可根据药敏结果选用氨苄西林/舒巴坦、头孢哌酮/舒巴坦或碳青霉烯类，对于碳青霉烯类耐药株感染宜选用头孢哌酮/舒巴坦或氨苄西林/舒巴坦，多黏菌素类大多有效。

7. 嗜麦芽窄食单胞菌　其耐药程度高，可根据药敏选用SMZ/TMP、替卡西林/克拉维酸、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、氟喹诺酮类和氯霉素等。

（三）厌氧菌　临床上常见的厌氧菌包括拟杆菌属、梭杆菌属、消化链球菌属等，其中脆弱拟杆菌为重要病原菌。根据病情宜选用甲硝唑，也可选用克林霉素、头孢西丁、氯霉素等。脆弱拟杆菌与需氧革兰阴性杆菌混合感染的重症感染亦可选用碳青霉烯类，或β内酰胺类与酶抑制剂合剂。艰难梭菌肠炎近年来引起广泛重视，此与广谱抗生素应用密切相关，停用抗生素是最主要的治疗措施，此外可选用甲硝唑，治疗无效时可改用万古霉素口服。

（四）其他病原体感染　肺炎支原体及肺炎衣原体感染宜选多西环素、红霉素及其他大环内酯类、氟喹诺酮类。放线菌属宜选氨苄西林或青霉素，替代选用多西环素、头孢曲松，克林霉素、红霉素也有治疗有效的报道。诺卡菌属宜选SMZ/TMP等磺胺类药，也可选用米诺环素、阿米卡星等。

抗菌药物局部用药难以在感染部位达到有效浓度，且易导致过敏反应及细菌耐药性的产生，因此尽量避免抗菌药的局部应用，仅在少数情况下局部用药，局部用药时应选用杀菌剂，且局部刺激性小的药物。中枢神经系统感染，抗菌药物不易达到感染部位者，例隐球菌脑膜炎时用两性霉素B鞘内注入；但必须注意鞘内或脑室内给药均具一定危险性需有明确指征方可应用。治疗化脓性脑膜炎时，可根据病情和感染菌种类，权衡利弊予氨基糖苷类药物鞘内注入。通常情况下不宜常规气溶吸入抗菌药治疗肺部感染、也不宜浆膜腔、关节腔内注入抗菌药治疗该处感染，因全身

用药后在上述感染灶内均可达有效治疗浓度。目前供局部应用的药物有新霉素、杆菌肽、莫匹罗星、磺胺嘧啶银、磺胺醋酰钠、吡咯类抗真菌药如咪康唑、克霉唑等。

【抗菌药物的预防性应用】

抗菌药物的预防应用要有指征，如预防 1～2 种特定细菌所致感染时可能有效。如目的在于防止任何病原入侵，则往往无效。对普通感冒等病毒性疾病患者，昏迷、休克、心力衰竭等患者预防用抗菌药，既缺乏指征，也无效果，并易导致耐药菌感染，上述患者均不宜常规预防用药。以下简述内、外科预防应用抗菌药物的适应证。

（一）外科手术预防用药 目的是预防手术部位感染，包括切口感染和手术所涉及的器官和腔隙感染，但不包括与手术无直接关系、术后可能发生的全身性感染。根据手术野有否污染或污染的程度，发生感染风险及其危害的大小，决定是否预防应用抗菌药。手术切口有以下情况：①第一类：清洁手术，手术野为人体无菌部位，局部无炎症，无损伤，也不涉及呼吸道、消化道、泌尿生殖道等人体与外界相通的器官，手术野无污染，通常不需预防用抗菌药，仅在下列情况时可考虑预防用药：手术范围大，时间长，污染机会增加；手术涉及重要脏器，一旦发生感染将造成严重后果者；异物植入手术；高龄或免疫缺陷者等高危人群。②第二类：清洁-污染手术：上、下呼吸道、上、下消化道、泌尿生殖道，或经以上器官的手术，由于手术野存在大量人体寄殖菌群，手术时可能污染手术野引致感染，故此类手术需预防用抗菌药。③第三类：污染手术，由于胃肠道、尿路、胆道等脏器中的体液大量溢出或开放性创伤未经扩创等已造成手术野严重污染的手术，需预防用抗菌药。④第四类：污秽-感染伤口，如腹腔脏器穿孔腹膜炎，脓肿切除等已属抗菌药治疗性应用，不属预防应用范围。

11

抗菌药物的预防应用静脉给药者，一般在手术切开前 0.5～1 小时内给药（万古霉素和氟喹诺酮类则需在术前 2 小时内给药，因为上述药物静脉输注需较长时间），口服给药者在术前 2 小时内（择期结肠手术者除外）使手术切口暴露时局部组织中已达到足以杀灭手术过程中污染手术野细菌的药物浓度。如果手术操作时间超过预防用药的 2 个消除半衰期，可在手术过程中补充给予第 2 剂。总的预防用药时间一般不超过 24 小时，接受心脏手术者可延长至 48 小时。

（二）内科领域的一些预防用药

1. **预防风湿热反复发作** 风湿热与 A 组溶血性链球菌咽部感染密切有关，为了防止风湿热复发，可在风湿性心脏病患者，或风湿热反复发作的儿童及成人中，预防应用青霉素类药物。常用苄星青霉素，也可予青霉素 V 口服 5～10 年或更长时间。对青霉素过敏患者可选用红霉素口服。

2. **流行性脑脊髓膜炎** 有密切接触的患者家中幼儿及医务人员可予利福平作为预防用药。成人尚可给予单剂环丙沙星或头孢曲松作为预防用药。

3. **疟疾** 进入疫区者可给乙胺嘧啶与磺胺多辛的复方片剂作预防用药。

4. **新生儿 B 组链球菌感染** 孕妇在妊娠后期阴道或肛拭培养获该菌者，以及妊娠期间有 B 组链球菌菌尿症者，可予青霉素或氨苄西林预防用药，青霉素过敏者可予克林霉素或红霉素。

5. **结核病** 35 岁以下结核菌素试验新近转阳性者，可予异烟肼作预防用药，疗程 9 个月。

6. **肺孢子菌感染** CD4＜200/mm^3 的艾滋病患者及造血干细胞移植、实体器官移植受者可预防用 SMZ/TMP。

7. **HIV 母婴传播的预防** HIV 接触者也有指征预防用药。

8. **实体器官移植受者乙型病毒性肝炎和巨细胞病毒感染的预防。**

9. **职业暴露于乙型或丙型病毒性肝炎、HIV 患者的血液和其他体液或组织者。**

【抗菌药物的联合应用】

抗菌药物的联合应用要有明确指征，一般在下列情况下需要联合用药：

1. 中性粒细胞减少症患者发热提示为细菌性感染时。

2. 单一抗菌药物不能控制的混合感染，如腹腔脏器破裂或穿孔时所致化脓性腹膜炎，常为需氧革兰阴性杆菌和脆弱拟杆菌等厌氧菌的混合感染。

3. 单一抗菌药难以控制的严重感染，如感染性心内膜炎，需联合应用两种具协同抗菌作用的药物，以达到对病灶内细菌的杀菌浓度。如肠球菌心内膜炎的治疗应以氨苄西林联合氨基糖苷类抗生素为宜，又如铜绿假单胞菌血流感染可以哌拉西林联合阿米卡星治疗。

4. 长程治疗时病原菌易产生耐药性者，如抗结核治疗、抗真菌治疗等，均需联合用药。抗结核治疗目前多为二联以上联合用药；深部真菌感染如隐球菌脑膜炎的治疗仍以两性霉素 B 联合氟胞嘧啶为可靠的治疗用药，上述联合用药因减少了两种单药的治疗剂量，因此同时也降低了两者尤其是两性霉素 B 的毒性反应。

联合用药一般二联即可，多联并无必要，特殊情况下如结核病等则有指征多联用药。对细菌性感染而言，联合用药的选择以青霉素类或头孢菌素类及其他 β 内酰胺类与氨基糖苷类的联合最常用，因上述两类药物的联合具有明显的协同抗菌作用，可提高疗效。

第三节 抗菌药物在特殊情况下的应用

张婴元

感染性疾病患者具有不同的生理、病理状况。抗感染药物应用于不同情况的患者时，其体内过程各异，必须根据

药物体内过程的特点制订相应的给药方案，才能达到抗感染治疗有效而安全的目的。本节主要叙述特殊生理情况（包括老年人、新生儿、妊娠期和哺乳期妇女）感染患者治疗药物的体内过程特点，以及病理情况下，包括肝、肾功能减退时抗感染药物主要是抗菌药物的合理应用。

【抗菌药物在老年感染患者中的应用】

老年人体内各组成成分和脏器功能均有较大变化，除脂肪组织增多外，其他各方面，如重要脏器（肝、肾、脑等）的血流量、全身水含量、血浆白蛋白、肾功能等均见减少或减退。抗菌药物用于老年人时，受上述变化的影响，其体内过程亦相应发生变化，以抗菌药经肾清除过程的影响为最大。

（一）抗菌药物在老年人体内过程的变化

1. 对清除过程的影响　由于肾脏是大多数抗菌药物的主要排泄途径，老年人肾组织渐见萎缩，肾动脉有不同程度的硬化，因此有效肾血流量明显减少，65 岁者的肾血流量约为年轻者的 40%～50%，致肾小球滤过率明显降低，肾小管功能亦受一定影响，尿浓缩功能及排酸能力也见减退。基于上述变化，老年患者对一些主要经肾排泄的抗菌药物清除减慢，体内半衰期延长，血药浓度增高，不良反应增多。青霉素类、头孢菌素类、其他 β 内酰胺类的多数品种、氨基糖苷类、万古霉素等主要自肾清除，正常治疗量用于高龄患者时药物可能在体内有一定积蓄，导致血药浓度升高，并可出现毒性反应。因此需根据其肾功能减退情况减量用药，肾功能的测定以内生肌酐清除率为可靠，血肌酐值的测定结果仅在一定范围内具参考价值。

2. 对吸收过程的影响　老年人胃肠道血流量减少，胃黏膜萎缩、胃肠蠕动减弱，可使口服药物吸收减少；老年人的肌肉萎缩，局部血流量减少可影响肌注给药的吸收，但年龄变化对吸收影响程度尚不明确。

3. 抗菌药物的分布过程　在老年人中尚未发现规律性变化。

4. 代谢过程　随着年龄增长，肝血流量减少，一些主要经肝脏代谢或肝胆系统排泄的药物清除减慢，但年龄对药物代谢的影响、肝酶活性的变化与年龄的关系等尚需累积研究资料。

（二）老年人感染特点及抗菌药的合理应用　老年人组织器官萎缩，功能减退，免疫调节功能也低下，带菌状况如菌尿症、胆汁带菌等常见，致使老年人易罹患感染，感染后其临床表现常为原发病所掩盖。老年人常见感染有肺炎、慢性支气管炎急性发作、尿路感染、胆道感染、血流感染等。病原菌多为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌等革兰阴性杆菌，其次为金葡菌、肺炎链球菌、肠球菌属等感染。老年感染患者选用抗菌药宜为毒性低的杀菌剂，因此青霉素类、头孢菌素类及其他 β 内酰胺类抗生素为常选药物，毒性大的氨基糖苷类抗生素，仅在确有指征时作为联合用药，应用时需进行治疗药物浓度监测（TDM）。青霉素类、头孢菌素类亦多由肾排泄，因此亦需根据肾功能减退情况调整剂量给药。

老年感染患者应用抗菌药物时不良反应较年轻者为多见，如应用氨基糖苷类易发生肾、耳毒性，应用高剂量的青霉素时有发生青霉素脑病的可能，即由于血及脑脊液药物浓度升高所致的严重中枢神经系统反应，因此必须严密观察并调整治疗剂量，根据老年人特点用药，才能使抗菌治疗有效而安全。

【抗菌药物在新生儿中的应用】

抗菌药物在新生儿体内的吸收、分布、代谢和排泄不同于成人，也不同于年长儿，其体内过程随日龄的增长变化迅速。因此，在新生儿感染时，抗菌药物的应用需按照其特点选用，并根据日龄的变化调整给药剂量及间期，不宜将成人治疗量机械地推算用于新生儿。

（一）新生儿期的生理学和病理学特点

1. 酶系统不足或缺乏　新生儿期肝代谢酶等系统尚未发育完全，肝代谢酶量低于成人，此可使某些抗菌药物体内代谢过程发生重要变化。以氯霉素为例，其代谢由于葡萄糖醛酸转移酶的不足而受影响，灭活减少，加以肾排泄功能又差，致使氯霉素血药浓度明显升高，可导致新生儿周围循环衰竭即“灰婴综合征”的发生。

2. 细胞外液容积较大　药物分布在较成人为多的细胞外液中，其排泄相对缓慢，致消除半衰期延长。

3. 肾脏尚未发育完全　新生儿肾小球滤过排泄功能尚不完善，致许多主要经肾排出的抗菌药排泄相对缓慢，消除半衰期长，血浓度增高，早产儿、低体重儿尤为明显，因此在应用青霉素类、头孢菌素类等主要经肾排出的抗菌药物时需减量应用，氨基糖苷类不宜应用，除非有明确指征，也必须在 TDM 情况下调整剂量个体化给药。

4. 血浆蛋白与药物结合能力弱　致新生儿血游离药物浓度可高于成年人或年长儿，游离药物可进入组织中，游离磺胺可与胆红素竞争结合点，磺胺的亲和力高于胆红素，使游离胆红素进入血液循环，并沉积在组织中，如沉积于脑组织，即可致核黄疸，此在新生儿溶血时更易发生，故新生儿不宜应用磺胺药。

5. 其他

（1）新生儿单核-吞噬细胞系统尚未发育完全，免疫功能低下，白细胞吞噬功能亦差，淋巴结局限炎症能力也不强，因此新生儿易发生感染。

（2）新生儿肌肉等组织对化学性刺激耐受性差，故一般情况下不宜予新生儿肌注给药。

（3）母乳中抗菌药可对乳儿产生影响，如乳汁中浓度高的四环素类可导致新生儿乳齿损害和黄染。

（4）氟喹诺酮类抗菌药可致幼年动物软骨损害或坏死。人类中虽尚无类似损害发生，但因新生儿骨骼处于发育阶段，应用后有发生此类不良反应的可能，故不可应用该类药物。

（二）新生儿感染时抗菌药物的应用　由于新生儿的生理及病理学特点，抗菌药物的应用有别于成人和年长儿。此外，新生儿出生后30日内体重和器官的成熟与日俱增，药物在体内过程也不断发生变化，因此需及时按日龄调整给药方案（表11-2-2）。新生儿感染常危重，如新生儿易发生血流感染和脑膜炎，症状每不典型，客观体征亦少见，常易

表11-2-2　新生儿感染时抗菌药物剂量及用法

抗生素	给药途径	≤7天新生儿剂量	>7天新生儿剂量	备　注
青霉素	静滴	2.5万U/kg q12h 严重感染5万U/kg q8h	2.5万U/kg q8h 严重感染5万U/kg q6h	
氨苄西林	静滴	25mg/kg q12h 脑膜炎50mg/kg q8h	25mg/kg q8h 脑膜炎50mg/kg q6h	
阿莫西林	口服		每日30mg/kg，分2次口服	
苯唑西林	静滴	每日75mg/kg，分为q8h	每日100～150mg/kg，分为q6～8h	
美洛西林	静滴	75mg/kg q12h	75mg/kg q8h	
阿莫西林/克拉维酸	口服	每日30mg/kg，分2次口服	每日30mg/kg，分2次口服	
哌拉西林/他唑巴坦	静滴	100mg/kg q12h	100mg/kg q8h	
头孢唑林	静滴	25mg/kg q12h	25mg/kg q8h	
头孢呋辛	静滴	50mg/kg q12h	50mg/kg q8h	
头孢西丁	静滴	20mg/kg q12h		
头孢噻肟	静滴	50mg/kg q12h	50mg/kg q8h	
头孢曲松	静滴	25mg/kg q24h	50mg/kg q24h	
头孢他啶	静滴	50mg/kg q12h	50mg/kg q8h	
头孢吡肟	静滴	30mg/kg q12h	30mg/kg q12h	
氨曲南	静滴	30mg/kg q8h	30mg/kg q6h	
亚胺培南	静滴	25mg/kg q12h	25mg/kg q8h	不用于中枢神经系统感染者
红霉素	口服或静滴	10mg/kg q12h	13mg/kg q8h	
阿奇霉素	口服或静滴	5mg/kg q24h	10mg/kg q24h	
克林霉素	静滴	5mg/kg q8h	5mg/kg q6h	
庆大霉素	静滴，肌注	每日3～5mg/kg，分为q12h	每日3～5mg/kg，分为q8～12h	必须进行TDM，不能测定者避免应用
阿米卡星	静滴，肌注	5mg/kg q12h	5mg/kg q8～12h	同上
奈替米星	静滴，肌注	每日4～6.5mg/kg，分为q12h	每日4～6.5mg/kg，分为q12h	同上
妥布霉素	静滴，肌注	每日4mg/kg，分为q12h	每日3～5mg/kg，分为q8～12h	同上
氯霉素	静滴	25mg/kg q24h	15mg/kg q12h	新生儿避免应用，有明确指征使用时，必须进行TDM
万古霉素	静滴	10mg/kg q12h	10mg/kg q8h	需进行TDM
利奈唑胺	静滴	10mg/kg q8h	10mg/kg q8h	
利福平	口服，静滴	10mg/kg q24h	10mg/kg q24h	
甲硝唑	口服，静滴	7.5mg/kg q12h	15mg/kg q12h	

注：①本表中所列为足月产，出生体重>2kg的新生儿剂量，如为早产儿或出生体重≤2kg者，每日剂量略减，给药间期需延长；②氨基糖苷类、万古霉素及氯霉素先参考此表给药，随之需进行血药浓度监测（TDM），据此调整给药方案，无监测条件者避免应用上述药物

误诊，因此密切观察病情，并立即送有关标本作细菌培养至关重要，在未获培养结果前，一经临床诊断成立，应立即投予抗菌药经验治疗，待培养结果获知后再作调整。新生儿感染的常见病原菌有金葡菌、B组链球菌、大肠埃希菌等。抗菌药物中以青霉素类、头孢菌素类较为常用，氨基糖苷类、万古霉素则必须在有明确指征时，并在TDM情况下，按个体化给药方案治疗。氟喹诺酮类、磺胺药、四环素类等避免应用。

【抗菌药物在妊娠期和哺乳期患者中的应用】

（一）抗菌药物在妊娠期患者中的应用　妊娠期细菌感染机会增多，常需进行抗菌治疗。妊娠期抗菌药物的应用需考虑对母体和胎儿两方面的影响合理用药。

由于妊娠期生理学特点，药物在体内的吸收、分布、消除和代谢过程均有一定程度的变化：

1. 吸收过程　影响不明显，仅口服吸收达到血药高峰浓度的时间略延迟，但最终所达生物利用度变化不大。

2. 分布过程　妊娠期血浆容量增多，血浆蛋白量减少，因此血药浓度较非妊娠者相对略低。

3. 消除过程　妊娠期血流增速，肾血流量、肾小球滤过率均增加，使主要通过肾清除的青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类药物血浓度可降低，但有妊娠毒血症者例外。由于分布和消除过程中的变化，妊娠期间用药剂量宜略高于一般常用量。

4. 代谢过程　妊娠期间，尤其是妊娠后期肝脏负荷增加，原有肝毒性的药物，或经肝代谢者，易致肝损害。如四环素静滴可发生严重肝脂肪变，红霉素酯化物（无味红霉素）应用于孕妇，肝损害发生率明显升高，因此上述药物均不宜用于孕妇。

妊娠期患者抗菌药应用的基本原则为：①对胎儿有致畸或明显毒性作用者，如奎宁、利巴韦林等，妊娠期禁用。②对母体和胎儿均有毒性作用者，如氨基糖苷类、四环素类、万古霉素等，妊娠期避免应用；但在有明确应用指征，且权衡利弊，用药时患者的受益大于可能的风险时也可应用，并需进行血药浓度监测或在严密观察下慎用，以保证用药安全有效。③药物毒性低，对胎儿及母体均无明显影响，也无致畸作用者，妊娠期感染患者可选用。青霉素类、头孢菌素类等β内酰胺类抗生素均属此种情况。

美国食品药品管理局（FDA）按照药物在妊娠期应用时的危险性分为A、B、C、D及X类，可供药物选用时参考（表11-2-3）。

表11-2-3　抗感染药在妊娠期应用时的危险性分类

FDA分类	抗菌药					
A. 在孕妇中研究证实无危险性						
B. 动物中研究无危险性，但人类研究资料不充分，或对动物有毒性，但人类研究无危险性	青霉素类 头孢菌素类 青霉素类＋β内酰胺酶抑制剂 氨曲南 美罗培南 厄他培南 多立培南	红霉素 阿奇霉素 克林霉素 磷霉素 达托霉素	两性霉素B 特比萘芬 利福布汀	甲硝唑 呋喃妥因 吡喹酮 硝唑尼特	扎那米韦 阿昔洛韦 伐昔洛韦 去羟肌苷 奈非那韦 替比夫定 替诺福韦	
C. 动物研究显示毒性，人体研究资料不充分，但用药时可能患者的受益大于危险性	亚胺培南/西司他丁 氯霉素 克拉霉素 泰利霉素 万古霉素 特拉万星 黏菌素	氟康唑 伊曲康唑 酮康唑 泊沙康唑 氟胞嘧啶 卡泊芬净 阿尼芬净 米卡芬净	磺胺甲噁唑/甲氧苄啶 替硝唑 氟喹诺酮类 利奈唑胺 利福平 利福昔明 异烟肼 吡嗪酰胺 卷曲霉素 氨苯砜	乙胺嘧啶 阿苯达唑 甲苯咪唑 氯喹 甲氟喹 喷他脒 伊维菌素 蒿甲醚/本芴醇 阿托伐醌 氯胍	金刚烷胺 金刚乙胺 奥塞米韦 更昔洛韦 膦甲酸 西多福韦 拉米夫定 阿德福韦	恩替卡韦 齐多夫定 扎西他滨 司他夫定 阿巴卡韦 奈韦拉平 地拉韦定 茚地那韦

续表

FDA 分类	抗菌药	
D. 已证实对人类有危险性，但仍可能受益多	氨基糖苷类 四环素类 替加环素	伏立康唑
X. 对人类致畸，危险性大于受益	奎宁 利巴韦林	沙利度胺

注：①妊娠期感染时用药可参考表中分类，权衡用药后患者的受益程度及可能的风险后决定。A类：妊娠期患者可安全使用；B类：有明确指征时慎用；C类：在确有应用指征时，充分权衡利弊决定是否选用；D类：避免应用，但在确有应用指征、且患者受益大于可能的风险时在严密观察下慎用；X类：禁用；②妊娠期患者接受氨基糖苷类、万古霉素、氯霉素、磺胺药、氟胞嘧啶时必须进行血药浓度监测，据此调整给药方案；③下列药物未分类，注明为：夫西地酸"无发生问题的报道"，乙胺丁醇"安全"，氯法齐明/环丝氨酸"避免用"，乙硫异烟胺"不使用"

（二）抗菌药物在哺乳期患者中的应用　乳汁中抗菌药物对婴儿的影响与下列两方面因素有关：药物分泌至乳汁的量，以及婴儿可自乳汁中摄入的量，大多情况下，母乳中药物含量不高，仅少数药物在乳汁中分泌量超过给母体药量的1%。口服易吸收的磺胺药，如磺胺甲噁唑（SMZ）和磺胺嘧啶（SD）、氟喹诺酮类以及异烟肼分泌至乳汁中量较多，在乳汁中浓度约与母体血药浓度相近，氯霉素、红霉素亦有相当量分泌至乳汁中，乳汁浓度约为母血浓度的50%。婴儿自乳汁中摄入SMZ或SD，有发生核黄疸的可能，具有先天性葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的婴儿，尚有导致溶血性贫血的可能。婴儿自乳汁中摄入四环素量亦多，可致乳齿黄染及牙釉质损害。氯霉素可致乳儿骨髓抑制。青霉素、头孢菌素类、氨基糖苷类自乳汁分泌较少。然而无论乳汁中药物浓度如何，均存在对婴儿潜在的影响，除上述可能发生的不良影响外，氨基糖苷类可致婴儿听力减退，青霉素类可致过敏反应，因此哺乳期患者应避免用氨基糖苷类、喹诺酮类、四环素类、氯霉素、磺胺药，应用其他任何抗菌药物时，均宜暂停授乳。

11

【肝功能减退时抗菌药物的应用】

肝功能减退时抗菌药的选用及剂量调整需要考虑肝功能减退对该类药物体内过程的影响程度以及肝功能减退时该类药物及其代谢物发生毒性反应的可能性。由于药物在肝脏代谢过程复杂，不少药物的体内代谢过程尚未完全阐明，根据现有资料，肝功能减退时抗菌药的应用有以下几种情况。

1. 药物主要经肝脏或有相当量经肝脏清除或代谢，肝功能减退时药物清除或代谢产物形成减少，导致毒性反应的发生，此类药物在肝病时宜避免应用。属此类者有氯霉素、利福平、红霉素酯化物、氨苄西林酯化物、异烟肼、两性霉素B、四环素类、磺胺药、酮康唑和咪康唑等。

2. 药物主要由肝脏清除，肝功能减退时清除明显减少，但并无明显毒性反应发生，故肝病患者仍可应用，但需谨慎，必要时减量给药。属此类情况者有红霉素等大环内酯类（不包括红霉素酯化物）、林可霉素和克林霉素等。

3. 药物经肝、肾两种途径清除，肝功能减退时血药浓度升高，如同时有肾功能损害时则血药浓度升高尤为明显。严重肝病时需减量应用。属此类情况者有美洛西林、阿洛西林、哌拉西林、头孢哌酮、头孢曲松、头孢噻肟、头孢噻吩、氨曲南、去羟肌苷、齐多夫定、培氟沙星和氟罗沙星。

4. 药物主要由肾排泄，肝功能减退时不需调整剂量。氨基糖苷类抗生素等均属于此类。

肝功能减退时抗菌药的应用参见表11-2-4。

表11-2-4　肝功能减退患者抗菌药的应用

抗菌药物	对肝脏作用和药动学改变	肝病时应用
萘夫西林	大部分在肝内代谢，经胆道排泄	肝功能不全同时伴肾衰竭者需减量使用
美洛西林	肝肾清除，肝病时清除减少	严重肝病减量50%使用
哌拉西林、阿洛西林	肝肾清除，肝病时清除减少	严重肝病减量使用
羧苄西林	肾清除为主，小部分经胆道排泄，2%肝内代谢	严重肝肾功能不全者最大剂量不超过2g/d
头孢噻肟、头孢噻吩	肾肝清除，严重肝病清除减少	严重肝病时减量使用

续表

抗菌药物	对肝脏作用和药动学改变	肝病时应用
头孢曲松	肝肾清除，肝病时清除减少	慢性肝病患者应用本品时不需调整剂量。有严重肝、肾损害患者应调整剂量，每日剂量不宜超过 2g。新生儿高胆红素血症禁用
头孢哌酮	肝肾清除，严重肝病时清除减少	最大剂量不超过 4g/d，合并肾功能不全时最大剂量为 1～2g/d
红霉素	自肝胆系统清除减少，酯化物具有肝毒性	按原量慎用或减量应用，酯化物避免使用
克林霉素	肝病时半衰期延长，消除减慢，可致 ALT 增高	仅在严重肝衰竭时需减量使用
林可霉素	肝病时清除减少	减量使用
氯霉素	肝病时代谢减少，血液系统毒性	避免使用
培氟沙星	肝硬化患者中消除半衰期明显延长	减量使用
氟罗沙星	肝硬化时药物清除减少	肝硬化伴腹水者减量应用
诺氟沙星、环丙沙星	肾肝清除，重度肝功能减退（肝硬化腹水）时药物清除减少	正常剂量应用，严重肝功能减退者减量慎用
甲硝唑	肝内代谢	严重肝病时减量使用
替硝唑	肝内代谢	肝病时减量使用
替加环素	肝内代谢，肝肾两种途径清除	轻、中度肝损害正常剂量应用，严重肝损害（Child Pugh C）调整为首剂 100mg，然后 25mg q12h，谨慎使用并严密观察
夫西地酸	经肝脏代谢并主要经胆汁排泄	肝功能不全者不推荐使用
四环素、土霉素	肝病时易致肝损害加重	肝病患者避免应用
磺胺药	肝内代谢、高胆红素血症	避免使用
利福平	肝毒性，与胆红素竞争酶结合致高胆红素血症	避免使用，尤应避免与异烟肼同用
利福布汀	大部分在肝内代谢	减量使用
异烟肼	乙酰肼清除减少，具肝毒性	轻-中度肝损害时慎用，同时需监测肝功能，急性肝病或以往有与异烟肼相关的肝损害病史者禁用
两性霉素 B	肝毒性、黄疸	避免使用
卡泊芬净	肝代谢	轻度肝功能不全者无须调整剂量，中度肝功能不全者首剂 70mg 负荷剂量后，维持剂量为 35mg/d，严重肝功能不全者的应用目前无资料
酮康唑	肝毒性	避免使用
伊曲康唑	主要在肝内代谢，偶有肝衰竭等严重肝毒性报道	肝酶升高、活动性肝病或其他药物所致肝损者不宜使用
伏立康唑	主要在肝内代谢。有报道与肝功能试验异常与肝损害的体征（如黄疸）有关	急性肝损害无须调整剂量，轻至中度肝硬化患者负荷剂量不变，维持剂量减半。严重肝功能不全、慢性乙肝或丙肝患者中的应用目前无资料
特比萘芬	主要经肝脏代谢，肝硬化者清除减少约 50% 肝毒性	慢性或活动性肝病者不推荐使用

【肾功能减退时抗菌药物的应用】

肾功能减退者常易罹患感染，应用抗菌药机会增多，一些抗菌药具肾毒性，或主要排泄途径为肾脏，因此该类患者感染时不仅需选择低肾毒性抗菌药，且常需调整给药剂量。

（一）肾功能减退时抗菌药物的选用 根据患者肾功能减退程度，抗菌药物肾毒性的高低或有无，以及药物在体内消除途径和代谢过程，肾功能减退者药物的选用大致分为下述几种情况（表 11-2-5）。

1. 主要由肝胆系统排泄或由肝脏代谢，或经肾脏和肝胆系统同时排出的抗菌药用于肾功能减退者，维持原治疗量或剂量略减。

表 11-2-5 肾功能减退患者抗菌药的应用

肾功能减退时的应用	抗菌药			
按原治疗剂量应用	阿奇霉素 克林霉素 多西环素 米诺环素 氯霉素 头孢哌酮 头孢曲松	萘夫西林 莫西沙星 乙胺嘧啶 利福昔明 替硝唑 替加环素 利奈唑胺	阿尼芬净 卡泊芬净 米卡芬净 伊曲康唑口服液 伏立康唑口服制剂 酮康唑	利福喷丁 利福布汀
轻、中度肾功能减退时按原治疗剂量，重度肾功能减退时减量应用	红霉素 克拉霉素 利福平 氨苄西林	阿莫西林 哌拉西林 美洛西林 苯唑西林	阿莫西林/克拉维酸 氨苄西林/舒巴坦 哌拉西林/他唑巴坦 乙胺丁醇	吡嗪酰胺 环丙沙星 甲硝唑
轻、中、重度肾功能减退时均需减量应用	青霉素 羧苄西林 替卡西林 阿洛西林 替卡西林/克拉维酸 头孢唑林 头孢噻吩 头孢氨苄	头孢拉定 头孢孟多 头孢西丁 头孢呋辛 头孢噻肟 头孢唑肟 头孢他啶 头孢吡肟	头孢洛林 氨曲南 拉氧头孢 亚胺培南 美罗培南 厄他培南 多立培南 氧氟沙星	左氧氟沙星 加替沙星 磺胺甲噁唑 甲氧苄啶 达托霉素 氟康唑[1] 氟胞嘧啶[1]
避免应用，确有指征应用时需在治疗药物浓度监测（TDM）下或按内生肌酐清除率调整给药剂量	庆大霉素 妥布霉素 奈替米星 其他氨基糖苷类	卡那霉素 链霉素 阿米卡星 多黏菌素 B	万古霉素 去甲万古霉素 替考拉宁 黏菌素	伊曲康唑静脉注射液[2] 伏立康唑静脉注射液[2] 两性霉素 B 去氧胆酸盐[3]
不宜应用者	四环素	呋喃妥因	萘啶酸	

注：①轻度肾功能减退时按原治疗量；②参见表 11-2-6 中相关内容；③肾功能减退者无须调整剂量，但有可能加重原有的肾功能损害

2. 主要经肾排泄，药物本身并无肾毒性，或仅有轻度肾毒性的抗菌药，肾功能减退者可应用，但剂量需适当调整。

3. 具有肾毒性的抗菌药避免用于肾功能减退者，如确有指征使用该类药物时，需进行血药浓度监测，据此调整给药方案，达到个体化给药；也可按照肾功能减退程度（以内生肌酐清除率为准）减量给药，疗程中需严密监测患者肾功能。

（二）肾功能减退时给药方案的调整 上述四类药物中，除第四类不宜使用者外，其余三类在肾功能减退时大多品种需调整给药剂量。肾功能损害程度是调整剂量的重要指标。肾功能试验中以内生肌酐清除率最具参考价值。肌酐几乎全部经肾小球滤过排泄，其排出量不受饮食、蛋白分解等因素的影响，肌酐清除率与肾小球滤过率基本上呈平行关系，可以定量准确地反映患者肾功能状态。血清肌酐值对检测肾功能也有一定价值，但因与肾小球滤过率呈双曲线关系，故在临床应用上受到限制，如在一定范围内，血清肌酐值增加一倍，肾小球滤过率即减少约一半，当血肌酐值为 2mg/dl 时，肾小球滤过率约为正常的 50%，但在肾损害早期，肾小球滤过率为正常的 50%～75%时，血清肌酐值可能仍在正常范围内，老年人尤易发生此种情况；反之，在肾损害后期，肾小球滤过率低于正常的 25%时，其略有

降低即可引起血肌酐值的急剧增高，而此时肌酐清除率仍可呈比例下降。由于肌酐清除率的测定常难以进行，也可按下列公式自血肌酐值加以推算，但其可靠性相对较差。

肾功能损害时，药物剂量的调整可以减少剂量或延长给药间期，前者为给药间期不变，每次给药量减少；后者为每次给药量不变，而给药间期延长，但此方法使血药浓度波动幅度较大，对严重感染患者可能影响疗效，以减量法的应用更为合宜，或两者结合应用。无论应用上述方法中的任何一种，首次量仍按正常治疗量给予。

给药方案的调整可参照以下方法：

1. 根据肾功能试验反映的肾损害程度调整剂量，即在肾功能轻、中和重度损害时，将每日剂量分别减为原正常用量的2/3～1/2、1/2～1/5和1/5～1/10。肾功能损害程度参见表11-2-6，如同前述，各项肾功能试验中以内生肌酐清除率最具参考价值。

2. 根据内生肌酐清除率调整氨基糖苷类等各类抗生素或抗菌药的剂量及给药间期（表11-2-7）。如缺少内生肌酐清除率数值时，也可自血肌酐值按下式计算。

$$\underset{(ml/min)}{内生肌酐清除率(男)}=\frac{(140-年龄)}{血肌酐值(mg/dl)}\times\frac{标准体重(kg)}{72}$$

$$内生肌酐清除率(女)=内生肌酐清除率(男)\times 0.85$$

3. 根据血药浓度监测结果制订个体化给药方案　对于毒性较大的氨基糖苷类抗生素、万古霉素、氯霉素等是最为理想的调整给药方案的方法（详见第六篇第三章“治疗药物监测”）。个体化给药方案的拟定，可按峰-谷浓度法调整，此方法简便易行，但非定量，仅作粗略估计；如按药代动力学方法计算其给药剂量及间期则较准确，有条件者应采用后一种方法，两种调整给药方案的方法均参见第六篇第三章“治疗药物监测”。

4. 肾衰竭者透析治疗后抗菌药物剂量的调整　接受抗菌治疗的患者，经血液或腹膜透析后，某些抗菌药物可经透析自体内清除，致血药浓度降低，影响疗效，此时需补给剂量，如氨基糖苷类抗生素；某些药物并不受透析疗法影响，或自透析中清除甚少，则不需在透析后补给剂量。

表11-2-6　肾功能减退程度

肾功能试验	正常值	肾功能减退		
		轻度	中度	重度
内生肌酐清除率(ml/min)	90～120	>50～80	10～50	<10
血肌酐(μmol/L)	53～106	133～177	177～442	>442
血尿素氮(mmol/L)	2.5～6.4	7.1～12.5	12.5～21.4	>21.4
血非蛋白氮(mmol/L)	14.3～25	28.6～42.8	42.8～71.4	>71.4

注：本表中化验指标自新→旧系数换算如下：①血肌酐值×0.0113，mg/dl；②血尿素氮值×2.8，mg/dl；③血非蛋白氮值×1.4，mg/dl

表11-2-7　肾功能减退时抗菌药物的剂量调整

药　物	正常治疗量 Ccr>90ml/min	肾功能减退(Ccr ml/min)时剂量调整		
		>50～90	10～50	<10
青霉素	50万～400万U q4h	100%	75%	20%～50%
氨苄西林	0.25～2g q6h	q6h	q6～12h	q12～24h
阿莫西林	0.25～0.5g q8h po	q8h	q8～12h	q24h
替卡西林	3g q4h	1～2g q4h	1～2g q8h	1～2g q12h
哌拉西林	3～4g q4～6h	q4～6h	q6～8h	q8h
阿莫西林/克拉维酸	0.5g/0.125g q8h	0.5g/0.125g q8h	0.25～0.5g (阿莫西林含量)q12h	0.25～0.5g (阿莫西林含量)q24h
氨苄西林/舒巴坦	2g/1g q6h	q6h	q8～12h	q24h
哌拉西林/他唑巴坦	3.375～4.5g q6～8h	100%	2.25g q6h；<20：q8h	2.25g q8h
头孢氨苄	0.25～1g q6h po	q6h	q8～12h	q24～48h
头孢唑林	1～2g q8h	q8h	q12h	q24～48h

续表

药　物	正常治疗量 Ccr>90ml/min	肾功能减退(Ccr ml/min)时剂量调整		
		>50~90	10~50	<10
头孢呋辛	0.75~1.5g q8h	q8h	q8~12h	q24h
头孢呋辛酯	250mg q12h po	q12h	q12h	q24h
头孢克洛	0.25~0.5g q8h po	100%	50%~100%	50%
头孢噻肟	2g q8h	q8~12h	q12~24h	q24h
头孢唑肟	2g q8h	q8~12h	q12~24h	q24h
头孢他啶	1~2g q8h	q8~12h	q12~24h	q24~48h
头孢克肟	0.2g q12h po	Ccr 21~60:300mg qd;Ccr≤20:200mg qd		
头孢吡肟	2g q8h	2g q8h	2g q12~24h	1g q24h
头孢西丁	2g q8h	q8h	q 8~12h	q24~48h
头孢美唑	2g q6~12h	1~2g q12h	1~2g q16~24h	1~2g q48h
头孢替坦	1~2g q12h	1~2g q12h	1~2g q24h	1~2g q48h
氨曲南	2g q8h	2g q8h	50%~75%	25%
拉氧头孢	1~2g q8h	q8~12h	q12~24h	q24~48h
亚胺培南	0.5g q6h	0.25~0.5g q6~8h	0.25g q6~12h	0.125~0.25g q12h
美罗培南	1g q8h	1g q8h	1g q12h	0.5g q24h
厄他培南	1g q24h	1g q24h	0.5g q24h (Ccr<30)	0.5g q24h
庆大霉素	1.7mg/kg q8h	q8h	q12~24h	q48h
妥布霉素	1.7mg/kg q8h	q8h	q12~24h	q48h
奈替米星	2mg/kg q8h	q8h	q12~24h	q48h
阿米卡星	7.5mg/kg q12h	q12h	q24h	q48h
链霉素	15mg/kg q24h (最大剂量为1g)	q24h	q24~72h	q72~96h
红霉素	0.25~0.5g q6h	0.25~0.5g q6h	0.25~0.5g q6h	50%~75%
克拉霉素	0.5~1g q12h	0.5~1g q12h	75%	50%~75%
阿奇霉素	500mg qd	500mg qd	Ccr>40:原剂量;Ccr≤40:资料少,慎用	
诺氟沙星	0.4g bid po	0.4g bid po	qd	qd
环丙沙星	0.5~0.75g po或 0.4g iv q12h	0.5~0.75g po或 0.4g iv q12h	50%~75%	50%
左氧氟沙星	0.75g iv,po q24h	0.75g q24h	Ccr20~49: 0.75g q48h	Ccr<20:0.75g×1, 以后0.5g q48h
加替沙星	0.4g po/iv q24h	0.4g q24h	首剂0.4g, 之后0.2g q24h	首剂0.4g,之后 0.2g q24h
四环素	0.25~0.5g qid	q8~12h	q12~24h	q24h
黏菌素甲磺酸盐	每日2.5~5mg/kg, 分为q6~12h	每日2.5~3.8mg/kg, 分为q12~24h	每日2.5mg/kg, 分为q12~24h	1.5mg/kg,q36h

续表

药　物	正常治疗量 Ccr>90ml/min	肾功能减退(Ccr ml/min)时剂量调整		
		>50～90	10～50	<10
多黏菌素 B	每日 15 000～25 000U/kg，分为 q12h	每日 15 000～25 000U/kg，分为 q12h	50%～100%正常量，分为 q12h	15%正常量，分为 q12h
万古霉素	1g q12h	1g q12h	1.0g q24～96h	1.0g q4～7d
替考拉宁	6mg/kg qd	q24h	q48h	q72h
达托霉素	4～6mg/kg qd	4～6mg/kg qd	Ccr<30：4～6mg/kg q48h	4～6mg/kg q48h
磺胺甲噁唑	1g q8～12h	q12h	q18h	q24h
甲氧苄啶	0.1～0.2g q12h	q12h	Ccr>30：q12h Ccr10～30：q18h	q24h
甲氧苄啶-磺胺甲噁唑(按照甲氧苄啶计算剂量)				
治疗量	每日 5～20mg/kg，分为 q6～12h	每日 5～20mg/kg，分为 q6～12h	Ccr30～50：不调整剂量 Ccr10～29：减量 50%	不推荐。如使用：5～10mg/kg q24h
甲硝唑	7.5mg/kg q6h	100%	100%	50%
呋喃妥因	0.05～0.1g	100%	避免用	避免用
利福平	600mg q24h po	600mg q24h	300～600mg q24h	300～600mg q24h
乙胺丁醇	15～25mg/kg q24h	q24h	q24～36h	q48h
吡嗪酰胺	25mg/kg q24h (最高 2.5g/d)	100%	100%	12～25mg/kg q24h
氟胞嘧啶	37.5mg/kg q6h	q12h	q12～24h	q24h
氟康唑	100～400mg q24h	100%	50%	50%
伊曲康唑(po)	100～200mg q12h	100%	100%	50%
伊曲康唑(iv)	200mg q12h	200mg q12h	因静脉制剂中赋形剂(环糊精)蓄积，在 Ccr<30 时，避免用或改口服	
伏立康唑(iv)	6mg/kg q12h×2 次，之后 4mg/kg q12h	无须调整剂量	因静脉制剂中赋形剂(环糊精)蓄积，在 Ccr<50 时，避免用或改口服	
特比萘芬	250mg po qd	无须调整剂量	尚无研究资料，建议避免应用	

注：①表中所列为成人治疗量，凡未注明给药途径者均系静脉给药，正常治疗量(静脉给药者)的高限系用于危及生命严重感染的每日剂量；②调整剂量为减少每次剂量或延长给药间期，仅减少每次剂量者注明给药量的百分数，仅延长给药间期者注明给药间隔时间，两者均调整者则注明剂量及间期改变；③表中万古霉素、替考拉宁和氨基糖苷类抗生素均为初始治疗剂量，此后需进行血药浓度监测(TDM)，据此调整给药方案

参考文献

1. 汪复，张婴元. 实用抗感染治疗学. 北京：人民卫生出版社，2012.

2. Gibert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 41st ed. Sperryville: Antimicrobial Therapy Inc, 2011.

3. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010.

4. Physicians' Desk Reference. 65th ed. USA: PDR Network, LLC, Montrale, NJ, 2011.

5. Noreddin AM, El-Khatib W, Haynes V. Optimal dosing design for antibiotic therapy in the elderly: a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. Recent Pat Antiinfect Drug Discov, 2008, 3(1): 45-52.

第四节　抗菌药物的不良反应及防治

吴菊芳　张婴元

药物的不良反应(adverse reactions)是指药物在正常用法和用量下由药物引起的有害的和非期望产生的反应。包括药物引起的毒性反应、变态反应和致畸、致癌、致突变作用，对抗感染药物而言，尚有二重感染等，然而上述各类不良反应并不能截然区分，某些不良反应产生的机制可能主要为毒性反应，但也可有过敏因素在内。

(一) 毒性反应　毒性反应是抗菌药物的不良反应(adverse reactions of antibiotics)中最常见的一种，主要表现在以下方面。

1. 对肾脏的损害　氨基糖苷类、多黏菌素类、两性霉素B、万古霉素、四环素、磺胺药等均可导致不同程度的肾脏损害。早期表现为蛋白尿、管型尿，继之可出现血尿、尿少及氮质血症。发现肾损害后，及时停药大多可逆。在应用上述药物时，应定期随访尿常规、血肌酐、血尿素氮等肾功能生化检查，一旦出现异常，可根据情况减量或停用。

2. 对肝脏的损害　可致肝损害的药物有红霉素酯化物、利福平、四环素磺胺药、异烟肼、酮康唑等，原有肝病患者不宜应用上述药物。青霉素类、头孢菌素类等亦可引起一过性血清氨基转移酶升高，停药后一般迅速恢复，并不需特殊处理。

3. 对胃肠道的毒性反应　各类抗菌药物，尤其口服给药者均可由于化学药物的刺激作用引起恶心、呕吐、腹痛、腹泻、腹胀等消化道反应。

4. 对神经精神系统的毒性反应　药物对中枢神经系统和周围神经系统均可有毒性反应。青霉素类和头孢菌素类如在脑脊液中浓度过高时可引起昏迷、抽搐、肌阵挛、幻觉、局限性癫痫样表现。氨基糖苷类如庆大霉素、卡那霉素、链霉素、阿米卡星等均可损及第八对脑神经，导致听力或前庭功能损害。氨基糖苷类、多黏菌素类抗生素对神经肌肉接头部位有阻滞作用，当该类药物大量放置于体腔内，或过快静脉给药时可致呼吸抑制或呼吸骤停。多黏菌素类尚可致周围神经炎、意识混乱、共济失调等神经精神症状。氯霉素、普鲁卡因青霉素可致精神症状发生。氟喹诺酮类可引起兴奋、失眠等，肾功能不全、原有癫痫史患者应用氟喹诺酮类药物时尚可发生抽搐、幻觉等严重反应。亚胺培南等碳青霉烯类在上述患者中亦可有发生类似神经精神系统反应，以亚胺培南相对多见。因此肾功能减退患者如确有指征应用氟喹诺酮类药物或亚胺培南等碳青霉烯类时，必须按肾功能减退程度减量用药，以防止中枢神经系统毒性反应的发生。异烟肼可致周围神经炎。

5. 对造血系统的损害　氯霉素、两性霉素B、磺胺药、半合成青霉素类、头孢菌素类有可能引起白细胞和血小板减少，其中氯霉素所致者为多，严重者可致再生障碍性贫血发生。治疗中应严密随访周围血象检查。某些抗菌药物可致凝血机制异常或因其他原因引起出血倾向，如头孢孟多、拉氧头孢、头孢哌酮等宜同时应用维生素K_1。

6. 对心血管系统的损害　早产儿、新生儿接受过量氯霉素时可产生周围循环衰竭(灰婴综合征)；大剂量林可霉素静滴时可引起晕厥、血压下降，偶有心跳、呼吸停止；两性霉素B静滴时偶可致心室颤动发生。某些氟喹诺酮类药物可引起QT间期延长并偶可发生严重的心律失常。

7. 骨关节损害　四环素类可致牙齿黄染、牙釉质发育不全及骨骼生长抑制，所有喹诺酮类药物可致幼年动物软骨损害，在人类中偶可发生关节疼痛及肌腱炎症，严重者可发生肌腱断裂。因此上述两类药物均不可在8岁以下小儿(四环素/喹诺酮类)妊娠期和哺乳期妇女中应用。

(二) 过敏反应　过敏反应是应用抗菌药物后的常见不良反应之一，几乎每种抗菌药均可引起，最多见者为皮疹，其他尚有过敏性休克、血清病型反应、药物热、血管神经性水肿、嗜酸性粒细胞增多症、溶血性贫血、再生障碍性贫血、接触性皮炎等。

1. 过敏性休克　青霉素所致者最为多见，皮肤试验时亦可发生，约70%发生在注射给药后5分钟内，表现为胸闷、呼吸困难、血压下降，严重者昏迷、抽搐、大小便失禁，部分患者尚可出现皮疹。过敏性休克一旦发生，可危及生命，需立即就地抢救，注射肾上腺素、抗组胺药及肾上腺皮质激素，并予输氧。除青霉素类外，链霉素所致过敏性休克亦较多见，头孢菌素类、庆大霉素、四环素、氯霉素、红霉素等偶可引起。

2. 药疹及药物热　多见于青霉素、链霉素、氨苄西林、头孢菌素类及磺胺药等。药物热可与药疹同时出现，也可单独发生。

3. 光敏反应　也有称为光毒性者。服药期间在暴露部位出现皮炎，氟喹诺酮类中司氟沙星、洛美沙星、培氟沙星等多见。四环素类抗生素亦可发生，青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类、氯霉素等也偶可发生。

4. 血管神经性水肿　多由青霉素所致，偶见于四环素类、链霉素、氯霉素、红霉素等。如水肿累及呼吸道或脑部时常危及生命。

5. 血清病型反应　表现与血清病相同，多见于青霉素应用者。

(三) 二重感染　广谱抗菌药可使人体内正常菌群的平衡状态受到影响，敏感菌被抑制，耐药菌过度生长，发生菌群交替。如机体免疫功能又受损，优势菌就可引起感染，此即为二重感染，在长期应用广谱抗菌药物患者中多见。二重感染的常见病原菌有念珠菌属等真菌、葡萄球菌属、假单胞菌属等，可引起消化道、肺部、尿路感染、血流感染等。若应用主要自肝胆系统排出的药物，如头孢哌酮、头孢曲松等时易发生抗菌药相关性腹泻，部分病例的发病与艰难梭

菌有关，治疗可予甲硝唑，无效时亦可用万古霉素口服，此外应在可能情况下停用原用抗菌药物。

（四）其他　广谱抗生素的应用可抑制肠道正常菌群，引起口腔黏膜疹、舌炎、阴道炎等，此外某些抗感染药物在动物中有致畸或致突变作用。如利巴韦林、金刚烷胺、阿糖腺苷、利福平在孕妇、乳妇中不宜应用。

为防止各类抗菌药物所致的毒性反应，临床应密切观察，尽早发现，及时停药，并予相应处理；详细询问过敏史对过敏反应的预防尤为重要，凡对青霉素类过敏的患者不宜再次选用此类药物，包括皮肤试验亦不宜进行。有磺胺药或其他药物所致药疹等病史者，需在病史或病历卡显著部位标明，并禁用该类药物。

第五节　各类抗感染药物简介

张婴元

本节对抗感染药物（antiinfection agents）的主要品种，包括沿用药物及新药的临床应用概况作一简介。

（一）β内酰胺类抗生素　β内酰胺类抗生素是指化学结构式中具有β内酰胺环的一大类抗生素，包括青霉素类、头孢菌素类、头霉素类、单环β内酰胺类、碳青霉烯类等，β内酰胺类抗生素与β内酰胺酶抑制剂组成的复方制剂亦属此类。同属β内酰胺类的各类抗生素的抗菌谱、抗菌作用各不相同，但对支原体、衣原体等非典型病原均无抗微生物活性，该类药物均具杀菌作用，对人体重要脏器的毒性低微，则为其共同之处。此外，细菌对该类药物耐药的主要机制系产生β内酰胺酶，因此近年来随着细菌对β内酰胺类抗生素耐药性的增长，β内酰胺酶抑制剂与β内酰胺类抗生素的复方制剂相继问世，为治疗产酶菌所致感染起了重要作用。β内酰胺类抗生素另一共同点是该类药物以药代动力学和药效学两者相结合的概念（PK/PD）而论，均属时间依赖性抗生素，由于该类药物中（除个别品种外），消除半衰期短，缺乏抗生素后效应（PAE）或PAE很短，因此临床应用中需一日多次给药，使药物浓度超过该药对细菌最低抑菌浓度（MIC）的时间，即T>MIC尽可能长，此不仅能保证临床疗效，且对细菌的清除，减少耐药菌的产生起重要作用。

1. 青霉素类　按照其抗菌作用可分为以下几种类型：

（1）对需氧革兰阳性菌具抗菌作用的青霉素G、青霉素V。

（2）耐青霉素酶、对产酶葡萄球菌具抗菌活性的耐酶青霉素类，如苯唑西林、氯唑西林。

（3）抗菌谱扩大至某些革兰阴性菌（不包括铜绿假单胞菌）的广谱青霉素类，如氨苄西林。

（4）对铜绿假单胞菌具抗菌作用的青霉素类，如哌拉西林。

现对上述几类青霉素的应用简述如下：

（1）青霉素：是最早临床应用的青霉素类抗生素原始型，其他青霉素类均是青霉素的半合成衍生物。青霉素目前仍是下列细菌性感染的首选药物或适宜选用药物：溶血性链球菌、肺炎链球菌（对青霉素敏感者）所致急性扁桃体炎和咽炎、中耳炎、肺炎、猩红热、丹毒、产褥热、血流感染、脑膜炎等，草绿色链球菌和肠球菌心内膜炎、梭状芽胞杆菌所致的破伤风、气性坏疽、炭疽，白喉，也用于流行性脑脊髓膜炎、李斯特菌感染、梅毒、淋病、雅司、回归热、鼠咬热、钩体病、樊尚咽峡炎、放线菌病等。青霉素尚可作为风湿性心脏病、先天性心脏病进行口腔、牙科等操作时预防心内膜炎的用药。青霉素G作为注射用药可用于重症感染，轻症感染者也可口服耐酸、不被胃酸破坏的青霉素V。普鲁卡因青霉素和苄星青霉素可根据病情选用，后者为长效制剂，这两种制剂均可用于清除咽部溶血性链球菌以防止风湿热复发。值得注意的是，近年来全球范围内出现的青霉素不敏感肺炎链球菌在国内的分离率亦呈上升趋势，因此，如为青霉素中介株（PISP）所致感染，仍可加大青霉素剂量应用，但如为耐药株（PRSP）时，则不宜再选用青霉素。此外，产青霉素酶的淋病奈瑟菌（penicillinase-producing neisseria gonorrhoeae，PPNG）亦呈增长趋势，因此已知由PPNG所致感染时亦不宜选用青霉素。金葡菌等葡萄球菌属细菌中90%～100%产青霉素酶，对青霉素耐药，因此青霉素已不宜作为确诊或怀疑为葡萄球菌感染的选用药物，应选用苯唑西林等耐酶青霉素类。

（2）耐青霉素酶青霉素类：用于产青霉素酶，对青霉素呈现耐药而对耐酶青霉素类呈现敏感的金葡菌等葡萄球菌属细菌感染。主要品种有甲氧西林、苯唑西林、氯唑西林、萘夫西林等。近年来甲氧西林或苯唑西林耐药葡萄球菌（MRS，ORS）明显增多，尤其在医院获得感染中分离率高，MRS所致感染则不宜选用此类药物。

（3）氨基青霉素类：主要有氨苄西林和阿莫西林。该类药物对革兰阳性菌（包括厌氧菌）的作用与青霉素基本相同，但氨苄西林对粪肠球菌的作用较青霉素略强。氨基青霉素类抗菌谱较青霉素扩大，对革兰阴性菌流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、百日咳杆菌、布氏杆菌（即布鲁菌）、部分肠杆菌科细菌，如奇异变形杆菌、沙门菌属、志贺菌属、大肠埃希菌亦具抗菌作用，因此该类药物可用于上述细菌敏感菌株所致的呼吸道、胃肠道、尿路、皮肤软组织感染，也可用于血流感染、脑膜炎及心内膜炎的治疗（如氨苄西林用于肠球菌心内膜炎）。需注意的是近年来大肠埃希菌对氨苄西林呈现耐药者已达80%以上，卡他莫拉菌、流感嗜血杆菌的产酶株亦对该类药物呈现耐药，氨苄西林的皮疹等过敏反应又较多见，因此在一定程度上影响了此类药物的临床应用。氨苄西林主要供注射用，阿莫西林口服吸收较氨苄西林为完全，口服后可吸收给药量的90%以上，因此轻症感染可口服阿莫西林。

（4）抗铜绿假单胞菌青霉素类：包括哌拉西林、阿洛西林、美洛西林、羧苄西林、替卡西林等。该类药物主要用于铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、变形杆菌等革兰阴性菌敏感菌株所致血流感染、呼吸道、尿路、胆道、腹腔、盆腔、皮肤软组织等感染。其中羧苄西林由于用量大、耐药性较高，抗菌活性又低于哌拉西林，故后者常替代羧苄西林用于临床。目前大肠埃希菌等肠杆菌科细菌对该类药物耐药率亦高达50%以上，铜绿假单胞菌对哌拉西林耐药者约30%～40%，因此宜根据药敏选用上述药物。

2. 头孢菌素类　根据药物研制开发时间、抗菌谱、抗菌作用、对β内酰胺酶的稳定性及药理作用特点等分为第一、二、三、四代头孢菌素类。

第一代头孢菌素类对青霉素酶稳定，但可为多数革兰阴性菌产生的β内酰胺酶所水解，对金葡菌等葡萄球菌属（包括青霉素耐药株，但不包括甲氧西林或苯唑西林耐药株）、溶血性链球菌、肺炎链球菌、草绿色链球菌、炭疽芽胞杆菌、白喉棒状杆菌等革兰阳性菌具良好抗菌作用，但肠球菌、甲氧西林耐药葡萄球菌（MRS）、李斯特菌、诺卡菌对该类药物呈现耐药。对需氧革兰阴性杆菌作用差，对其产生的β内酰胺酶不稳定。该类药物有程度不等的肾毒性，且不易透过血脑屏障。目前常用注射品种有头孢唑林、头孢噻吩、头孢拉定等，口服者有头孢拉定、头孢氨苄和头孢羟氨苄等，上述口服制剂吸收均完全。该类药的注射用药可用于上述敏感菌所致的中、重度感染，而轻症感染者可应用口服制剂。肠球菌感染，各种病原菌所致脑膜炎不宜选用该类药物。肾功能减退者，或联合应用肾毒性药物者，需严密监测患者肾功能情况，并根据肾功能损害程度调整剂量。该类药物中的头孢噻啶因肾毒性大，临床已不用。

第二代头孢菌素类对多数β内酰胺酶较第一代稳定，其抗菌谱较第一代为广，对革兰阳性菌的活性与第一代相仿或略低，对革兰阴性菌作用较第一代增强，但仍限于部分肠杆菌科细菌，肠杆菌属、柠檬酸菌属、沙雷菌属、不动杆菌属和假单胞菌属对该类药物多呈现耐药。头孢西丁（属头霉素）对脆弱拟杆菌等厌氧菌具抗菌活性。第二代头孢菌素肾毒性较第一代头孢菌素为低，血脑屏障穿透性亦较第一代头孢菌素为高。常用注射用品种有头孢呋辛、头孢替安、头孢孟多、头孢美唑和头孢西丁等。口服者有头孢呋辛酯、头孢克洛、头孢丙烯酯等。第二代头孢菌素类可用于上述敏感菌所致的各系统感染，包括用于敏感菌所致脑膜炎，但肠球菌感染仍不宜选用。

第三代头孢菌素类对多数广谱β内酰胺酶稳定，其中头孢哌酮的稳定性相对略差。该类药对需氧革兰阴性杆菌作用明显增强，某些品种（如头孢他啶、头孢哌酮等）对铜绿假单胞菌具抗菌活性，然而近年来革兰阴性杆菌中产超广谱β内酰胺酶（extended spectrum β lactamases，ESBLs）者增多，部分肠杆菌属等细菌产AmpC酶者亦增多，第三代头孢菌素对上述耐药酶并不稳定，因此在克雷伯菌属、大肠埃希菌、肠杆菌属、柠檬酸菌属等革兰阴性杆菌中对第三代头孢菌素耐药菌株增多。第三代头孢菌素对革兰阳性菌作用不如第一代头孢菌素，但某些品种（如头孢曲松、头孢泊肟等）对肺炎链球菌，包括青霉素中介株（PISP）仍保持了良好抗菌作用，可用于该类菌所致下呼吸道感染。该类药物中常用注射用品种有头孢噻肟、头孢曲松、头孢他啶、头孢哌酮、头孢唑肟、头孢哌酮等，口服者有头孢泊肟酯、头孢克肟、头孢他美酯、头孢特仑酯、头孢托仑酯、头孢地尼等。口服品种对铜绿假单胞菌等的作用均差，不宜用于该菌所致感染。第三代头孢菌素对血脑屏障穿透性较第二代头孢菌素增高，无明显肾毒性。由上述特点可见第三代头孢菌素注射剂主要用于严重革兰阴性杆菌感染，对常用抗生素耐药的多重耐药菌感染，上述感染常发生于医院内，患者多具免疫功能低下或缺陷。在治疗上述感染时，需注意产ESBLs和AmpC酶菌株的检出，因第三代头孢菌素对这些产酶菌所致感染并非适宜选用药物。

第四代头孢菌素与第三代头孢菌素相比，阴沟肠杆菌、产气肠杆菌等肠杆菌属、柠檬酸菌属、黏质沙雷菌、普鲁菲登菌等对其耐药菌株减少，因该类药物对上述细菌产生的染色体介导的AmpC酶稳定，该类药物对铜绿假单胞菌亦具抗菌活性，与头孢他啶相仿或略差。对葡萄球菌、肺炎链球菌（包括青霉素中介株PISP）等革兰阳性球菌作用增强。主要品种有头孢吡肟（cefepime）和头孢匹罗（cefpirome）。第四代头孢菌素主要用于耐药革兰阴性杆菌（包括产AmpC酶者）所致医院获得感染和免疫缺陷者感染，用于PISP所致感染的临床资料亦在累积中。

头孢洛林（ceftaroline）是第一个批准用于MRSA感染的头孢菌素。该药对革兰阳性菌包括甲氧西林耐药金葡菌（MRSA）、青霉素耐药肺炎链球菌（PRSP）等，以及不产ESBLs的肠杆菌科细菌均具良好抗菌活性。2010年该药的注射剂已由美国FDA批准用于：①由金葡菌（MRSA、MSSA）、化脓性链球菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等所致的急性细菌性皮肤及皮肤结构感染；②由肺炎链球菌、金葡菌、流感嗜血杆菌等所致的社区获得性细菌性肺炎。

3. 碳青霉烯类　在国内已应用者有亚胺培南/西司他丁、美罗培南、帕尼培南/倍他米隆、厄他培南（ertapenem）和比阿培南（biapenem）。碳青霉烯类具广谱抗菌活性，对需氧革兰阴性菌，如肠杆菌科细菌具强大抗菌作用，包括对产ESBLs和AmpC酶菌株。对不动杆菌属、铜绿假单胞菌等糖非发酵菌亦具良好抗菌作用，但近年来伴随着该类药物临床应用的增多，鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌对该药耐药者呈增多趋势，尤其是前者，耐药率达50%以上。目前尚有少数肠杆菌科细菌对该类药物呈现耐药。亚胺培南对肺炎链球菌，包括青霉素中介株（PISP）仍可具抗菌活性，对甲氧西林敏感葡萄球菌亦具良好抗菌作用，但对肠球菌的作用较弱，对甲氧西林耐药葡萄球菌、嗜麦芽窄食单胞菌、黄杆菌等的抗菌作用差。对包括脆弱拟杆菌在内的厌

氧菌具强大抗菌作用。美罗培南的体外抗菌作用与亚胺培南大致相仿，对需氧革兰阴性杆菌作用较后者略强，对需氧革兰阳性球菌作用较亚胺培南略弱。帕尼培南抗菌活性与亚胺培南相仿，体外对铜绿假单胞菌作用较亚胺培南为弱。厄他培南亦与亚胺培南相仿，但对铜绿假单胞菌等糖非发酵菌的作用较差。碳青霉烯类主要用于对其敏感的多重耐药需氧革兰阴性杆菌重症感染，该类感染常发生在医院内，并多见于重症监护室（ICU）中，也多见于免疫缺陷者中。该类药物尚可用于重症需氧菌与厌氧菌混合感染，如化脓性腹膜炎等。也用于中性粒细胞缺乏症发热患者的经验治疗。该类药物中美罗培南及帕尼培南并有指征用于敏感菌所致的中枢神经系统感染，包括医院获得感染，也有用于PISP所致脑膜炎者，但后者尚在累积经验中。亚胺培南因可能导致抽搐等中枢神经系统不良反应较美罗培南和帕尼培南为多见，故不宜用于中枢神经系统感染，厄他培南不宜用于铜绿假单胞菌等糖非发酵菌所致感染。碳青霉烯类的应用需掌握指征，以减缓不动杆菌、铜绿假单胞菌等细菌耐药性的增长。

4. 其他β内酰胺类

（1）法罗培南（faropenem）：属青霉烯类，对肺炎链球菌，包括青霉素不敏感株、化脓性链球菌、甲氧西林敏感葡萄球菌均具高度抗菌活性。对大多数肠杆菌科细菌和厌氧菌具良好抗菌活性，但对铜绿假单胞菌等非发酵菌、甲氧西林耐药葡萄球菌作用差。该药对包括ESBLs在内的大多数β内酰胺酶稳定。法罗培南目前仅有口服制剂，其吸收不完全，用于敏感菌所致轻中度呼吸、尿路、皮肤等感染。

（2）氨曲南：属单环β内酰胺类，该药抗菌谱窄。对需氧革兰阴性杆菌具强大抗菌作用，对需氧革兰阳性菌、厌氧菌均无作用，对细菌产生的大多广谱β内酰胺酶稳定，但对ESBLs不稳定。该药与青霉素类、头孢菌素类间的交叉过敏反应发生率低，可用于对其敏感的需氧革兰阴性菌所致的重症感染。

（3）头霉素类：头孢美唑、头孢西丁、头孢替坦、头孢拉宗和头孢米诺等均属此类，除抗菌谱、抗菌活性与第二代或第三代头孢菌素类相仿外，尚对脆弱拟杆菌等厌氧菌具良好抗菌作用。其临床适应证除与第二代或第三代头孢菌素相仿外，尚可用于厌氧菌感染。此外头霉素类体外对多数β内酰胺酶，包括ESBLs稳定，但该类药物用于治疗产ESBLs菌感染的临床资料尚不多。

（4）氧头孢烯类：拉氧头孢（latamoxef，moxalactam）和氟氧头孢（flomoxef），其抗菌谱、抗菌活性与第三代头孢菌素类大致相仿，但由于其对多数肠杆菌科细菌、脆弱拟杆菌产生的β内酰胺酶稳定，因此对上述需氧菌、厌氧菌均具良好抗菌作用。对铜绿假单胞菌亦具抗菌活性。该类药物用于敏感菌所致下呼吸道感染、腹腔、盆腔感染、肾盂肾炎等获良好疗效。但拉氧头孢可能引起的凝血功能障碍在临床应用时需加以注意。

（5）β内酰胺酶抑制剂与β内酰胺类抗生素复方制剂：β内酰胺酶抑制剂的介入使某些对β内酰胺酶不稳定的β内酰胺类抗生素，如氨苄西林、阿莫西林、哌拉西林、头孢哌酮等重新对产酶菌恢复其抗菌活性，并扩大了抗菌谱，使之对脆弱拟杆菌和产酶金葡菌等的抗菌活性增强。现已在国内用于临床的有氨苄西林/舒巴坦、阿莫西林/克拉维酸、替卡西林/克拉维酸、哌拉西林/他唑巴坦和头孢哌酮/舒巴坦。后三种合剂的抗菌谱尚包括铜绿假单胞菌。凡包括舒巴坦的复方制剂对不动杆菌属的作用增强。该类药物的口服制剂可用于对其敏感的产酶株所致的轻中度感染，其注射用药则可用于敏感菌所致重症感染。

（二）大环内酯类 红霉素等沿用大环内酯类对溶血性链球菌、肺炎链球菌、金葡菌（甲氧西林敏感株）、白喉棒状杆菌、破伤风芽胞杆菌、炭疽芽胞杆菌等革兰阳性菌具良好抗菌作用，是上述细菌感染时替代青霉素的选用药物。大环内酯类尚对厌氧球菌、李斯特菌、军团菌、支原体属、衣原体属等病原微生物有效，因此该类药物是上述病原所致社区获得性上、下呼吸道感染、皮肤软组织感染等的选用药物。然而近年来国内临床分离的肺炎链球菌对红霉素耐药率高达80%以上，这影响了该类药物的临床应用。然而在治疗军团菌、肺炎支原体、肺炎衣原体等所致下呼吸道感染中，红霉素仍是首选药物。新大环内酯类阿奇霉素、克拉霉素、罗红霉素扩大了抗菌谱，前两者对流感嗜血杆菌亦具良好抗菌作用，对军团菌、支原体、衣原体、结核分枝杆菌以外的分枝杆菌作用加强，因此新大环内酯类较之沿用品种扩大了临床应用范围，由于口服吸收趋完全，消除半衰期长等药代动力学特点，使其治疗剂量减少，消化道等不良反应也明显减少，提高了患者的耐受性。同时阿奇霉素注射剂的临床应用也为治疗全身症状明显或病初不宜口服者采用初予静脉继以口服的序贯疗法提供了条件。

（三）四环素类 因常见病原菌对其耐药者多见，又有对骨骼、牙齿、肝、肾等脏器的毒性反应，现仅限用于立克次体病、布鲁菌病、支原体、衣原体感染、霍乱、回归热等疾病，孕妇及8岁以下小儿不宜应用该类药物。半合成四环素类多西环素（强力霉素）口服后吸收完全，敏感病原所致轻症感染亦可应用。

（四）替加环素（tigecycline，GAR936） 属甘氨酰环类（glycylcyclines），该药为米诺环素的衍生物。体外对四环素耐药或敏感的革兰阳性菌及革兰阴性菌的大多数菌株具良好抗菌作用，包括对多重耐药的甲氧西林耐药葡萄球菌、糖肽类中介葡萄球菌（GISA）、肺炎链球菌（包括青霉素不敏感株）、肠球菌亦具抗菌活性。体外对耐多药鲍曼不动杆菌亦具抗菌活性，对铜绿假单胞菌抗菌作用差。该药对脆弱拟杆菌等厌氧菌、肺炎支原体等亦具良好抗微生物作用。美国FDA已批准该药用于：①成人复杂性皮肤及皮肤结构感染，包括由甲氧西林敏感或耐药金葡菌、粪肠球菌（万古霉素敏感株）、大肠埃希菌、各型链球菌和脆弱拟杆菌所致

者；②成人复杂性腹腔感染，包括由弗劳地柠檬酸菌、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、克雷伯菌属、粪肠球菌、咽峡炎链球菌组、脆弱拟杆菌所致者；③成人社区获得性细菌性肺炎。该药在国内已批准上市用于成人复杂性腹腔感染。

（五）氯霉素　对其呈现敏感的沙门菌所致伤寒仍可选用氯霉素。该药尚对脆弱拟杆菌等厌氧菌具良好抗菌作用，也易透过血脑屏障，因此可用于敏感菌所致化脓性脑膜炎、脑脓肿等，但需注意其血液系统毒性反应。该药不宜用于轻症感染，更不可作为预防用药。

（六）林可霉素类　包括林可霉素和克林霉素，该类药物对金葡菌、肺炎链球菌、溶血性链球菌等革兰阳性球菌具良好抗菌作用，对脆弱拟杆菌等厌氧菌亦具抗菌活性。在骨中浓度高，因此可用于金葡菌骨髓炎，也可用于厌氧菌感染。克林霉素血药浓度高于林可霉素，口服吸收亦完全，林可霉素口服吸收不完全。近年来肺炎链球菌、溶血性链球菌、金葡菌对该类药呈现耐药者增多，耐药率可达50%～80%甚或更高，部分菌株同时对红霉素耐药。耐药性的增长影响了该类药物的临床疗效。

（七）氨基糖苷类　该类药物对需氧革兰阴性杆菌具强大杀菌作用，包括部分品种对铜绿假单胞菌亦有良好抗菌作用，对葡萄球菌属具一定抗菌活性，但对肺炎链球菌、溶血性链球菌等的作用差。该类药物均有不同程度的肾、耳毒性。氨基糖苷类为革兰阴性杆菌所致重症感染的选用药物，常需与广谱青霉素类或头孢菌素类等β内酰胺类抗生素联合应用。该类药物也可作为葡萄球菌、草绿色链球菌、肠球菌所致重症感染，如心内膜炎的联合用药。由于氨基糖苷类的肾、耳毒性，不宜作为一线药应用，也不宜无指征地局部应用。目前国内应用品种中以阿米卡星抗菌活性相对为高，异帕米星（isepamicin）对革兰阴性杆菌和对甲氧西林敏感或耐药葡萄球菌的作用与阿米卡星相仿或略高，动物实验中耳、肾毒性略低于阿米卡星。庆大霉素耐药性目前仍严重，20%～50%的肠杆菌科细菌，25%的铜绿假单胞菌和60%的不动杆菌对该药呈现耐药。阿米卡星对上述细菌耐药者分别占7%～14%、15%和52%。妥布霉素除对铜绿假单胞菌的作用较庆大霉素略强外，对其他细菌在很大程度上与庆大霉素交叉耐药。奈替米星对革兰阴性杆菌的作用不如上述品种，但对葡萄球菌（包括甲氧西林耐药者）作用较强，动物实验中耳、肾毒性较低。上述品种均可选用于包括铜绿假单胞菌在内的革兰阴性杆菌重症感染。而卡那霉素、核糖霉素则对铜绿假单胞菌作用差，不宜用于假单胞菌属细菌感染。目前链霉素主要用于结核病初治病例，作为联合用药之一，作为感染性心内膜炎的联合药物已少用。新霉素因耳、肾毒性大，只作局部用药。

氨基糖苷类药物按PK/PD原则属浓度依赖性药物，因此可一日给药一次，但在一些重症感染中仍需多次给药，如治疗感染性心内膜炎时仍需每8小时给药一次，动物实验已证实，对心内膜炎赘生物活菌数的减少，一日多次给药优于一日一次给药。由于氨基糖苷类的耳、肾毒性应进行血药浓度监测（TDM）调整给药剂量和间期，以达到个体化给药，保障用药的安全与疗效。孕妇、小儿如有明确指征应用该类药物时必须进行TDM，无条件进行TDM者，不宜使用该类药物。

（八）多肽类抗生素　包括万古霉素、去甲万古霉素和替考拉宁等糖肽类、达托霉素（环脂肽类）及多黏菌素类。

1. 万古霉素　对金葡菌（包括甲氧西林耐药株MRSA）、肺炎链球菌（包括PRSP）、草绿色链球菌、肠球菌等需氧革兰阳性菌和艰难梭菌等厌氧菌均具有良好抗菌作用。可用于上述敏感菌所致的血流感染、心内膜炎、骨髓炎、化脓性关节炎、肺炎、复杂性皮肤及皮肤结构感染等，治疗上述重症感染时常需与磷霉素钠或利福平联合应用。近年来万古霉素对MRSA敏感性下降且出现极少数万古霉素耐药菌（VRSA）的报道（国内目前未发现），并有万古霉素对MRSA的最低抑菌浓度（MIC）在敏感范围内逐渐上升趋势（MIC漂移现象），以及万古霉素治疗该类感染疗效欠佳的少数报道。因此某些指南推荐提高万古霉素治疗剂量，以使谷浓度达15～20mg/L，期望提高疗效。然而目前一些临床资料显示在谷浓度＞15mg/L时并未能改善疗效，而肾、耳毒性的发生率均显著升高。此外由于万古霉素耐药肠球菌（VRE）的出现和增多（国内＜5%），目前在治疗艰难梭菌肠炎时，宜首选甲硝唑口服，万古霉素口服作为备选，以减少VRE的出现。

万古霉素有肾、耳毒性，但均较氨基糖苷类抗生素为低。在下列情况时需进行药物浓度监测（TDM）：①疗程＞5日；②需达谷浓度15～20mg/L而应用大剂量者；③肾功能不稳定者；④联合使用肾毒性药物者。

2. 去甲万古霉素　系国内创制药，其化学结构与万古霉素相仿，但其侧链上缺少一甲基，其抗菌谱、抗菌作用与万古霉素相仿，不良反应亦与之相似，临床适应证同万古霉素，临床应用剂量略低于万古霉素。

3. 替考拉宁（teicoplanin）　与万古霉素抗菌谱大致相仿，但对溶血性葡萄球菌和部分表皮葡萄球菌等凝固酶阴性葡萄球菌的作用较万古霉素为差。VRE中属*VanB*基因表型者，仍可对替考拉宁呈现敏感。替考拉宁的消除半衰期长达47～100小时，血清蛋白结合率达90%以上，因此自体内清除缓慢，主要自肾排泄。该药的肾、耳毒性较万古霉素为少见。临床已用于对其呈现敏感的葡萄球菌、肠球菌等所致肺炎、血流感染、皮肤软组织感染、尿路感染和骨髓炎等。

4. 达托霉素　属环脂肽类抗生素。对金葡菌（包括MRSA）、肠球菌（包括VRE）和肺炎链球菌（包括PRSP）等具有良好抗菌活性。对MRSA具快速杀菌作用，但万古霉素对MRSA的MIC值增高者达托霉素MIC值亦可增高。该药已被批准用于：①金葡菌（包括MRSA）所致的血流感染及右心心内膜炎；②复杂性皮肤和皮肤结构感染，由金葡

菌(包括MRSA)、化脓性链球菌、无乳链球菌等链球菌属、粪肠球菌(万古霉素敏感株)所致者。该药临床试验中有少数患者可出现一过性肌无力或肌痛伴肌酸磷酸激酶(CPK)升高。上市后观察有发生横纹肌溶解症者，多见于与HMG-CoA还原酶抑制合用的患者。

5. 多黏菌素类　包括多黏菌素B(polymyxin B)和多黏菌素E(polymyxin E，即黏菌素colistin)。该类药物对铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌、克雷伯菌属等革兰阴性杆菌具有良好抗菌作用，但由于其肾毒性和神经毒性明显，1980年以来已被毒性低的抗菌药所取代，仅作局部应用或口服。然而随着耐多药或泛耐药的铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和某些肠杆菌科细菌的出现，近年来该类药物的全身应用较前增多。目前可供肌注或静脉滴注应用者有多黏菌素B硫酸盐以及黏菌素甲磺酸盐，黏菌素硫酸盐多作局部应用或口服。多黏菌素B的抗菌活性略高于黏菌素，肾毒性亦较后者明显，黏菌素甲磺酸盐毒性相对较低，目前该类药物已用于少数鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌等泛耐药菌或耐多药菌重症感染患者，常需与其他抗生素联合用药，并需严密观察毒性反应及时处理。

(九) 噁唑烷酮类(oxazolidinones)　近期已临床应用者主要为利奈唑胺(linezolid)，该药体外对包括MRS、VRE、PISP、PRSP等多重耐药菌在内的革兰阳性菌有良好抗菌作用，与万古霉素相仿，对肠球菌的作用优于万古霉素。利奈唑胺口服制剂口服后吸收完全，与静脉给药者相比，绝对生物利用度100%。该药已由美国FDA批准用于：①万古霉素耐药屎肠球菌感染，包括同时有菌血症者；②医院获得肺炎，包括由甲氧西林敏感和耐药金葡菌、耐多药肺炎链球菌(MDRSP)所致者；③复杂性皮肤和皮肤结构感染，包括由甲氧西林敏感或耐药金葡菌、耐多药肺炎链球菌所致者，也包括糖尿病足感染(不伴骨髓炎者)；④非复杂性皮肤和皮肤结构感染；⑤社区获得性肺炎，包括由MDRSP和金葡菌等所致者。不良反应主要有腹泻、恶心、头痛、血小板减少等，血小板减少与疗程相关，多发生于疗程超过2周者，属可逆性。

(十) 磷霉素　包括磷霉素钠、钙及氨丁三醇。钠盐供静脉用药，后两者为口服制剂。磷霉素对葡萄球菌(包括甲氧西林耐药株)、肠球菌、大肠埃希菌等具良好抗菌作用。其分子小，与血浆蛋白不结合，在组织体液中广泛分布、毒性低微，与青霉素类、头孢菌素类等其他抗菌药之间无交叉过敏反应。其钠盐可与万古霉素或去甲万古霉素联合应用治疗MRS感染，也可用于敏感菌所致下呼吸道、尿路、皮肤软组织等感染；并可与β内酰胺类或氨基糖苷类联合治疗敏感菌所致重症感染，如血流感染、腹膜炎、骨髓炎等。口服钙盐吸收不完全，可用于肠道感染和单纯性下尿路感染的治疗。磷霉素氨丁三醇(散剂)则用于大肠埃希菌、葡萄球菌、肠球菌等敏感菌所致单纯性下尿路感染，如急性膀胱炎等，为单剂治疗。

(十一) 利福霉素类　利福平主要用于抗结核治疗，必要时也可作为MRS感染时联合用药之一，不宜单用，因单用时细菌及结核分枝杆菌均易对其产生耐药性。利福喷丁(rifapentine)为长效利福霉素衍生物，主要用于抗结核治疗，每周用药1～2次。利福布汀(rifabutin)为利福霉素S的衍生物，主要用于AIDS患者鸟分枝杆菌复合群(MAC)感染，也可用于肺结核的治疗。

(十二) 夫西地酸(fusidic acid，褐霉素)　该药体外对金葡菌、表皮葡萄球菌(包括MRS)具良好抗菌作用，但对腐生葡萄球菌、肺炎链球菌、其他链球菌属、肠球菌等的作用较差。主要用于包括甲氧西林耐药葡萄球菌在内的葡萄球菌属细菌所致骨关节感染、烧伤及皮肤软组织感染、下呼吸道感染的治疗。其静脉制剂可用于较重感染者，但一般不作为严重感染时的首选药物。用于MRS感染时需与其他抗菌药联合应用。

(十三) 氟喹诺酮类抗菌药　该类药物是近年来化学合成抗菌药中发展最为迅速者。喹诺酮类中的吡哌酸现已少用。沿用的氟喹诺酮类药物包括环丙沙星、氧氟沙星、诺氟沙星、依诺沙星、洛美沙星、氟罗沙星、培氟沙星等，对肠杆菌科细菌具良好抗菌作用，对铜绿假单胞菌、不动杆菌属亦具抗菌活性，对甲氧西林敏感葡萄球菌亦有抗菌作用，但对肺炎链球菌、溶血性链球菌、厌氧菌的作用差，对支原体、衣原体、分枝杆菌等具抗微生物活性。该类药物在组织体液中浓度可超过血药浓度，消除半衰期多较长。由于上述特点该类药物适用于需氧革兰阴性菌所致的各类感染，但不宜选用于社区获得性呼吸道感染。近年来国内资料显示大肠埃希菌对其耐药性迅速增高，耐药率达50%以上，其他细菌如葡萄球菌、铜绿假单胞菌等的耐药率亦增高，此与无指征应用该类药物有关。

目前新一代氟喹诺酮类已广为临床应用。其药效学特点与沿用品种相比，为：①对需氧革兰阳性球菌抗菌活性较沿用品种增高，包括肺炎链球菌(青霉素敏感及不敏感株)、化脓性链球菌和葡萄球菌等。②对脆弱拟杆菌等厌氧菌作用增强。③对支原体、衣原体、军团菌等作用增强。④对需氧革兰阴性杆菌作用与沿用品种相仿或略强。因此新一代氟喹诺酮类与沿用品种不同，可用于社区获得性上、下呼吸道感染，如社区获得性肺炎、慢支急性细菌感染、急性窦炎(又有称为呼吸喹诺酮类者)，某些品种尚批准用于皮肤软组织感染和尿路感染。目前临床应用的几种新氟喹诺酮类的光毒性、肌腱炎症、QT间期延长(莫西沙星除外)等不良反应大多较沿用品种为少见。新一代氟喹诺酮类的主要品种有左氧氟沙星(levofloxacin)、莫西沙星(moxifloxacin)、加替沙星(gatifloxacin)、吉米沙星(gemifloxacin)等。

(十四) 磺胺药　近年来由于许多抗感染新药的问世，病原菌对磺胺药耐药性的增高，以及该类药物不良反应较为多见等原因，磺胺药的临床应用较前减少，但其主要品种

磺胺甲噁唑(SMZ)和甲氧苄啶(TMP)的复方制剂仍是治疗某些感染病的选用药。SMZ/TMP可用于敏感菌所致的尿路感染、慢性支气管炎急性细菌性感染、伤寒及其他沙门菌感染、志贺菌感染等。SMZ/TMP是治疗肺孢子菌(原称卡氏肺孢子虫)病的首选药。该药治疗诺卡菌感染亦具肯定疗效。磺胺多辛(周效磺胺)可用于恶性疟的治疗。柳氮磺胺吡啶(SASP)主要用于治疗溃疡性结肠炎。局部应用的磺胺药有磺胺醋酰钠用于眼部敏感细菌感染、沙眼等衣原体眼部感染的治疗。磺胺嘧啶银、磺胺米隆均可用于烧伤后继发创面感染的治疗。应用磺胺类药物时必须密切注意该类药物所致药疹等过敏反应、血液系统、肝脏等毒性反应发生的可能。

(十五)呋喃类 主要有呋喃妥因、呋喃唑酮及局部用的呋喃西林。呋喃妥因可用于对其呈现敏感的大肠埃希菌、腐生葡萄球菌、肠球菌、肠杆菌属等所致的急性单纯性下尿路感染的治疗,也可用于尿路感染的预防,但因口服吸收不完全,不宜用于肾盂肾炎及肾脓肿的治疗。呋喃唑酮可用于治疗对其呈现敏感的细菌所致的肠道感染,如志贺菌感染、沙门菌感染、霍乱等。呋喃西林吸收差,其溶液作局部用药,用于治疗对其敏感的大肠埃希菌、金葡菌等细菌所致创面感染,也可用作膀胱冲洗。但需注意铜绿假单胞菌对呋喃类药物均呈现耐药,对变形杆菌、沙雷菌的作用亦差。

(十六)硝基咪唑类 甲硝唑对脆弱拟杆菌等厌氧菌具强大抗菌作用,对阴道滴虫、阿米巴原虫、贾第鞭毛虫具良好抗微生物作用。因此临床已广泛用于厌氧菌所致腹腔、盆腔、皮肤软组织感染、血流感染、中枢神经系统感染等的治疗。口服也用于艰难梭菌所致肠炎、幽门螺杆菌所致胃窦炎和消化性溃疡的治疗。甲硝唑尚用于肠道和肠外阿米巴病、阴道滴虫病、贾第虫病等的治疗。替硝唑的临床适应证同甲硝唑,其不良反应与甲硝唑相比较为少见。

(十七)抗真菌药 治疗深部真菌病的药物主要有多烯类(两性霉素B、制霉菌素)、氟胞嘧啶、吡咯类、棘白菌素类等。

1. 多烯类 两性霉素B去氧胆酸盐为沿用品种。该药具广谱抗真菌作用,对深部真菌病的大多数病原菌具高度抗菌活性。治疗深部真菌病疗效确切,耐药菌株少见。是治疗念珠菌、隐球菌、芽生菌、球孢子菌、组织胞浆菌、毛霉属、曲霉属等所致的血流感染、心内膜炎、脑膜炎、腹腔感染、肺部感染、尿路感染和眼内炎等的选用药物。由于该药的毒性大(尤其肾毒性),不良反应多见,使其临床应用受到一定限制。近年来研制成功的两性霉素B含脂复合物则较其去氧胆酸盐毒性降低。因含脂复合物在体内多分布于单核-吞噬细胞系统,如肝、脾和肺组织中,减少了在肾组织中的分布,因而降低了肾毒性,并在一定程度上减轻了静脉给药后的发热等全身反应。已上市应用的有3种:两性霉素B含脂复合体(amphotericin B lipid complex,ABLC,Abelcet)、两性霉素B胆固醇复合体或胶质分散体(amphotericin B cholesteryl complex,或 amphotericin B colloidal dispersion,ABCD,Amphotec)、两性霉素B脂质体(liposome Amphoterincin B,L-AmB,AmBisome)。在国内已应用者目前仅为Amphotec。两性霉素B含脂复合物的临床疗效与两性霉素B去氧胆酸盐相仿,并未优于后者,但价格远高于后者,因此该类制剂仅适用于不能耐受两性霉素B去氧胆酸盐肾毒性或静脉用药相关的全身反应的患者,或因同时接受肾毒性药物不能应用两性霉素B去氧胆酸盐的患者。

制霉菌素亦属多烯类,该药口服不吸收,可口服该药治疗食道、肠道念珠菌病,局部应用治疗口腔念珠菌病(鹅口疮)、阴道和皮肤念珠菌病。

2. 氟胞嘧啶 该药对隐球菌、念球菌属(包括白色念珠菌及非白色念珠菌)均有良好抗菌作用,大多曲霉对其呈现耐药。该药可用于念珠菌心内膜炎、隐球菌脑膜炎、念珠菌或隐球菌所致的血流感染、肺部感染和尿路感染。治疗上述侵袭性真菌病时需与两性霉素B联合应用,因单独用药易致真菌耐药性发生(治疗念珠菌尿路感染时可短期单用)。两性霉素B与氟胞嘧啶的联合用药目前仍是治疗隐球菌脑膜炎的首选治疗方案。

3. 吡咯类抗真菌药 该类药物中的酮康唑,由于其肝毒性,目前全身应用已减少,克霉唑、咪康唑等因吸收差主要作局部用药。氟康唑具广谱抗真菌作用,但对曲霉属的抗菌作用差。该药口服吸收完全,生物利用度达90%以上。该药可透过血脑屏障,在组织体液中分布广泛,毒性低微,其口服及静脉用药已广泛用于念珠菌病、隐球菌病的治疗,并在某些免疫缺陷者中预防性应用。此外尚可作为伊曲康唑的替代药物用于球孢子菌病、芽生菌病和组织胞浆菌病。

伊曲康唑亦具广谱抗真菌作用,其口服胶囊剂吸收差,口服液生物利用度提高为55%,该药的静脉用注射液也已临床应用。口服胶囊剂适应证为肺及肺外芽生菌病、组织胞浆菌病、不能耐受两性霉素B或其治疗无效的侵袭性曲霉病;口服液适应证为口咽和食管念珠菌病、与静脉注射液相同,可用作中性粒细胞缺乏症发热疑为真菌感染的经验治疗;静脉注射液尚可用于不能耐受两性霉素B治疗或治疗无效的肺或肺外曲霉病。

伏立康唑(voriconazole)为近年来上市的三唑类抗真菌药,具广谱抗真菌作用,对曲霉属具杀菌作用。有口服及静脉用制剂,口服吸收完全,生物利用度96%。治疗适应证为:①侵袭性曲霉病;②念珠菌血流感染(非中性粒细胞减少者)、播散性念珠菌皮肤感染、念珠菌腹部、肾、膀胱、伤口感染、食管念珠菌病;③经其他抗真菌药治疗无效或不能耐受的赛多孢菌属、镰孢霉属所致的严重感染。不良反应较两性霉素B明显为少见,主要为一过性视觉异常,血清

转氨酶升高等。

4. 棘白菌素类(echinocandins)　目前国内应用者有卡泊芬净(caspofungin)，该药具广谱抗真菌活性，对念珠菌属和曲霉属具良好抗菌作用，但对曲霉属为抑菌作用，对隐球菌的作用差。系静脉用药。适应证为：①中性粒细胞减少症发热患者疑为真菌感染的经验治疗；②念珠菌血流感染及念珠菌腹腔内脓肿、腹膜炎、胸膜炎；③食管念珠菌病；④经两性霉素 B 等抗真菌药治疗无效或不能耐受的侵袭性曲霉病。不良反应有寒战、发热、静脉炎、恶心、呕吐、皮疹等，但较两性霉素 B 为少见。

米卡芬净(micafungin)，体外对白念珠菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌、近平滑念珠菌等具抗菌活性，对曲霉有抑菌作用，对隐球菌、镰孢霉、毛孢子菌作用差。适应证为念珠菌血症、急性播散性念珠菌病、念珠菌腹膜炎和腹腔脓肿、食管念珠菌病；造血干细胞移植患者念珠菌感染的预防。不良反应主要有腹泻、腹痛、恶心、头痛等。

(十八) 抗病毒药　由于病毒系细胞内寄生，利用宿主细胞代谢系统进行增殖复制，因此多数抗病毒药可同时作用于宿主细胞，对宿主细胞均有毒性。近年来开发的新药，从分子生物学水平寻找病毒与宿主代谢间的差异，以发现抗病毒攻击的靶点，如病毒酶抑制剂等，研制了一些对宿主细胞毒性相对较低的抗病毒药。

1. 治疗疱疹病毒感染的药物有阿昔洛韦、泛昔洛韦、喷昔洛韦以及伐昔洛韦(valaciclovir)。伐昔洛韦是阿昔洛韦的前体药，口服后较阿昔洛韦生物利用度明显为高，已用于治疗免疫缺陷者外生殖器疱疹病毒感染、口唇单纯疱疹病毒感染和带状疱疹病毒感染等。

2. 更昔洛韦和缬更昔洛韦　除对水痘、疱疹病毒有抑制作用外，对巨细胞病毒(CMV)的作用则明显优于阿昔洛韦。由于该药的血液系统等毒性大，限用于免疫缺陷者发生的严重 CMV 感染，如 AIDS，器官移植受者合并 CMV 视网膜膜炎危及视力者，AIDS 患者合并重症 CMV 肺炎或胃肠道感染的治疗，以及器官移植可能合并 CMV 感染者的预防等。缬更昔洛韦是更昔洛韦的酯化物，口服后在体内迅速转变为更昔洛韦而起作用。

3. 抗流感病毒药　①金刚烷胺和金刚乙胺：主要用于甲型流感的防治。②奥塞米韦(oseltamivir)：主要用于 1 岁以上甲型或乙型流感病毒感染患者的治疗及预防。③扎那米韦(zanamivir)：为经吸入给药，用于甲型或乙型流感的治疗(不推荐用于 7 岁以下小儿，以及孕妇、乳妇)。

4. 利巴韦林(ribavirin)　具有广谱抗病毒作用。该药气雾剂可用于婴幼儿呼吸道合胞病毒所致的细支气管炎及肺炎的严重住院病例。该药静脉滴注或口服用于治疗拉沙热或流行性出血热。该药口服合并干扰素 α-2b 可用于慢性丙型肝炎的治疗。

5. 膦甲酸盐(foscarnet)　主要用于 HIV 感染伴 CMV 视网膜炎者，以及免疫缺陷者合并阿昔洛韦耐药的黏膜单纯疱疹病毒和带状疱疹病毒感染。

6. α 干扰素(IFN-α)和聚乙二醇干扰素α(PEG IFN-α)属广谱抗病毒药，用于慢性乙型肝炎和慢性丙型肝炎的治疗，治疗后者时与利巴韦林联合应用。

7. 拉米夫定　对乙型肝炎病毒(HBV)和 HIV 有明显抑制作用。用于慢性乙型肝炎 HbsAg 持续阳性 6 个月以上者，以及 HBVDNA 阳性者的治疗。拉米夫定与其他抗 HIV 药联合用于 HIV 感染者的治疗。

8. 阿德福韦　为核苷类药物，该药的双匹伏酯(adefovir dipivoxil)口服后在体内转化为对 HBV 有活性的二磷酸盐。适应证为≥12 岁以上的慢性乙型肝炎有活动性病毒复制或持续性肝酶(ALT 或 AST)升高或组织学为活动性肝病的患者，包括 HBV 对拉米夫定耐药的肝功能代偿期或失代偿期的患者。

9. 恩替卡韦(entecavir)　为核苷类药物。适应证同阿德福韦，但不包括肝功能失代偿期的患者，因未对上述患者进行过临床评价。

10. 替诺福韦　富马酸替诺福韦酯(tenofovir disoproxil rumarate)口服后在体内生成具活性的二磷酸替诺福韦。该药是治疗成人 HIV-1 感染联合用药之一，也可用于治疗成人慢性乙型肝炎。

抗 HIV 药　目前用于 HIV 感染及 AIDS 的药物主要有：

1. 核苷类反转录酶抑制剂　如齐多夫定、去羟肌苷、扎西他滨、司他夫定、拉米夫定、齐多夫定＋拉米夫定复方、阿巴卡韦、阿巴卡韦＋拉米夫定＋齐多夫定复方。

2. 非核苷类反转录酶抑制剂　奈韦拉平、地拉韦定、依非韦仑、依曲韦仑。

3. 蛋白酶抑制剂　阿普那韦、沙奎那韦、利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、洛匹那韦、替那拉韦等。

4. 整合酶抑制剂　雷特格韦。

5. 进入抑制剂　马拉维若。

6. 融合抑制剂　恩夫韦肽。

参考文献

1. 汪复，张婴元. 实用抗感染治疗学. 北京：人民卫生出版社，2012.

2. Grayson ML，Crowe SM，McCarthy JS，et al. Kucer's The Use of Antibiotics. 6th ed. London，UK：Hodder Arndd，2010.

3. Physicians' Desk Reference. 65th ed. USA：PDR Network，LLC，Montrale，NJ，2011.

第三章　医院感染

李光辉　吴菊芳

医院感染(hospital infections)亦称院内感染(nosocomial infections)或医院获得性感染(hospital acquired infections),是指住院患者在医院内获得的感染,包括在住院期间发生的感染和在医院内获得出院后发病的感染;但不包括入院前或入院时已存在的感染。对于无明确潜伏期的感染,规定入院48小时后发生的感染为医院感染;有明确潜伏期的感染,自入院时起超过平均潜伏期后发生的感染为医院感染。近年来欧美等国使用医疗保健相关感染(healthcare associated infections)的概念替代传统的医院感染,使其范畴进一步扩大。

【流行病学】

(一) 发病率　欧美等发达国家医院感染发病率为5%～10%,发展中国家更高。医院感染发病率因医院的不同级别与类型而异,教学医院及三级综合医院的医院感染率较高。医院感染可导致患者住院期延长,增加患者痛苦甚至威胁生命,并可造成巨大的经济损失。据美国报道医院感染发病率为5%,每年约发生200万～400万例次,其中约80 000～88 000例死亡。每年因医院感染造成经济损失约284亿～450亿美元。如每例血流感染可使住院时间延长7日,费用增加40 890美元,归因病死率高达30%。手术部位感染和院内肺炎住院时间增加7日。导尿管相关尿路感染可使住院时间增加3日,费用增加749～1007美元。如继发血流感染则粗病死率为13%～30%。欧美国家医院感染中以尿路感染、肺部感染、手术部位感染和血流感染最为常见。2001—2005年我国医院感染监控网调查发现医院感染现患率为4.77%～5.22%,以呼吸道感染、尿路感染、手术部位感染和胃肠道感染最为常见。

(二) 传染源

1. 外源性　病原体来自患者体外,即来自其他住院患者、医务工作者、陪护人员、探视者和污染的医疗设备、水、空气,偶为治疗药物。从其他患者、医务工作者及陪护人员获得的感染称为交叉感染。从医院环境中获得的感染称为环境感染。两者均属于外源性感染。感染患者是重要的传染源,从感染部位的脓液及分泌物排出的病原体致病力强,较易传播给另一易感者。医务工作者和陪护人员中带菌者可直接或通过污染环境间接引起患者发生感染。医院环境(包括医疗设备)被微生物污染可成为感染源,病原微生物可传给易感患者。被污染的环境称为环境储源。革兰阴性杆菌能在潮湿环境中存活繁殖数月或数年,革兰阳性菌则分布于空气、尘埃和体表。克雷伯菌属、肠杆菌属、柠檬酸杆菌等皆能较好地在含葡萄糖的输液内生长。革兰阳性产芽胞厌氧菌对外界抵抗力强,生存期长,能通过空气、未消毒物品、伤口渗出液等感染患者。

2. 内源性　病原菌来自患者自身皮肤、口咽部、泌尿生殖道和胃肠道寄殖的正常菌群,或住院期间新的寄殖菌。住院患者如免疫力下降、体内微生态环境失衡或发生细菌易位时可发生感染。

(三) 传播方式　医院感染的传播方式以接触传播最为常见、最为重要,其次为经血传播,空气传播和器械等媒介物传播较少见。

1. 接触传播　包括直接接触和间接接触。直接接触传播是指患者或带菌者其病原菌直接传播至与其接触者,如母亲子宫颈或阴道内病原菌在临产时传给新生儿,如B组链球菌、淋病奈瑟菌、李斯特菌、沙门菌属、单纯疱疹病毒、沙眼衣原体、乙型肝炎病毒等感染皆为直接传播的结果。间接接触传播,指病原体由感染源传播至医院设施、医疗器械、患者用具或他人等媒介,随后再经被污染媒介传播。在间接接触传播方式中,医护人员与患者之间频繁接触,通过污染的手在患者间传播感染,此为最重要的间接接触传播方式。另外,侵袭性操作时医疗器械不仅可导致外源性感染,还可将患者自体细菌带入无菌部位导致内源性感染,如导尿时将会把阴部细菌带到膀胱。铜绿假单胞菌、不动杆菌属、肺炎克雷伯菌、嗜肺军团菌等可通过雾化吸入器、氧气湿化瓶及空调系统等播散。

2. 经血传播　随着输血、血制品在临床广泛应用,这种传播方式日益重要。乙型和丙型肝炎病毒、艾滋病病毒、巨细胞病毒和弓形虫均可通过血液和血制品传播,甚至在

医院内造成流行。

3. 空气传播 包括飞沫传播、气溶胶传播和尘埃传播。流感嗜血杆菌B型、脑膜炎奈瑟菌、流感病毒、腺病毒、腮腺炎病毒、风疹病毒、和细小病毒B19可经飞沫传播。结核分枝杆菌、麻疹病毒、水痘病毒等可经空气传播等。葡萄球菌和链球菌虽可借空气传播，但较接触传播为少。手术室空气消毒可使术后感染减少，提示某些伤口感染系经空气传播。

4. 经胃肠道传播 包括经水传播和经食物传播。经饮水传播的疾病有菌痢、伤寒、霍乱、甲型肝炎等。所有肠道传染病、某些寄生虫病及个别呼吸道病（如结核病、白喉等）可经食物传播。引起食物传播有两种情况，一种是食物本身含有病原体，另一种是食物在不同条件下被污染。

（四）诱发院内感染的因素

1. 易感人群 ①细胞免疫或体液免疫缺陷患者，中性粒细胞低于 0.5×10^9/L者；②新生儿、婴幼儿和老年人（>65岁或≤1岁者）；③糖尿病、肝病、肾病、结缔组织病、阻塞性支气管肺疾病、恶性肿瘤患者；④烧伤或创伤产生组织坏死者。

2. 创伤性诊疗措施 ①静脉导管、气管切开或插管、心导管、导尿管、T管引流、人工呼吸器、腹膜或血液透析、腰穿、脑脊液分流术等操作；②异物植入如人工心脏瓣膜或人工关节；③器官移植或血管移植；④污染手术。

【病原】

引起医院感染的病原绝大多数为细菌，其中革兰阴性杆菌略占优势。近年来革兰阳性球菌所致医院感染呈上升趋势，真菌、病毒、支原体属等也是引起医院感染的重要病原体，尤其真菌引起医院感染的发病率为20世纪80年代的2～5倍。

（一）细菌 约90%以上的医院感染为细菌所致，其中约60%为革兰阴性杆菌，主要为大肠埃希菌、克雷伯菌属、变形杆菌属、肠杆菌属等肠杆菌科细菌，近年来假单胞菌属、不动杆菌属、嗜麦芽窄食单胞菌呈上升趋势。上述病原菌对常用抗菌药物包括第三代头孢菌素的耐药性也逐年增高。革兰阳性菌中金葡菌、凝固酶阴性葡萄球菌（CNS）和肠球菌属是医院感染常见的革兰阳性球菌，尤其是在医院内皮肤软组织感染、外科手术部位感染及原发性血流感染患者中，病原菌均以革兰阳性球菌为多见。近年来CNS引起的系统感染已日益受到重视。嗜肺军团菌和其他军团菌属引起医院内肺部感染也并非少见。艰难梭菌已成为医院内腹泻的重要病原。

近年来，抗菌药物的耐药性日趋严重，临床上耐甲氧西林金葡菌也日趋增多，在一些大医院中可占葡萄球菌临床分离株的50%或以上，并可在医院某些病区造成暴发流行，目前国际上已有对万古霉素耐药金葡菌（VRSA）的报道，并有利奈唑胺耐药菌株的暴发流行和达托霉素耐药金葡菌的报道。耐万古霉素的尿肠球菌检出率逐年上升可达10%～20%，个别报道可达50%，耐万古霉素粪肠球菌的检出率亦有所增多。产超广谱β内酰胺酶（ESBL酶）的大肠埃希菌、克雷伯菌属和奇异变形杆菌、产头孢菌素酶（AmpC酶）的肠杆菌属等、产碳青霉烯酶（KPC及NDM-I）的肠杆菌科细菌、多重耐药乃至泛耐药铜绿假单胞菌、不动杆菌属日渐增多，给医院感染的控制和治疗带来了极大挑战。

（二）真菌 近年来随着肿瘤化疗、器官移植、超广谱抗生素的广泛应用，以及医用装置的应用增多，医院内真菌感染的发病率明显增加。念珠菌属已成为医院血流感染和尿路感染的常见病原。医院获得真菌感染中大多数为念珠菌属感染。近年来念珠菌属中白念珠菌呈下降趋势，而光滑念珠菌、热带念珠菌、近平滑念珠菌、克柔念珠菌等非白念珠菌呈增多趋势，其中光滑念珠菌对三唑类抗真菌药呈剂量依赖性敏感，克柔念珠菌对氟康唑耐药，对伊曲康唑呈剂量依赖性敏感，但通常对伏立康唑和泊沙康唑敏感。念珠菌属感染可侵犯人体几乎所有的组织和器官。曲霉为血液系统恶性肿瘤、粒细胞缺乏和长期应用激素患者医院内真菌感染的主要病原，可引起侵袭性肺曲霉病、鼻窦炎或鼻脑病。在免疫缺陷患者中亦可发生肺隐球菌病或（和）隐球菌脑膜炎。

（三）病毒 病毒也是医院感染的重要病原体。常见的医院内病毒性感染有呼吸道合胞病毒和副流感病毒所致的呼吸道感染、流感、风疹、病毒性肝炎等。在器官移植及骨髓移植患者中，多见巨细胞病毒感染。医院内病毒性肝炎主要为乙型及丙型肝炎，与输血及其他血制品、血液透析等因素密切相关。柯萨奇病毒B可引起新生儿感染并形成流行。由轮状病毒和诺瓦克因子所致的腹泻多发生于婴儿和老年人。单纯疱疹病毒、巨细胞病毒和疱疹-水痘病毒皆可在医院内形成流行。

（四）分枝杆菌属 结核分枝杆菌主要通过空气传播造成肺部感染，因此对患者、探视者和医务工作者造成极大威胁。非典型分枝杆菌所致医院感染呈持续增多趋势。较常见者为快速生长的分枝杆菌，如鸟分枝杆菌、龟分枝杆菌和偶发分枝杆菌等，可在心脏手术后造成胸骨骨髓炎、心包炎和心内膜炎，以及其他外科手术部位感染和肌内注射引起的感染，亦可造成人工植入物感染，或污染支气管镜或内镜。

（五）其他 沙眼衣原体所致的结膜炎和肺炎见于新生儿。脲原体和阴道加德纳菌可寄殖于肾移植受者，后者也易感染肺孢子菌和弓形体。输血可传播疟疾等。类圆线虫亦可通过器官移植而传播。疥、螨和虱为常见的医院感染病原，可通过接触快速播散。免疫缺陷者疥疮发病率更高。

【临床表现】

（一）尿路感染（urinary tract infections，UTI） 尿路感

染为欧美发达国家最常见的医院感染。早期的报道约占医院感染的40%，近期报道约占医院感染的30%。其中约90%的患者有尿路器械检查史(其中75%～80%患者的感染由留置导尿管引起)。少数患者的医院内尿路感染为血源性或其他不明因素引起。女性、老年、尿路梗阻、膀胱输尿管反流、膀胱残余尿、不规则抗菌药物治疗等均为诱发因素。

常见病原菌依次为大肠埃希菌(24%)、肠球菌属(16%)、念珠菌属及其他真菌(14%)、铜绿假单胞菌(11%)、肺炎克雷伯菌(8%)、肠杆菌属(5%)和奇异变形杆菌(5%)、CNS(4%)、柠檬酸杆菌(2%)和金葡菌(2%)等。此外少数长期留置导尿管的患者中可有两种以上病原菌的混合感染。在导管相关的尿路感染中1%～5%的患者可并发血流感染。据报道医院获得革兰阴性杆菌血流感染中约30%来源于尿路，且细菌呈多重耐药性。

最常见的入侵途径是通过导尿管上行侵入。细菌沿污染的导尿管、引流管和尿液收集器进入膀胱。导尿管所致尿路感染与沿导尿管腔与黏膜接触表面生物膜形成有关。此外，女性留置导尿管可通过粪便、压疮中病原菌污染尿道口后上行感染。由工作人员的手造成的保留导尿管系统交叉污染在散播细菌感染中起着重要作用。细菌尚可通过污染的冲洗液和各种药物溶液、未严格消毒的膀胱镜等进入尿路。一次导尿后发生菌尿症的机会为1%～5%，放置保留导尿管而无封闭式消毒收集装置者，48小时后菌尿症可见于90%的患者；有封闭式消毒收集装置者，菌尿症仅见于20%～25%的患者。感染发病率随导尿管放置时间而增加，每放置1日出现菌尿症的机会增加3%～6%，放置10～14日后50%以上的患者将发生尿路感染。

(二) 肺炎(hospital acquired pneumonia, HAP)　住院患者发病率约为5‰～15‰，接受气管插管和机械通气者发病率增加6～20倍。HAP可占所有ICU医院感染的25%。在所有气管插管的患者中呼吸机相关性肺炎(VAP)发生率为9%～27%。在ICU患者中，近90%的HAP发生于机械通气过程中。机械通气的前5天VAP发生率为3%/天，通气的第5～10天中发病率为2%/天，此后发病率为1%/天。所有VAP患者中约一半发生于机械通气的前4天中。HAP病死率为30%～70%。

免疫功能正常者多由细菌感染引起，混合感染亦较常见，病毒或真菌所致者极少见。常见的病原菌为铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、不动杆菌属等革兰阴性杆菌；以及金葡菌等革兰阳性球菌，其中多为甲氧西林耐药金葡菌(MRSA)。早期发病者病原菌主要为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、甲氧西林敏感的金葡菌、对常用抗菌药敏感的革兰阴性杆菌(大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、肠杆菌属、变形菌属、黏质沙雷菌)，晚期发病者除上述病原菌外，尚可为多重耐药的铜绿假单胞菌、产ESBL肺炎克雷伯菌、不动杆菌属、MRSA和嗜肺军团菌等。金葡菌肺炎在糖尿病、头颅创伤和ICU患者中更为常见。嗜肺军团菌的发生率在各医院之间有很大差异，供水系统军团菌污染或有在建工程时，常由军团菌血清1群所致。呼吸道合胞病毒引起的细支气管炎和肺炎暴发流行在儿童病房中比较常见，在免疫功能正常的成年人中罕见。甲型流感病毒很可能是成年患者中最常见病毒性HAP和医疗保健相关性肺炎(HCAP)的病因。

HAP的感染源包括医疗装置或环境(空气、水、设备和飞沫)，细菌可在患者和工作人员与其他患者之间传播。发病的主要影响因素为：患者基础疾病的严重程度、外科手术史、抗菌药物的使用及其他医疗措施，有创呼吸设施的应用。病原菌进入下呼吸道后定植，随后破坏宿主的机械防御功能(纤毛上皮和黏液)、体液防御功能(抗体和补体)以及细胞防御功能(多形核白细胞、巨噬细胞、淋巴细胞及其细胞因子)，导致感染。

口咽部病原菌的吸入或气管套管周围细菌的漏入是细菌进入气管的主要途径。胃和鼻窦是某些口咽部和气管中定植细菌的潜在储菌库。其他较为少见的途径有：病原菌吸入或直接进入下呼吸道，感染静脉导管所致的血源感染，肠道细菌转移定植。有研究者认为，气管插管内已感染的生物膜内细菌，引起远端呼吸道栓塞，也是VAP重要发病机制之一。

(三) 手术部位感染(surgical site infections, SSI)　SSI占医院感染的14%～20%，发生率为2%～5%，其中清洁切口感染率约为2%，清洁污染切口为2%～10%，污染切口为10%～20%。SSI中2/3为切口感染，1/3为器官或腔隙感染。外科医院感染死亡病例中77%与SSI有关，其中93%为严重器官或腔隙感染。手术部位感染的危险因素包括患者方面和手术方面。患者方面的主要因素有年龄、营养状况、免疫功能、健康状况等。手术方面的主要因素有术前住院时间、备皮方式及时间、手术部位皮肤消毒、手术室环境、手术器械的灭菌、手术过程的无菌操作、手术技术、手术持续的时间、预防性抗菌药物使用情况等。

SSI的常见革兰阳性菌依次为金葡菌(20%)、CNS(14%)、肠球菌属(12%)、D组链球菌(2%)、其他革兰阳性菌(2%)；常见革兰阴性菌依次为大肠埃希菌(8%)、铜绿假单胞菌(8%)、肠杆菌属(7%)、肺炎克雷伯菌(3%)、奇异变形杆菌(3%)。部分由脆弱拟杆菌(2%)和白念珠菌(3%)等所致。脆弱拟杆菌等厌氧菌是结肠、直肠及妇科手术部位感染的常见病原菌。

SSI通常为手术时病原菌直接污染切口所致。SSI的病原菌可以是内源性或外源性的，但大多数是内源性的，即来自患者本身的皮肤、黏膜及空腔脏器内的细菌。污染后是否发生感染主要取决于污染菌量、有否异物和细菌毒力等。金葡菌感染一般发生于术后3～8日，主要入侵途径为手术期间患者皮肤残留细菌直接接触于手术伤口而感染，病房内患者之间的交叉感染、带菌的工作人员均为革兰阳性球菌所致手术部位感染的感染源。革兰阳性菌所致手术部位感染一般皆由接触传播，空气传播并不重要。革兰阴

性杆菌所致手术部位感染很少自手术室获得，主要入侵途径为患者本身胃肠道内源性的病原菌易位，亦可来自寄殖于肠道、呼吸道等处外源性病原菌。

（四）血流感染（bloodstram infections, BSI） 医院内BSI发病率为0.3%～2.8%，其中原发性（原发感染的病灶不明或血管内装置相关者）约占80%，约90%的血管内装置相关感染与静脉导管有关；其余则源于其他部位感染如尿路、手术部位、下呼吸道和皮肤软组织等，又称继发性。约50% BSI发生于住院24日之内。

常见的病原菌是革兰阳性球菌，约占60%以上，革兰阴性菌约占27%，真菌约占8%。医院内BSI的病原菌依次为CNS(32%)、金葡菌（16%）、肠球菌属（11%）、念珠菌属（8%）、大肠埃希菌（6%）、克雷伯菌属（5%）、肠杆菌属（5%）、假单胞菌属（5%）等。CNS虽为BSI的常见病原菌，但亦为最常见的污染菌，因此解释培养结果时应慎重。

BSI多为散发，也可呈暴发流行，如静脉输液、血液及输血器械的污染所造成者。散发者常由局部病灶播散至血液所致，多属继发性，原发性者仅占1/4。相反，约80%的流行性BSI属原发性，一般发生于医院中某一病区，患者免疫状态可正常。

新生儿、60岁以上老年人、重度创伤或烧伤、致死性原发疾病、粒细胞缺乏症、应用激素或免疫抑制剂的患者以及应用化疗的肿瘤患者皆为易感者。静脉大量补液、输血或血制品、抗生素的全身应用、血管内损伤性检测装置、血液透析等皆为诱发BSI的因素。静脉输液部位更换间隔时间越长（大于48～72小时），BSI的发病率越高。据报道非输液者、周围静脉输液者和留置中央静脉导管者BSI的发病率分别为0.05%、0.37%和4.48%。

金葡菌和表葡菌（包括耐甲氧西林菌株）为散发性医院内BSI的常见病原菌，约占20%～50%；多系静脉穿刺处皮肤组织、针头或插管感染的结果。流行性BSI由葡萄球菌属所致者仅占8%。肠球菌属作为医院内BSI病原菌日益增多，一般源于尿路感染、腹腔和外科手术部位感染。

约1/3医院内BSI由需氧革兰阴性杆菌引起。主要病原菌为大肠埃希菌，多见于新生儿。克雷伯菌属、肠杆菌属（阴沟肠杆菌和聚团肠杆菌）和沙雷菌属为医院内BSI的重要病原菌，也常发生于新生儿，多数与污染的静脉输液有关。铜绿假单胞菌也为医院内BSI的重要病原菌，偶可为普罗威登斯菌属和变形杆菌属。约6%的散发性医院内BSI由厌氧菌所致，但一般不造成流行。

少数BSI为念珠菌属引起，通过中央静脉插管补充高营养发生的BSI中，50%～80%的病原菌为白念珠菌。近年来近平滑念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌等其他非白念珠菌引起BSI的发病率有逐年增高趋势。

医院内BSI的总病死率近50%。影响患者预后的因素为：①休克；②迅速致死性基础疾病；③源于腹腔内或下呼吸道感染的BSI；④年龄70岁以上；⑤监护室患者；⑥不恰当的抗生素治疗；⑦铜绿假单胞菌、沙雷菌属、克雷伯菌属、拟杆菌属或念珠菌属等高危病原菌所致的BSI；⑧有化脓性迁徙性病灶者。

（五）消化系统感染 主要表现为假膜性肠炎、病毒性肝炎及胃肠炎，以前两者为多见。

1. 假膜性肠炎（pseudomembranous enteritis） 由艰难梭菌所致。近年来发生率不断增高，其流行株出现基因变异，产毒素能力增强，患者病死率增高。艰难梭菌产生的A毒素（肠毒素）、B毒素（细胞毒素）与发病有关，基因变异株A、B毒素产生增多。毒力增强与产生一种新的二元毒素有关。本病多发生在应用克林霉素、氨苄西林、阿莫西林、经胆道系统排泄的第三代头孢菌素和氟喹诺酮类抗菌药过程中，多数患者表现为轻、中度腹泻，重者可表现为高热，可合并中毒性巨结肠、麻痹性肠梗阻或肠穿孔，约1%～5%的患者需要切除结肠，病死率3.2%～15%。

2. 病毒性肝炎（viral hepatitis） 常见的医院内病毒性肝炎主要为乙型及丙型肝炎，近年来报道庚型肝炎也占相当比例。医院内甲型及戊型肝炎较少见。医院内肝炎的入侵途径主要为输血、血液透析，如乙型肝炎多发生于输血、输血制品或血液透析后。丙型肝炎病毒感染途径与乙型肝炎相似，也以微量血传播为主要途径。医院内丙型肝炎感染与接受输血次数及输血量密切相关。

据报道输血后丙型肝炎的发病率国外为3%～21%，国内为13%～20%，乙型肝炎的发病率为6%以下。血液透析后肝炎国外报道以丙型肝炎为主，其年发病率法国为4.6%，美国为5.8%，国内乙型肝炎的发病率仍较高。乙型肝炎病毒传播方式有：①通过污染血的针头刺伤、输血或血制品；②感染性的血或血清自轻微损伤的皮肤、口腔黏膜、眼结膜进入体内；③其他感染性分泌物（唾液）通过口腔黏膜侵入；④通过昆虫媒介或器械污染间接传播感染。

3. 胃肠道感染（gastroenteritis） 为常见的流行性医院感染，主要由沙门菌属所引起，致病性大肠埃希菌和金葡菌亦可为病原菌。志贺菌属、空肠弯曲菌、小肠结肠炎耶尔森菌、溶组织内阿米巴原虫、轮状病毒、诺瓦克类病毒等均有引起医院内暴发流行的报道。

（六）皮肤软组织感染（skin and soft tissue infections, SSTI） 约占医院感染的5%。常见病原菌依次为金葡菌（42%～48%）、铜绿假单胞菌（13%）、大肠埃希菌（8%）、肠球菌属（7%）等。金葡菌所致的皮肤感染常可造成流行。多数婴儿在婴儿室住院超过4日以上时，即有金葡菌在脐、鼻和皮肤寄殖，某些婴儿室内婴儿金葡菌的寄殖率可达25%。30%的婴儿室工作人员亦可有金葡菌在鼻部寄殖，金葡菌亦可存在于床上用具、衣服、地板、桌椅等。金葡菌在婴儿室系通过接触传播，工作人员的手对交叉感染起着重要作用，空气传播较少见。

（七）中枢神经系统感染（central nervous system Infections） 中枢神经系统感染常见于颅脑外伤、颅脑手术及脑

脊液分流术后，病原菌分布存在国家和地区差异，先前报道以革兰阴性杆菌多见，如肠杆菌属、铜绿假单胞菌、不动杆菌属等。近年来革兰阳性菌呈增多趋势，尤其是CNS、金葡菌。少数可为肺炎链球菌、肠球菌属、单核细胞增多性李斯特菌，偶可为白念珠菌。病死率可高达35%。

【医院感染的预防】

为降低医院感染的发病率，首先各级卫生行政领导和医务人员必须重视，同时需加强宣传教育，完善组织机构，制定具体防治措施，最终达到控制传染源、切断传播途径及降低医院感染之目的。

尽管目前尚无法完全避免医院感染尤其是内源性医院感染，但研究表明有效的预防措施可以减少约20%～35%的医院感染。

（一）基本原则　预防医院感染的基本原则为控制传染源、切断传播途径和减少易患因素，以达到降低医院感染发生率之目的。

1. 控制传染源　主要措施有：①积极治疗医院感染患者；②严格环境消毒措施；③妥善处理患者排泄物、分泌物和污染物品、器械；④对医院工作人员进行全面体检，以避免医院工作人员传播结核、病毒性肝炎、伤寒等疾病；⑤对多重耐药及泛耐药菌感染患者进行隔离；⑥带菌者的处理，如以莫匹罗星软膏治疗鼻腔携带MRSA的工作人员。

2. 切断传播途径　主要措施有：①医院布局合理，减少医院感染传播机会；②对不同传播途径疾病采取相应隔离措施；③严格执行无菌操作；④医务人员检查患者前后严格执行手卫生；⑤严格血液、血制品和移植器官、组织的筛选和管理，确保排除感染各类肝炎病毒、HIV等病原体的供者；⑥严格器械消毒；⑦对符合适应证的患者予以手术前抗菌药预防应用。

3. 减少易患因素　应尽量做到：①缩短患者住院时间和入住ICU时间；②避免不必要侵袭性操作；③尽量避免应用机械通气、各类导管，或缩短应用时间；④避免滥用广谱抗菌药物；⑤及时纠正或改善患者免疫缺陷状态。

（二）针对性预防措施

1. 导管相关血流感染　严格掌握血管内导管留置指征。深静脉置管时应遵守严格的无菌操作要求，插管部位铺大手术单；操作人员应戴帽子、口罩；认真执行手消毒程序，戴无菌手套；插管过程中严格遵循无菌操作技术；使用的医疗器械以及各种敷料必须达到灭菌水平；权衡利弊后选择合适的穿刺点，成人尽可能选择锁骨下静脉；建议氯己定制剂消毒穿刺点皮肤；建议选用抗菌定植导管。

插管后用无菌透明专用贴膜或无菌纱布敷料覆盖穿刺点；定期更换穿刺点覆盖的敷料；接触导管接口或更换敷料时，须进行严格的手卫生，并戴手套；保持三通锁清洁，如有血迹等污染应立即更换；患者洗澡或擦身时要注意对导管的保护；输液管更换不宜过频；对无菌操作不严的紧急置管，应在48小时内更换导管，选择另一穿刺点；怀疑导管相关感染时，应考虑拔除导管；由经过培训且经验丰富的人员负责留置导管的日常护理；每天评价留置导管的必要性，尽早拔除导管。

2. 呼吸机相关肺炎　尽可能避免插管和机械通气，因可使HAP的危险升高6～21倍。必要时，尽可能采用无创性通气。经口腔气管插管和经口腔胃插管比经鼻气管插管和鼻胃管好，可降低VAP的危险性。持续吸出舌下分泌物可降低早发性VAP的危险性。气管内套管的压力保持在20cmH_2O以上可预防套管周围病原菌漏入下呼吸道。及时清除呼吸机循环中污染的冷凝物，以防止进入气管插管或留置的雾化吸入器。缩短插管和机械通气时间可预防VAP。患者保持30°～45°半卧位可以预防或减少吸入，特别是在进行肠道喂养时。肠内营养优于肠外营养，因可减少中心静脉导管相关的并发症，预防小肠黏膜绒毛萎缩，减少细菌寄殖转移。应激性溃疡出血患者应用H_2拮抗药及硫糖铝均为HAP的独立危险因素。输入红细胞或其他血制品应有严格指征。高血糖患者大剂量胰岛素治疗，使血糖维持在80～110mg/dl可减少患者发生医院BSI、肺炎发病率及病死率。

3. 手术部位感染　手术前尽量缩短患者术前住院时间。有效控制糖尿病患者的血糖水平。正确准备手术部位皮肤，彻底清除手术切口部位和周围皮肤的污染。术前备皮应当在手术当日进行，确需去除手术部位毛发时，应当使用不损伤皮肤的方法，避免使用刀片刮除毛发。消毒前要彻底清除手术切口和周围皮肤的污染，采用合适的消毒剂以适当的方式消毒手术部位皮肤，如需预防用抗菌药物时，手术患者皮肤切开前30分钟～1小时内或麻醉诱导期给予合理种类和合理剂量的抗菌药物。需要做肠道准备的患者，还需术前一天分次、足剂量给予非吸收性口服抗菌药物。手术人员要严格进行外科手消毒。重视术前患者的抵抗力，纠正水电解质的不平衡、贫血、低蛋白血症等。

手术中保证手术室门关闭，尽量保持手术室正压通气，环境表面清洁，最大限度减少人员数量和流动。保证使用的手术器械、器具及物品等达到灭菌水平。手术中医务人员要严格遵循无菌技术原则和手卫生规范。若手术时间超过3小时，或者手术时间长于所用抗菌药物半衰期的，或者失血量大于1500ml的，手术中应当对患者追加合理剂量的抗菌药物。手术人员尽量轻柔地接触组织，保持有效地止血，最大限度地减少组织损伤，彻底去除手术部位的坏死组织，避免形成死腔。术中保持患者体温正常，防止低体温。需要局部降温的特殊手术执行具体专业要求。冲洗手术部位时，应当使用温度为37℃的无菌生理盐水等液体。对于需要引流的手术切口，术中应当首选密闭负压引流，并尽量选择远离手术切口、位置合适的部位进行置管引流，确保引流充分。

手术后医务人员接触患者手术部位或者更换手术切口

敷料前后应当进行手卫生。为患者更换切口敷料时，要严格遵守无菌技术操作原则及换药流程。术后保持引流通畅，根据病情尽早为患者拔除引流管。医护人员定时观察患者手术部位切口情况，出现分泌物时应当进行微生物培养，结合微生物报告及患者手术情况，对外科手术部位感染及时诊断、治疗和监测。

4. 导管相关尿路感染　置管前严格掌握留置导尿管的适应证，避免不必要的留置导尿。根据患者年龄、性别、尿道等情况选择合适大小、材质的导尿管，最大限度降低尿道损伤和尿路感染。对留置导尿管的患者，应当采用密闭式引流装置。

置管时医务人员严格遵循无菌操作技术原则留置导尿管，避免损伤尿道黏膜。正确铺无菌巾，避免污染尿道口，保持最大的无菌屏障。充分消毒尿道口，防止污染。要使用合适的消毒剂棉球消毒尿道口及其周围皮肤黏膜。

置管后妥善固定尿管，避免打折、弯曲，保证集尿袋高度低于膀胱水平，避免接触地面，防止逆行感染。保持尿液引流装置密闭、通畅和完整，活动或搬运时夹闭引流管，防止尿液逆流。清空集尿袋中尿液时，要遵循无菌操作原则，避免集尿袋的出口触碰到收集容器。不应当常规使用含消毒剂或抗菌药物的溶液进行膀胱冲洗或灌注以预防尿路感染。留置导尿管期间，应当每日清洁或冲洗尿道口。长期留置导尿管患者，不宜频繁更换导尿管。若导尿管阻塞或不慎脱出时，以及留置导尿装置的无菌性和密闭性被破坏时，应当立即更换导尿管。患者出现尿路感染时，应当及时更换导尿管，并留取尿液进行微生物病原学检测。每天评估留置导尿管的必要性，尽可能缩短留置导尿管时间。对长期留置导尿管的患者，拔除导尿管时，应当训练膀胱功能。医护人员在维护导尿管时，要严格执行手卫生。

参考文献

1. 卫生部办公厅关于印发《外科手术部位感染预防与控制技术指南(试行)》等三个技术文件的通知. 2010. http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohyzs/s3594/201012/50039.htm.

2. Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine. 24th ed. USA: Philadelphia Saunders, 2012.

3. De Angelis G, Murthy A, Beyersmann J, et al. Estimating the impact of healthcare-associated infections on length of stay and costs. Clin Microbiol Infect, 2010, 16(12): 1729-1735.

4. Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, et al. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. Infect Control Hosp Epidemiol, 2011, 32(2): 101-114.

5. Cardo D, Dennehy PH, Halverson P, et al. Moving toward elimination of healthcare-associated infections: a call to action. Am J Infect Control, 2010, 38(9): 671-675.

6. Gastmeier P. Healthcare-associated versus community-acquired infections: a new challenge for science and society. Int J Med Microbiol, 2010, 300(6): 342-345.

7. Mielke M. Prevention and control of nosocomial infections and resistance to antibiotics inEurope-Primum non-nocere: elements of successful prevention and control of healthcare-associated infections. Int J Med Microbiol, 2010, 300(6): 346-350.

8. Pearson A. Historical and changing epidemiology of healthcare-associated infections. J Hosp Infect, 2009, 73(4): 296-304.

9. Lujan M, Gallego M, Rello J. Healthcare-associated infections. A useful concept? Curr Opin Crit Care, 2009, 15(5): 419-424.

10. Moro ML, Mongardi M, Marchi M. Healthcare-related infections outside the hospital: a new frontier for infection control. New Microbiol, 2007, 30(3): 350-354.

11. Koulenti D, Rello J. Hospital-acquired pneumonia in the 21st century: a review of existing treatment options and their impact on patient care. Expert Opin Pharmacother, 2006, 7(12): 1555-1569.

第四章　免疫缺陷者感染

汪　复

正常人具有物理和化学的屏障、非特异性免疫和特异性免疫功能以防御各种病原体的入侵。任何影响和损伤这些免疫功能的因素，皆可使人易于发生感染，称为免疫缺陷者感染(infection of immunodeficiency patients)。免疫缺陷

有原发性(先天性)和继发性(获得性)之分,前者发病率低,其发病机制尚不能完全了解。近年来随着创伤性诊疗技术的广泛开展,尤其是实体器官移植、造血干细胞移植等新技术的开展以及免疫抑制剂在临床上的广泛应用,感染仍然是免疫缺陷者最常见的并发症及引起死亡的主要原因,也是临床诊治中的难题。本文重点介绍获得性免疫缺陷者感染,即由创伤、异物、营养不良、肿瘤和各种疾病、脾切除、药物和某些病原体等所致免疫缺陷而产生的感染。

【免疫缺陷的类型】

(一)皮肤黏膜的完整性受损　创伤、烧伤、各种导管放置、心瓣膜置换术等皆可引起局部防御屏障损害,导致其邻近部位寄殖病原微生物(如寄殖于皮肤的葡萄球菌属)或医院内耐药菌(如铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、肠杆菌属、肠球菌属和不动杆菌属等)入侵形成感染。

(二)吞噬作用受损　由中性粒细胞缺乏或减少及巨噬细胞功能障碍(包括趋化性障碍、吞噬作用减弱和杀菌活性减低)所致。中性粒细胞减少症见于再生障碍性贫血、血液系统恶性疾病和肿瘤化疗后等;中性粒细胞功能不良见于蛋白缺乏所致的营养不良、系统性红斑狼疮、糖尿病、肝硬化和接受皮质激素治疗者。吞噬作用受损患者易发生条件致病菌如铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金葡菌、表皮葡萄球菌和有荚膜的细菌以及念珠菌、曲霉属等真菌的感染。

(三)细胞免疫缺陷　原发性细胞免疫缺陷者常在成年之前死于条件致病菌感染。临床所见多为继发性,如淋巴瘤患者、肿瘤患者接受放疗或化疗者、器官移植及应用免疫抑制剂者等,亦包括结核病、获得性免疫缺陷综合征(AIDS)等患者。细胞免疫缺陷者易发生细胞内细菌、真菌、病毒和原虫等感染。

1. **细菌**　李斯德菌属、布鲁菌属、军团菌属、结核分枝杆菌、鸟型分枝杆菌、麻风杆菌和星形奴卡菌等。

2. **真菌**　念珠菌属最常见;近年来曲霉感染也在增加,以烟曲霉为主;隐球菌属、肺孢子菌属也是淋巴瘤、AIDS等患者的重要致病菌。

3. **病毒**　单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒、巨细胞病毒和乙型、丙型肝炎病毒等。

4. **寄生虫**　弓形虫长期以来被认为是免疫缺陷者感染的常见病原体,亦可发生于AIDS患者。播散型粪类圆线虫自身感染可并发于恶性肿瘤、麻风、结核等疾病或接受免疫抑制药物者。此外,尚有表现为腹泻的隐孢子虫病,以及贾第虫、溶组织内阿米巴原虫等原虫感染,皆可见于AIDS患者。

(四)体液免疫缺陷　主要为免疫球蛋白和补体缺乏,后者多为先天性。体液免疫缺陷者对有荚膜的细菌抵抗力减弱,缺乏产生炎症的调理素作用,或IgM形成减少,因而易发生肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、脑膜炎奈瑟菌等感染以及某些病毒感染。

(五)肿瘤引致空腔器官阻塞　例如淋巴瘤患者可有腹腔淋巴结肿大引起胆管梗阻和胆管感染,支气管肺癌引起支气管腔阻塞和肺炎,前列腺癌可引起尿路阻塞和尿路感染。

各种不同类型免疫缺陷患者发生感染时的常见病原微生物见表11-4-1。

表11-4-1　不同类型免疫缺陷者感染的常见病原微生物

免疫缺陷	病原微生物
中性粒细胞减低或缺乏	肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌、金葡菌、凝固酶阴性葡萄球菌、肠球菌属
细胞免疫缺陷	水痘疱疹病毒、巨细胞病毒、呼吸道病毒等,李斯德菌、诺卡菌属、结核分枝杆菌、非结核分枝杆菌、耶氏肺孢子菌、真菌(曲霉属、隐球菌属、组织荚膜胞浆菌、球孢子菌属、马尼菲青霉菌)、弓形虫及某些原虫等
体液免疫缺陷	肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、脑膜炎奈瑟球菌等
皮肤黏膜完整性破坏	
静脉导管	凝固酶阴性葡萄球菌、金葡菌、不动杆菌属、念珠菌属等
口腔黏膜炎	草绿色链球菌、梭杆菌属、念珠菌属(白、热带、光滑)等
肠道黏膜损害及留置导尿管等	大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肠球菌属、念珠菌属、凝固酶阴性葡萄球菌等

临床实际情况往往更为复杂,在同一免疫缺陷患者身上往往存在多种因素,例如人工器官移植使细胞免疫功能减低,但同时应用的大量免疫抑制药往往引起粒细胞减低,因而患者对感染更加易感。

【免疫缺陷患者病原菌的变迁】

(一)革兰阳性球菌感染增多　主要有凝固酶阴性葡萄球菌、链球菌属、金葡菌和肠球菌属等。增多的原因为:采用强化抗癌治疗、留置静脉导管的广泛应用、肿瘤患者化疗后常伴有口腔及上消化道黏膜破损、广泛采用抗生素预防等。

(二)革兰阴性杆菌感染中病原菌的变迁　大肠埃希菌、铜绿假单胞菌感染相对减少、克雷伯菌属、肠杆菌属、嗜麦芽窄食单胞菌和鲍曼不动杆菌增多。

（三）分枝杆菌属感染增多　除结核分枝杆菌外有非结核分枝杆菌如鸟分枝杆菌、龟分枝杆菌、偶然分枝杆菌、溶血分枝杆菌等。

（四）真菌（念珠菌属、曲霉、隐球菌属、镰刀霉属、耶氏肺孢子菌、毛孢子菌属等）　近年来接受非实体和实体器官移植的患者急剧增多，在器官移植受者中曲霉感染的发病率明显增高。据报道异体造血干细胞移植受者中曲霉感染发生率约 5%～26%；实体器官移植，肝移植受者中为 1%～8%，肺移植受者中为 3%～14%，心脏移植受者中为 1%～15%。

（五）其他　病毒（水痘-疱疹病毒、巨细胞病毒、肝炎病毒等）、寄生虫（弓形虫、粪类圆线虫等）等感染有所增多。据报道在异基因骨髓移植受者中弓形虫感染的发病率约占 0.3%～7.6%，在肾移植受者中约占 1.1%。在实体器官移植受者中奴卡菌感染的发病率约为 0.6%。

（六）耐药菌增多　甲氧西林耐药金葡菌（MRSA）、耐青霉素肺炎链球菌、耐万古霉素肠球菌属、多重耐药肺炎克雷伯菌、肠杆菌属、假单胞菌属，并出现耐碳青霉烯类的假单胞菌属及不动杆菌属的病原菌，多重耐药结核分枝杆菌（尤其是艾滋病患者中）、耐阿昔洛韦疱疹病毒株等。

【免疫缺陷者感染的诊断】

免疫缺陷者感染往往不易及时诊断，因为：①免疫缺陷和原发疾病的存在使感染的临床表现不典型；②致病微生物往往是对正常人不致病或很少致病者；③混合感染的机会多，常难以确定何者为病原体；④常有多系统功能紊乱，限制了某些检查的进行。

在临床实践中，免疫缺陷者特别是恶性肿瘤中性粒细胞减少患者合并发热时，至少一半以上的患者有明确或隐匿性感染存在，应首先考虑感染的可能，必须进行以下诊断措施：①详细的病史询问、全面的体格检查和实验室检查。②尽早进行微生物学检查，包括痰、支气管肺泡灌洗液、窦道穿刺抽吸液等标本送细菌及真菌直接镜检或培养；有条件者可进行真菌血清学抗原检测，包括半乳甘露聚糖、1,3-β-D-葡聚糖，隐球菌乳胶试验等。其中半乳甘露聚糖的检测 2003 年已获美国 FDA 批准，在欧洲已被广泛使用于曲霉感染的诊断，并已被列入 EORTC 曲霉感染的诊断标准。1,3-β-D-葡聚糖可用于检测曲霉属、念珠菌属、组织胞浆菌、毛孢子菌属等，也已获美国 FDA 批准。③影像学检查在免疫缺陷者感染的诊断中也占重要地位，有呼吸道症状者用高分辨 CT 检查可发现胸片阴性的粒细胞减少发热患者中，约 50%以上的患者存在肺炎。肺 CT 检查可发现晕环征、空气半月征，或实变空洞等典型的肺曲霉感染表现。

免疫缺陷者最常见感染部位为口腔、肺、尿路、肛周区和皮肤、软组织、血流感染，大肠埃希菌、金葡菌、凝固酶阴性葡萄球菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、肠球菌属、不动杆菌属和阴沟肠杆菌等为常见的病原菌。感染部位与致病微生物之间有密切关系：口咽和食管炎主要为白念珠菌，偶可由金葡菌引起。肺炎大多由革兰阴性杆菌或金葡菌、凝固酶阴性葡萄球菌所致；较长期应用广谱抗菌药物者则曲霉属、念珠菌属等感染也有可能。白血病患者肛周感染的致病菌大多为铜绿假单胞菌，而皮肤软组织感染则多由金葡菌或凝固酶阴性葡萄球菌所致。

应详细了解和确定感染的部位、发作频率、持续时间、相伴症状、炎症反应程度和病原体。必要时也应及时采用一些创伤性诊断措施，如经气管穿刺或肺组织活检，以寻找某些细菌、真菌、肺孢子菌等病原体，以便及时进行针对性治疗，这对于挽救患者生命有极重要的意义。在采用积极的抗菌治疗过程中应密切随访血常规、肝、肾功能等检查（至少每周 2 次），以便及时发现异常并采取相应措施。

【免疫缺陷者感染的预防】

免疫缺陷者一旦发生感染治疗较困难，病死率高，故预防感染的发生极为重要，预防措施有下列几方面。

（一）严格掌握所有可能损伤防御功能的侵袭性诊治措施　各种导管（尤其是导尿管）应尽量少用，如应用应经常调换。可能导致菌血症或促使感染在局部播散的某些操作对免疫缺陷者更具有危险性；因此，各种内镜检查、血管造影、逆行胆管造影、膀胱镜检查和牙科操作等只能在有绝对指征时才使用，并必须做好严密消毒，在操作开始前 0.5～1 小时和操作后 1～2 天内给予适当抗菌药物。有关医务人员应严格执行消毒隔离制度。

（二）患者周围环境的消毒隔离　免疫缺陷者尤其是中性粒细胞严重减少者（低于 1×10^9/L）应采取隔离措施，所有患者用水、饮食、医疗器械等皆须经过消毒。空气层流也可采用，但总的效果不明显。

（三）改善机体防御功能　应用免疫球蛋白、转移因子等，输入中性粒细胞、注射疫苗等。但中性粒细胞输入应有明确指征。许多免疫缺陷患者注射疫苗后并不能产生充分的免疫反应。

（四）抗菌药物的预防性应用　采用口服抗菌药物以消除患者自身的细菌、真菌等病原微生物，可用药物有新霉素、巴龙霉素、复方磺胺甲噁唑、氟喹诺酮类、甲硝唑以及制霉菌素等。但是预防用药后胃肠道反应多见，患者常难以完成疗程，过早停药后感染发生率反而升高，并易引起细菌产生耐药性，目前认为不是一种经济有效的措施。经临床验证对于免疫缺陷患者以及造血干细胞移植及实体器官移植患者机会菌感染有一定预防作用的方案有：

1. 单纯疱疹病毒的预防　阿昔洛韦 250mg，每 12 小时 1 次；或 200mg，每日 3 次口服，疗程自准备期至移植物植入，或黏膜炎症消失。

2. 移植器官巨细胞病毒检测阳性而器官移植受者阴性的患者预防移植后巨细胞病毒感染　更昔洛韦 5mg/kg，每 12 小时 1 次，共 7 天，然后每日 1 次，每次 5mg/kg，

11

每周用药5～6天，均静脉滴注，疗程从移植物植入至移植后100天。

3. 预防念珠菌属感染　氟康唑400mg，每日1次，口服或静滴；也可选择米卡芬净50mg，每日1次静脉滴注。

4. 预防耶氏肺孢子菌感染　每日1次口服SMZ-TMP 1片（含SMZ 400mg，TMP 80mg），或每周口服3～7天，剂量同上。

5. 预防弓形虫感染　心脏移植受者弓形虫血清试验呈阴性而供体为阳性时，应给予受者口服乙胺嘧啶，第一日，每次50～100mg，一日2次；继以每日25mg；联合磺胺嘧啶每日4次，每次1～1.5g，同时每日口服亚叶酸10mg，连续6个月。

【免疫缺陷者感染的抗菌药物治疗】

（一）免疫缺陷者感染的治疗原则

1. 尽早开始经验治疗　免疫缺陷者出现发热，应首先考虑感染的可能。根据病史、体检和初步资料，采取相应的标本做病原检查；另一方面应争取时间尽早开始抗感染经验治疗。

2. 根据检出的病原微生物和药敏试验结果调整用药。

3. 选用的抗菌药物应具备的条件　杀菌剂，对病原体有高度活性，在感染部位可达到有效浓度，毒性低，不易导致耐药菌出现。

4. 抗菌药物宜静脉给药、足量　近期的临床研究结果，对于低危的粒细胞减低发热患者（粒细胞减低持续时间在10天以内者），可以换用口服抗菌药。

5. 在抗感染治疗期间若导管相关感染已成为感染源者，应尽早拔除导管。

6. 尽可能纠正同时存在的免疫缺陷。

11

（二）肿瘤化疗后粒细胞减低患者的抗菌药物治疗　近年来由于肿瘤化疗趋向于强化治疗，以及骨髓移植术的广泛应用，患者经历的粒细胞减低期以及多种免疫功能缺陷的时间更加延长，使发生严重感染者增多。肿瘤或血液病患者经化疗后发生粒细胞减低和发热最为常见，而临床上有明显感染灶或病原检查呈阳性者仅占少数。临床实践证实此种患者在送验各种标本后，不失时机地开始抗菌药物经验治疗可使感染的发病率和病死率大幅度下降。

随着近年来许多具有广谱和强大抗菌活性的抗菌药物在临床上普遍使用，经验治疗方案趋向于：①某些病例可以单药治疗；②对低危患者可适当采用口服剂；③非细菌感染渐见增多，抗病毒药、抗真菌药及抗原虫药的应用增多。

1. 首先评估患者发生严重感染的危险程度。通常分为：①高危患者：预期中性粒细胞减低持续7天以上，化疗后粒细胞数≤0.1×10^9/L，及（或）同时并发低血压、肺炎、腹痛或神经改变等症状。此类患者应收住入院并接受经验治疗。②低危患者：预期中性粒细胞减低持续时间少于7天，无活动性并发症，病情稳定，肝、肾功能良好。此类患者可采用口服抗菌药经验治疗。

2. 高危患者应采用具有抗假单胞菌活性的β内酰胺类单药静脉给药，如头孢吡肟、一种碳青霉烯类（美罗培南或亚胺培南）或哌拉西林/他唑巴坦。有并发症时可根据情况加用氨基糖苷类、氟喹诺酮类及（或）万古霉素。

3. 不推荐常规采用万古霉素或其他抗需氧革兰阳性球菌的药物，但可用于疑有导管相关感染、皮肤及软组织感染、肺炎或血流动力学不稳定等患者。

4. 对于可能为下列耐药菌感染的患者，可加用：①MRSA感染加万古霉素或利奈唑胺或达托霉素。②VRE感染加用利奈唑胺或达托霉素。③产ESBLs革兰阴性菌感染尽早采用碳青霉烯类。产KPC等产碳青霉烯酶革兰阴性菌感染应及早采用多黏菌素或黏菌素或替加环素。

5. 对青霉素有速发过敏反应史的患者应避免采用β内酰胺类药物，可考虑用环丙沙星联合克林霉素，或氨曲南联合万古霉素。

6. 低危患者可采用住院口服或静脉用药经验治疗。临床情况许可时可转为门诊治疗。口服经验治疗可选用环丙沙星联合阿莫西林/克拉维酸，或环丙沙星联合克林霉素。

7. 高危患者经广谱抗菌药治疗4～7天后仍持续发热而原因不明并粒细胞减低持续10天以上者可考虑加用抗真菌药，如两性霉素B或两性霉素B含脂类制剂。在一些曲霉和非白念珠菌感染较少的单位亦可用氟康唑。近期的研究显示伊曲康唑或卡泊芬净亦可用于经验治疗。

8. 有明确感染的患者经验治疗的疗程依据感染部位和病原菌种类而定，疗程至少用至中性粒细胞数≥0.5×10^9/L或更长。发热病原不明者经验治疗应持续至有骨髓恢复迹象（中性粒细胞数>0.5×10^9/L）。经验治疗后明确的感染症状和体征已消散，但中性粒细胞减低仍持续者可给予预防性应用口服氟喹诺酮类（左氧氟沙星或环丙沙星），直至骨髓恢复。低危患者通常不需预防用抗菌药。

（三）造血干细胞移植和器官移植后感染的抗菌药物治疗　器官移植受者发生的感染是该类患者最常见的危及生命的并发症，发生感染主要取决于两种因素：①患者的免疫状态：免疫抑制剂的应用、皮肤黏膜完整受损、移植手术的创伤、坏死组织残留及积液等，同时存在的中性粒细胞减低、尿毒症、营养不良、糖尿病及可影响机体免疫功能的病毒感染等（如CMV、EBV、乙型及丙型肝病毒，HIV病毒等）均可影响患者的免疫状态；②医院及社区环境中潜在致病原的暴露程度：如各种呼吸道病毒、真菌、结核分枝杆菌、各种革兰阳性及阴性细菌等。

1. 器官移植和造血干细胞移植后发生感染的时间规律　各种实体器官移植中采用的免疫抑制剂给药方案大致相似，主要为环孢素和他克莫司。因此各种移植术后发生感染的类型及时间规律基本一致。掌握这一时间规律有助

于器官移植术后感染的鉴别诊断，判断患者周围环境中潜在致病原的存在，并采取积极有效的预防措施。

(1) 术后1个月内发生的感染：在移植手术前应消除一切可能的感染，以减少移植后感染的危险性。在移植手术时应对移植物进行培养作为今后治疗的参考。术后1个月内发生的感染其中90%以上与免疫功能正常的患者外科手术后发生的感染相同，主要为医院获得的细菌或念珠菌感染。感染发生率与手术操作技术和术后护理有关，静脉导管和引流管的放置时间长，留置移植片固定膜，坏死组织及异物等都是引起感染的危险因素。但耶氏肺孢子菌、星形奴卡菌等机会致病原感染的可能性很小。

(2) 术后1～6个月内发生的感染：曾接受肺孢子菌及抗病毒(CMV、HBV)预防用药者可发生多瘤病毒感染、艰难梭菌结肠炎、丙型肝炎病毒、腺病毒、流感病毒、新型隐球菌、结核分枝杆菌等感染。未接受过预防性抗菌药物者可发生肺孢子菌、疱疹病毒、CMV、EBV、乙型肝炎病毒及李斯特菌、奴卡菌、弓形虫、粪类圆线虫、利什曼原虫等感染。

(3) 术后6个月以上发生的感染：社区获得性肺炎、曲霉、毛霉、奴卡菌、红球菌属、CMV、HBV、HCV、疱疹病毒、SARS等感染。

(4) 感染类型的改变：近年来由于新的免疫抑制剂的应用以及抗菌药的预防性应用(TMP/SMZ预防肺孢子菌病、阿昔洛韦预防疱疹病毒感染等)使器官移植受者的免疫抑制状态有所改变，移植后发生的感染也有某些改变。移植后1个月内发生机会感染者少见，感染主要来自供者或与移植手术有关。病原菌以细菌和念珠菌为主，治疗应依据药敏试验的结果。移植后1～6个月发生的感染中肺孢子菌肺炎、李斯特菌、弓形虫、奴卡菌等感染和疱疹病毒感染减少，但可发生地方性真菌、曲霉、隐球菌、多瘤病毒、腺病毒、复发性丙型肝炎等。移植后6个月以上感染的危险性减少，但在肝移植受者中可发生丙型肝炎，肺移植后可发生细支气管阻塞、心脏移植受者可发生CMV病毒感染导致血管疾病或移植后淋巴增殖失调或皮肤癌等。

2. 器官移植和造血干细胞移植后感染的抗微生物病原治疗

(1) 原则：对确诊感染患者进行治疗，对器官移植受者普遍进行药物预防某种感染(详见本节“免疫缺陷者感染的预防”)，对高危患者给予先发制治疗，重点在于后两者。

(2) 预防用药：移植术后的头4～12个月内，每日口服SMZ-TMP 1片，主要对术后肺孢子菌病有预防作用，并可减少李斯特菌、星形奴卡菌和弓形虫感染，减少肾移植术后尿路感染。心脏移植术受者弓形虫血清试验呈阴性而供者为阳性时，也应给予抗菌药物预防(详见本节“免疫缺陷者感染的预防”)。

(3) 预先或先发治疗：CMV血清试验阳性的患者，因排斥反应而接受抗淋巴细胞抗体治疗时，可予以低剂量更昔洛韦治疗可能发生的CMV感染。

定期用微生物法或血清试验等监测患者呼吸道内曲霉定植及CMV病毒血症等存在，此时虽无临床症状，可预先给予相应治疗。

(4) 不同微生物病原感染的治疗：见表11-4-2～表11-4-4。

表11-4-2　细菌感染的治疗

病原菌	药物	剂量/日	备注
耐甲氧西林金葡菌(MRSA)	万古霉素	剂量按体重计算，并根据肾功能调整	与肾毒性药物联合应用可增加肾毒性
耐万古霉素肠球菌属(VRE)	利奈唑胺	600mg bid，po或iv	
产ESBLs大肠埃希菌或肺炎克雷伯菌	碳青霉烯类	亚胺培南500mg q6h iv 或美罗培南1～2g q8h iv 或厄他培南1g qd iv	亦可根据药敏试验结果用氟喹诺酮类，或氨基糖苷类或TMP/SMZ
多重耐药铜绿假单胞菌	具有抗假单胞菌活性的β内酰胺类±氨基糖苷类±氟喹诺酮类		联合用氨基糖苷类限3～5天以减轻其肾毒性
多重耐药鲍曼不动杆菌	碳青霉烯类 (不用厄他培南) 头孢哌酮/舒巴坦	亚胺培南500mg q6h iv 美罗培南1～2g q8h iv 4～8g(1∶1)3～12g(2∶1) q6h iv	如菌株对前述药物耐药，考虑联合用黏菌素
嗜麦芽窄食单胞菌	TMP/SMZ	每日10～15mg/kg(按TMP计)，或氟喹诺酮类(环丙沙星或左氧氟沙星)分次po或iv	注意TMP/SMZ具有骨髓抑制作用和肾毒性

续表

病原菌	药物	剂量/日	备注
洋葱伯克霍尔德菌	TMP/SMZ 也可考虑	剂量同上 美罗培南+头孢他啶或哌拉西林/他唑巴坦	同上
结核分枝杆菌 活动性结核(一线药)	异烟肼+ 利福平+ 吡嗪酰胺+ 乙胺丁醇	5mg/kg po 或 iv(最大 300mg/d) 10mg/kg po 或 iv(最大 600mg/d) 25～30mg/kg(最大 2g/d) 15～25mg/kg(最大 1.6g/d)	同服维生素 B_6 50mg/d，易与其他药发生相互作用 疗程中监测视力
结核分枝杆菌 活动性结核(二线药)	链霉素	15mg/kg im 或 iv(最大 1g/d) 50 岁以上 10mg/kg	用于对一线药耐药或不能耐受者，每周用药 5 天
	阿米卡星	15mg/kg im 或 iv(最大 1g/d) 50 岁以上 10mg/kg	监测肾功能及听力
	卡那霉素	同上	同上
	利福布汀	5mg/kg po(最大 300mg/d)	
	左氧氟沙星	0.5g po 或 iv	
	乙胺丁醇	15～20mg/kg po(最大 1g/d；常用量 500～750mg/d)	
	环丝氨酸	10～15mg/kg po 分 2 次(最大 1g/d，起始剂量 250mg bid×±2W)	同服维生素 B_6 50mg/d 监测肾功能和听电图
	卷曲霉素	15mg/kg po 或 iv(最大 1g/d)	
隐匿型结核(一线药)	异烟肼	5mg/kg po 或 iv(最大 300mg/d) 疗程 9 个月	疗程中监测肝功能，SGPT 增高至正常值 3～5 倍应停药
备选药	异烟肼	15mg/kg 每周 2 次督导用药(最大每次 900mg)×9 个月	
	利福平	10mg/kg(最大 600mg/d)×4 个月	
	左氧氟沙星+乙胺丁醇	}×6 个月	移植后避免用，因与免疫抑制剂有相互作用

注：①活动性结核一线药用起始治疗 2 个月后，肺结核用异烟肼+利福平×4 个月；播散性结核继续用 7 个月，中枢神经系统结核继续用 7～10 个月，应督导给药

②耐异烟肼 TB 用利福平(或利福布汀)+乙胺丁醇+吡嗪酰胺+氟喹诺酮×6 个月

③耐利福平或利福布汀 TB 用 INH+乙胺丁醇+氟喹诺酮+吡嗪酰胺×12～18 个月，在起始治疗的头 2 个月加用一种氨基糖苷类，可缩短疗程至 12 个月

表 11-4-3　病毒感染的治疗

病原菌	药物	剂量/日	备注
CMV 病毒			
活动性感染(一线药)	更昔洛韦 缬更昔洛韦	5mg/kg iv bid 900mg po bid	适用于危重患者或不能口服者
预防用药(一线药)	缬更昔洛韦 更昔洛韦	900mg po qd 1g po tid 或 5mg/kg qd iv	心脏、肺、肠移植受者宜加用 CMV 免疫球蛋白
先发治疗(一线药)	缬更昔洛韦 或更昔洛韦	900mg bid po 5mg/kg bid iv	用至血培养转阴
BK 病毒	西多福韦 来氟米特 免疫球蛋白	0.25～1mg/kg q1～3W 100mg qd po×5d，后 40mg qd 0.2～2mg/kg iv	

续表

病原菌	药物	剂量/日	备　注
流感病毒			
治疗	奥塞米韦	75mg bid po	对流感病毒 A 和 B 有效
	扎那米韦	2 吸(10mg)bid	对流感病毒 A 和 B 有效
	金刚烷胺	100mg bid po	只对流感病毒 A 有效
	金刚乙胺	100mg bid po	同上
预防	奥塞米韦	75mg bid po	对流感病毒 A 和 B 有效
	扎那米韦	2 吸(10mg)	对流感病毒 A 和 B 有效
	金刚烷胺	100mg bid po	只对流感病毒 A 有效
	金刚乙胺	100mg bid po	同上
副流感病毒	利巴韦林	气雾吸入,po,iv	宜合用静脉免疫球蛋白
呼吸合胞病毒	利巴韦林	每次 2g 气雾吸入 2 小时 tid	宜合用呼吸合胞病毒免疫球蛋白

表 11-4-4　真菌感染的治疗

病原菌	药物	剂量/日	备注
耶氏肺孢子菌			
一线治疗	TMP/SMZ	15～20mg/kg(按 TMP 计算) q6～8h po 或 iv	TMP/SMZ 可引起骨髓抑制和肾毒性
一线预防用药	TMP/SMZ	80mg/400mg 或 160mg/800mg po 每周 3 次	
二线预防用药	氨苯砜	100mg qd po	
	阿托伐醌	1500mg qd po	
	戊烷脒	300mg 气溶吸入每月 1 次	
	克林霉素＋乙胺嘧啶	300mg 克林霉素＋15mg 乙胺嘧啶 qd po	
念珠菌属			
侵袭性念珠菌病	氟康唑或	首日 500mg,继以 400mg qd iv 或 po	
一线治疗用药	棘白菌素类	卡泊芬净首日 70mg,继以 50mg qd iv 或米卡芬净 100mg iv qd 或阿尼芬净首日 200mg,继 100mg iv qd	
	氟康唑	400mg po 或 iv qd	
	或含脂两性霉素 B	3～5mg/kg iv qd	
曲霉属			
侵袭性曲霉病			
一线治疗用药	伏立康唑	第 1 日 6mg/kg q12h,po 或 iv 继以 4mg/kg q12h po 或 iv	
侵袭性曲霉病			
肝移植受者	含脂两性霉素 B	3～5mg/kg iv qd	
	棘白菌素类	卡泊芬净首日 70mg,继 50mg iv qd 或米卡芬净 100～150mg iv qd 或阿尼芬净首日 200mg,继 100mg iv qd	
肺移植受者	两性霉素 B 常规制剂气溶吸入	6mg tid 或 25mg qd	疗程 4 个月以上,并定期监测呼吸道真菌培养
	两性霉素 B 脂质复合体(ABLC)气溶吸入	50mg qd	同上
	两性霉素 B 脂质体(ABLC)气溶吸入	25mg qd	同上
	伏立康唑	200mg bid po 或 iv	
	伊曲康唑	200mg bid po	
心脏移植受者	伊曲康唑	200mg bid po	疗程 50～150 天
	伏立康唑	200mg bid po 或 iv	同上

（5）造血生长因子的应用：造血生长因子如 G-CSF，GM-CSF 曾被用于粒细胞减低伴发热患者作为辅助治疗，对照研究结果显示用后可使患者粒细胞减低的时间缩短，但不能缩短发热和住院的时间和减少抗菌药物的应用，减低医疗费用或降低病死率等，因此不推荐常规应用于粒细胞减低伴发热患者的治疗。但估计骨髓造血功能短期内不能恢复，因而病情可能恶化的患者中可考虑应用。例如肺炎患者，出现低血压，严重鼻窦炎或蜂窝织炎的患者，系统性真菌感染及脓毒症引起多脏器功能衰竭等患者。目前不推荐常规应用中性粒细胞输入。

参考文献

1. Gilbert DN, Moellering Rc, Eliopoulos GM, et al. The sanford guide to antimicrobial therapy. 41th ed. USA: Antimicrobial Therapy, Inc. 2011.

2. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York: churchill livingstone, 2010.

3. Kotton CN. Zoonoses in Solid-Organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. CID, 2007, 44 (15): 857-863.

4. Hughes WT. Transmission of pneumocystis species among renal transplant recipients. CID, 2007, 44 (1): 1150-1151.

5. Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, et al. prevention and Early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. CID, 2007, 44(3): 403-408.

6. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. New Engl J Med, 2007, 357(25): 2601-2614.

7. Grim SA, Clark NM. Management of infectious complications in solid-organ transplant recipients. Clin Pharmacol & Therp, 2011, 90 (2): 333-342.

8. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. Clin Microbiol Rev, 2005, 18(1): 44-69.

9. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. New Engl J Med, 1998, 338(24): 1741-1751.

第五章　发　　热

翁心华　陈澍

11

发热（fever）是指中心躯体温度高于体温正常的日波动范围。正常成人的平均口腔温度约为（36.8±0.4）℃，女性较男性略高（36.9℃/36.7℃）。在行经妇女，晨温在排卵时可上升 0.6℃，并持续到月经开始。直肠体温比口腔体温高 0.4℃，比耳部（鼓膜）温度高 0.8℃。通常认为口温高于 37.3℃，肛温高于 37.6℃，或一日体温变动超过 1.2℃时即称为发热。在大多数情况下，发热是人体对致病因子的一种病理生理反应。

【发热的病理生理】

（一）体温的调节　正常健康人的体温比较恒定，一般保持在 37℃上下的狭窄范围内（36.2～37.2℃），不因地理区域或外界环境温度的改变而有所变异。个体间的体温虽可有一定的差异，但就每一个人体而言，其体温的生理节奏性变化基本相同。

正常健康人所以有比较恒定的体温，是由于体温调节中枢通过神经、体液因素调节产热与散热两个过程，使其保持动态平衡的结果。产热的主要来源是身体的代谢活动，安静时产热的主要场所是肝脏和骨骼肌，在运动或疾病伴有发热时，骨骼肌是产热的重要场所。机体的散热主要以辐射、传导、对流、蒸发等方式进行，据估计约 90% 的热量通过上述方式散失，人体主要的散热部位为皮肤。

机体具有两种控制体温的系统，一是所谓行为调节，一是自身调节（即反馈调节系统）。前者是有意识的活动；后者是通过神经体液的作用而实现，其调节机构包括温度感受器和位于下丘脑的体温调节中枢。

目前生理学上多采用调定点（set point）的学说来解释下丘脑的体温调节中枢对体温调节的功能活动。该学说认为下丘脑的体温调节中枢存在着与恒温箱温度调节器相类似的调定点，此调定点的高低决定体温的水平。体温中枢调定点上移，中心温度低于调定点时，调定点的冲动发放，调温指令抵达产热和散热器官，一方面通过运动神经引起骨骼肌的张力增加或寒战，使产热增多；另一方面经交感神经系统引起皮肤血管收缩，使散热减少，最终导致发热。

（二）致热原与发热的机制　据现有的资料表明，除由甲状腺功能亢进（包括甲状腺危象）、剧烈运动、惊厥或癫痫

持续状态等情况导致的产热过多，或因广泛皮肤病变、充血性心力衰竭等所致的散热障碍造成的发热以及功能性低热外，其余原因所致的发热皆可能与致热原作用于体温调节中枢有关。

致热原（pyrogen）是一类能引起恒温动物体温异常升高的物质的总称，微量物质即可引起发热。目前已知的致热原可概括为两类：

1. 外源性致热原（exogenous pyrogen）　如病毒、衣原体、支原体、立克次体、螺旋体、细菌及其毒素、真菌、原虫、抗原抗体复合物、致热类固醇（如原胆烷醇酮，又名尿睾酮），炎症的某些内源性因子、尿酸结晶、博来霉素等，这一类致热原的分子结构复杂，不能透过血脑脊液屏障，故不能直接进入下丘脑作用于体温中枢，而是通过宿主的细胞产生所谓内源性致热原再作用于体温调节中枢，引起发热。然而，极少数外源性致热原例外，例如内毒素既能直接作用于下丘脑，又能促使各种宿主细胞合成内源性致热原。

2. 内源性致热原（endogenous pyrogen）　是从宿主细胞内衍生的致热物质，体外细胞培养显示其主要来自大单核细胞和吞噬细胞。主要包括白细胞介素、肿瘤坏死因子、干扰素（interferons，IFN）等。新近研究显示致热原性细胞因子（pyrogenic cytokines）在体内、体外能互相诱导。如在家兔白介素-1（IL-1）可再诱导 IL-1，在体外自人大单核细胞、人内皮细胞和人平滑肌细胞 IL-1 可诱导出 IL-1。在体内外 TNF 均可诱导 IL-1，IL-1 在体外可诱导 IFN-β，但 IFN-β 和 IFN-α 在体外不能诱导 IL-1。微生物及其产物或其他疾病过程产物能激活各种细胞产生内源性致热原，新形成的内源性致热原可自同一细胞或其他类型细胞产生更多的内源性致热原。两种情况皆可产生具有负反馈作用的前列腺素。退热剂的应用虽能降温，但可减弱类前列腺素（prostanoid）对内源性致热原合成的抑制作用。

体温调节中枢引起发热的机制尚未完全清楚。最近的研究认为细菌细胞壁中肽聚糖、内毒素和外毒素或其他外源性致热原可结合至吞噬细胞（中性粒细胞、巨噬细胞）和内皮细胞表面的 Toll 样受体（Toll-like receptors，TLRs），促使内源性致热原的细胞因子如 IL-1、IL-6 或肿瘤坏死因子-α（TNF-α）产生并被释放入循环，并结合到下丘脑终板血管器（OVLT）的细胞因子受体上。此外，部分外源性致热原也可直接结合到下丘脑终板血管器（OVLT）的 TLRs 上。上述 2 条途径均可触发 OVLT，从而激活环氧化酶-2（cyclooxygenase-2，COX-2）系统，产生前列腺素 E2（PGE2），并导致脑部环磷酸腺苷（cAMP）的释放。后者又可刺激体温调节中枢的神经元，上调体温调定点。下丘脑还触发外周传出神经从而使外周血管收缩并保持核心体温直至下丘脑的 PGE2 下降。由于外周血管收缩导致的寒冷感觉，也导致行为的改变而保存机体的热量（图 11-5-1）。

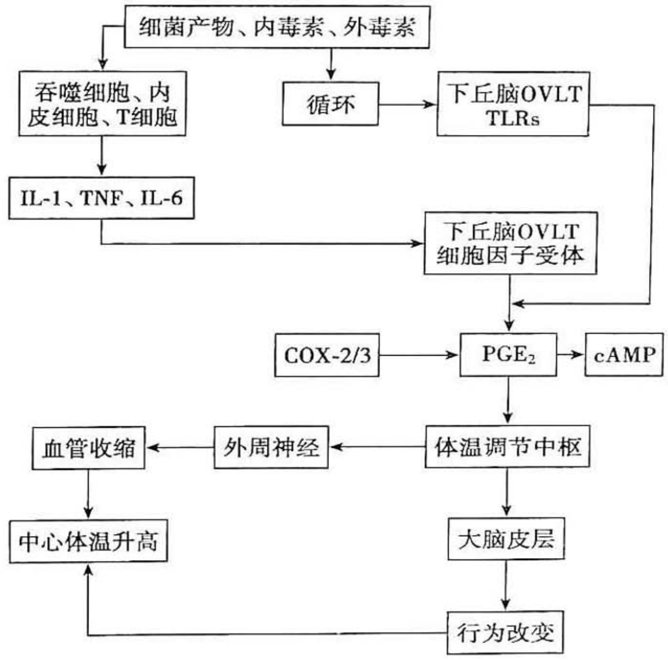


图 11-5-1　发热的机制

（三）发热时人体功能的变化　体温改变与常温相差 3～5℃时，对人体大多数功能的影响不显著，但高热对各器官组织皆能产生一定影响，对神经组织损害尤为明显。体温超过 42.5℃时，即可由于蛋白质的变性和酶功能失常导致脑细胞不可逆的损害。人体在发热时可有下列功能变化：

1. 神经系统　发热时中枢神经系统的兴奋性往往增高，病者可有烦躁不安、头昏、头痛、失眠等症状。体温上升到 40～41℃时可出现幻觉、谵妄，甚至发生昏迷和抽搐，幼儿中枢神经系统发育尚未成熟、兴奋易扩散更易发生此等情况。

2. 心血管系统　由于发热时交感肾上腺系统功能增高和血温升高对窦房结的刺激，发热者的心血管系统功能每有增强，表现为心跳加快、心肌收缩力加强、心排血量增加、血流加快等，心血管紧张性亦增高，血压可略见升高。一般体温每升高 1℃，心率约增加 20 次，儿童心率的增加较成人为多。当某些感染或缺血、缺氧、中毒等因素影响心脏，使心肌受损，甚至出现心肌炎时，则体温虽上升不多，但心率却可显著地增快。某些感染如伤寒、病毒性肺炎，以及严重中毒、脑干损伤及心脏有传导阻滞等，体温虽上升很高，心率却相对徐缓或心率不增加甚至减慢。伴有颅内压增加的发热病者如脑膜炎、脑脓肿等，也可出现心率相对缓慢。

3. 呼吸系统　高热病者的呼吸变化比较明显，在寒战时呼吸加快，每分钟容量增加，潮气量减少。由于快而浅的呼吸，动脉血氧压略有降低，呼吸性碱中毒较为多见。发热时呼吸的加快也有利于热的散发。

4. 消化系统　发热时消化液生成和分泌减少，胃肠蠕动减弱。由于唾液分泌减少，故舌和口腔黏膜干燥，有利于细菌和其他病原体的侵袭和生长，而引起舌炎、齿龈炎等。

各种消化酶、胃酸、胆汁等分泌减少，导致食物(尤其是蛋白质和脂肪)的消化和吸收受影响，因而有利于发酵和腐败过程的进行，使肠内积气引起鼓肠。发酵和腐败产物的吸收可引起人体中毒、食欲减退等。胃蠕动减弱和因交感神经兴奋性增高而致的幽门括约肌收缩，使胃排空时间延长，潴留于胃内已发酵的食物刺激胃壁，易引起恶心和呕吐。肠蠕动减弱和水分再吸收减少，可引起便秘。

5. 泌尿系统　体温上升和高热持续时，体内的水分和钠盐潴留，同时肾小管的再吸收功能增强，因而尿量减少、比重增高，尿中氯化物含量降低。退热时尿量增加，比重降低，其中氯化物排出亦增多。感染性发热时由于高热和病原体毒素的作用，使肾实质细胞发生变性，尿中出现蛋白质和管型。

6. 代谢变化　发热时分解代谢大为增强，耗氧量增加。体温每上升1℃，基础代谢约增加13%。由于交感肾上腺系统的兴奋和垂体肾上腺皮质分泌的增多，肝糖原分解加强，血糖升高，甚至出现糖尿。糖酵解也增强，血内乳酸含量增高。蛋白质和脂肪分解也显著增加，引起氮质、酮体等代谢产物的积聚和体重减轻。

7. 防御功能　发热时单核吞噬细胞系统功能增强，白细胞增多，吞噬作用加强，抗体形成加速，细胞免疫功能提高，以上情况均有利于人体抵抗感染。许多发热性疾病伴有肝急性期蛋白质合成增加，这些蛋白质有助于对细菌及其毒素的控制发热，也不利于病原体生存。

【临床诊断步骤】

发热的病因虽极为复杂，但如能详细询问病史，进行详尽的体格检查以及必要的实验室和辅助检查，则绝大多数的发热病因可以查明。

11

(一) 病史在诊断中的重要性　详细采集病史与全面的体格检查是诊断的重要步骤。对发热患者尤应注意：

1. 观察体温与热型　在对发热待查患者着手进行观察前，首先必须确定患者是否发热。必要时口腔与直肠温度同时记录。因为主诉发热的患者中有少数经观察证明无发热，而是生理性体温波动或伪装热。较高的发热则常与内脏感染有关，如社区获得性肺炎或肾盂肾炎，而大多数的病毒性呼吸道感染和胃肠炎的发热均低于39℃。

许多发热性疾病具有特殊的热型，有时可起提示诊断的作用，常见的热型有：

(1) 稽留热(continued fever)：多为高热，常持续在40℃上下，一日间温差仅在1℃以内，见于伤寒、斑疹伤寒、大叶性肺炎等。

(2) 弛张热(remittent fever)：体温在39℃以上，但波动较大，一日间温差在2℃以上，但最低体温不到正常，较多见于风湿热、败血症、全身炎症反应综合征、肝脓肿、严重肺结核等。

(3) 间歇热(intermittent fever)：一日间温差大，波动在正常与高热之间，或高热期与无热期交替出现，如疟疾、肾盂肾炎、回归热、淋巴瘤及周期热等。

(4) 不规则热(irregular fever)：热无一定的规律，热度高低不等，呈不规则波动，见于流行性感冒、阿米巴肝脓肿、肺结核、癌性发热等。

(5) 波状热(undulant fever)：热度逐渐上升，达高峰后又逐渐下降至低热或常温，如此反复有似波浪，可连续达数月之久，见于布鲁菌病等。

(6) 消耗热(hectic fever)：热度波动幅度更大，在4～5℃之间，自高热降至常温以下，常提示毒血症严重，病情险恶，见于败血症等。

必须提到的是在疾病过程中，也可有两种或两种以上热型交互存在，如肺炎并发脓胸及肺脓肿等，热型可由典型稽留热变为弛张热。另一方面，由于抗菌药物的普遍应用，及时控制了感染；或由于解热药与肾上腺皮质激素的应用，也可使发热变为不典型。此外，热型还与个体反应有关，例如老年人患休克型肺炎，发热可不高或甚至无发热。故对发热患者应按具体情况作出具体分析，才能对疾病作出正确的诊断。

2. 观察热程与伴随症状　热程长短对发热待查诊断具较大参考价值。一般来说，热程短，有乏力、寒战等中毒症状者，在抗生素应用、病灶切除、脓肿引流后发热即终止，全身情况也随之改善，则有利于感染性疾病的诊断；如热程中等，但呈渐进性消耗、衰竭者，则以肿瘤多见；热程长，无毒血症症状，而发作与缓解交替出现，则有利于结缔组织病的诊断。

在大多数情况下，发热性疾病常伴发局部或全身的症状和体征，如结膜充血，皮疹，呼吸道症状，神经系统症状，心血管系统症状，胃肠道症状，黄疸，肝、脾和淋巴结肿大，出血现象等均有重要参考价值。可按照症状与体征的特点做出相应的诊断。

3. 仔细追溯病史　详细询问病史是进行正确诊断的重要环节，尤其对缺乏客观体征的长期发热患者更为重要。常规询问病史往往因患者记忆不清而漏述。反复追溯病史，常可从中获得线索。特别注意的是既往发热病史、用药史、外科手术史、输血史、动物接触史、职业史、业余爱好史及旅游史等。如屠宰场工作者可能比从事其他职业的人更容易感染布鲁菌(brucella)。而疟疾、斑疹伤寒等疾病则与疫区的旅行或生活相关。

(二) 全面反复的体格检查　包括每日观察一般情况，检查皮肤、甲床、淋巴结、五官、心、肺、肝、胆囊、脾、外阴及肛门、脊柱与四肢及神经系统等。如Still病的皮疹出现与消失的时间短暂，且随体温的升降而有所改变。淋巴结、肝、脾在恶性组织细胞病与淋巴瘤的病程中常呈进行性肿大。每日听诊心脏如发现杂音改变，为诊断感染性心内膜炎提供证据。男性患者的睾丸与附睾检查、女性患者的盆腔检查，以及所有发热待查患者的直肠指检或乙状结肠镜

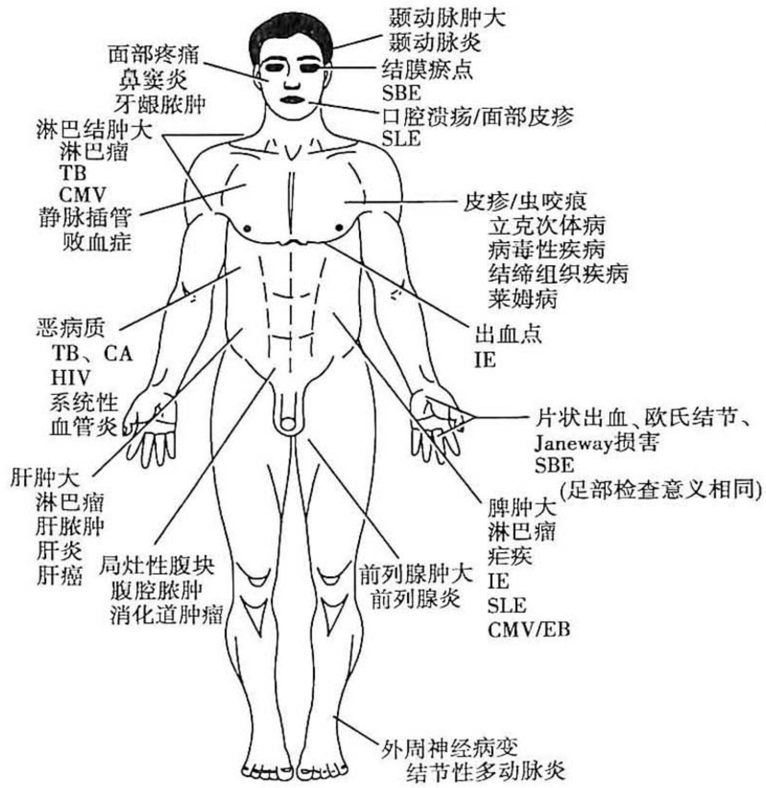


图 11-5-2 发热常见体征与可能病因

检查均应列为常规。常见的体征可以提示病因诊断，详见图 11-5-2。

体格检查中，皮疹和发热疾病的病因有密切相关。临床医生必须能识别所见的各种类型的皮肤损害，皮疹的分布以及皮疹与发热进展过程和其他的症状的相关性。皮肤损害形态学的不同在鉴别诊断中有一定的意义：斑丘疹通常见于病毒感染性疾病、药物的高敏感反应，以及免疫复合物介导的疾病。红斑性肉芽肿病因多样，可由病毒感染引起也可为药物反应，其中单纯疱疹病毒或许是红斑性肉芽肿的最常见原因。瘀点以及紫癜性皮疹常见于脑膜炎奈瑟菌、立克次体感染，病情多危重。结节性的皮肤损害可以是非感染性的，如恶性肿瘤侵犯或某种药物的使用(如磺胺类)，也可以是感染性的(如不典型分枝杆菌以及侵袭性真菌感染)。

发生于掌跖的皮疹常可以缩小鉴别诊断的范围，如洛基山斑疹、二期梅毒、手-足-口病、奈瑟菌的感染、感染性心内膜炎以及红斑狼疮等均可以见到较为特殊的掌跖部皮疹。

淋巴结肿大也是常见和重要的体征。局部的淋巴结肿大可见于局部或一些全身性疾病(如 EB 病毒感染的颈部淋巴结增大和其他的病毒性疾病)。全身淋巴结病常提示全身性的异常。对增大淋巴结的组织病理学检测可能有助于疾病的诊断。

肝脾大为发热性疾病的病因研究提供了重要的线索，如提示感染或骨髓、单核巨噬系统的恶性病变。黄疸也可缩小鉴别诊断的范围，除了病毒性肝炎以及其他主要影响肝脏的疾病外，其他病原体导致的脓毒症也可产生高胆红素血症。

(三) 实验室检查在诊断中的意义 实验室检查在诊断中具有重要意义，但应根据具体病例有选择、有目的地进行，必要时应反复送检以提高阳性率，既不可过分信赖，也不可忽视检查结果，应结合临床表现分析判断。血、尿常规、肝功能、红细胞沉降率；血、尿的细菌培养以及胸部 X 线片、腹部 B 超等检查简易可行，可列为常规。如特异性的血清学检查、肿瘤抗原、自身抗体等风湿病指标、CT 及 MRI、放射性核素、活组织检查等可视病情需要进行。对不明原因热(FUO)患者，一般来说约有 25%可依靠非创伤性检查获得诊断，而更多的患者(约 50%)则往往需要一次或多次活组织检查方能明确。当发热待查患者缺少特异性临床症状及体征时，则应作全面的实验室检查，一旦有异常发现再予追踪。

(四) 病因诊断的分析 依据病史、体格检查与实验室检查结果的综合分析，一般可得出发热患者的病因诊断。急性发热病因诊断一般不困难。原因不明发热和长期低热具有其特殊性。现将病因诊断叙述如下：

1. 急性发热　急性发热患者通过病史和体格检查通常可以明确诊断。但部分患者发热的同时，不伴随局部症状或仅伴随一些非特异的如不适、食欲减退的症状，这给诊

断带来了很大的问题。但幸运的是，这种急性的难以诊断的发热性疾病通常是良性的，在未确立明确诊断的情况下，也可以在1～2周内痊愈。

（1）上呼吸道感染：多伴有咳嗽等呼吸道症状，常规胸片可以有效地排除大部分病例的肺炎的诊断。这些咳嗽性疾病90%以上是由病毒引起。对这些患者不仅抗生素无效，而且抗生素治疗也不能防止细菌性并发症如肺炎的发生。痰液及其特征对区分病毒或细菌性感染没有帮助。

（2）咽炎：咽炎的症状和体征包括发热、扁桃体的渗出、颈前淋巴结轻度的肿大，以及咳嗽。如果存在不足2种症状，那么就按普通的病毒感染性咽炎来处理该患者。如果存在2种及以上的症状，那么该对该患者进行快速的链球菌抗原的检测。由于成人链球菌感染和急性风湿热的发生率较低，阴性的快速诊断结果就足以排除化脓链球菌(streptococcus pyogenes)的感染。相反，如果抗原测试试验结果为阳性，如果对β-内酰胺类(β-lactam)不过敏，则可用β-内酰胺类抗生素对该患者进行治疗。成人90%的咽炎是病毒感染性的。

（3）肺炎：当患者存在下呼吸道症状如咳嗽、咳痰、呼吸困难，特别是伴发发热和呼吸的改变时，应考虑社区获得性肺炎，拍摄胸部的平片有助于明确诊断。对于没有心肺疾病、无并发症（包括恶性疾病、心衰、糖尿病以及最近住院治疗史）、体格检查没有明显的阳性发现如心理状态的改变、脉搏超过125次/分，呼吸频率超过30次/分的50岁以下的患者可进行门诊的治疗。初始的临床治疗依据地域的不同而不同，美国的许多临床顾问委员会建议使用大环内酯类抗生素，而在欧洲则建议用阿莫西林作为经验性治疗的药物。当对一线治疗失败或一线药物过敏的门诊患者可考虑使用氟喹诺酮类抗生素(fluoroquinolones)。

11

（4）皮肤和软组织的感染：多由链球菌引起，很少一部分与金葡菌有关，极少数由其他的细菌引起，这可由流行病学得到提示[如在水中游泳时，产气单胞菌(aeromonas)可能成为病原菌]。疼痛可以在皮肤颜色改变前持续12小时或更长的时间。疖或脓疮的形成常有利于金葡菌的诊断，但少数情况下，也可由米勒链球菌(streptococcus milleri)引起。穿刺引流对皮肤脓肿是必须的；耐甲氧西林金葡菌(MRSA)需要采用糖肽类抗生素的治疗。脓毒性黏液囊性炎几乎均由金葡菌引起，黏液囊的感染在应用抗生素治疗的同时需要引流治疗。

（5）腹腔感染：胃肠道感染可能归因于毒素的吸收，多为病毒引起，少数情况时病原为细菌。最合适的处理方法是根据流行病学资料，如不适当的食物贮存方法、国外的旅行或与患者的接触史等判断。如前所述，年轻妇女的膀胱炎症状可用经验性的抗生素治疗，但当患者出现发热、胁部疼痛，或呕吐时，住院的治疗或初始静脉剂量的抗生素治疗就有必要了。

2. 原因不明发热　1961年，Petersdorf和Beeson首次提出了不明原因热(fever of unknown origin，FUO，或称发热待查)这一临床概念。由于FUO病因庞杂、常缺乏特征性的临床表现及实验室发现而成为医学实践中极富挑战性的问题。

临床工作中，常有医师将长期发热诊断为FUO，这是不正确的。经典的FUO是指：发热持续3周以上，体温多次超过38.3℃，经过至少1周深入细致的检查仍不能确诊的一组疾病。此外，国外对特殊人群的FUO有特别的定义：①HIV阳性患者：体温大于38.3℃超过4周，其中住院患者热程超过3天仍不能明确病因即可诊断。②颗粒细胞缺乏者：外周血有核细胞计数小于500×10^6/L，体温大于38.3℃超过3天且培养阴性2天以上。③老年患者：除病者为老年人外，其他标准同经典FUO。④住院患者：因非感染性疾病入院的患者发热大于3天病因不能明确者。儿童FUO的诊断标准仍不统一。也有作者认为可以将体温大于37.5℃，热程超过两周的患者归入FUO的范畴。但是根据国内的情况及我们的经验，经典的FUO定义仍是最为适用的。

已报道可引起FUO的病因超过200种，不同时期、不同地区其疾病谱有所不同。特殊人群的FUO病因构成也有其特殊性。总的来说可分为感染性疾病、肿瘤性疾病、结缔组织及其他疾病4类，囊括了80%～90%的FUO病因，但仍有10%的病例始终原因不明。病因的分布受地理、年龄因素的影响。在年龄方面可区分为三个不同的组别，6岁以下的FUO患儿以感染性疾病的发病率为高，特别是原发性上呼吸道、泌尿道感染或全身感染；6～14岁年龄组则以结缔组织——血管性疾病和小肠炎症性疾病为最常见的病因；14岁以上的成人组，虽然感染性疾病仍占首位，但肿瘤性疾病的发病率明显地增长。国外在发热待查的病因分析中各种病因排列次序并不一致，表11-5-1引用国外资料可供参考。本章节按复旦大学华山医院50余年来资料及国内文献中报告的FUO较为常见的病因作一讨论，可能比较接近国内临床实际情况。

FUO的诊断步骤有人作了如下的设想(图11-5-3)，按此临床思维，绝大部分的FUO患者可明确病因诊断。现将各组疾病的诊断要点分叙于后。

（1）感染性疾病：引起发热待查的感染性疾病中主要是由细菌感染所致，而任何一种致病菌或条件致病菌，抑或L型细菌性感染均可分为全身与局部感染两大类，一般认为在感染性发热中全身性感染是主要的病因，然而近年来国外文献报道认为局灶性细菌感染可能更为多见。常见的局灶感染有局部脓肿、泌尿系感染与胆道感染，常因没有发生明显的局限性病灶或局部症状而被忽视。上呼吸道病毒性感染仅在儿童中可能是发热待查的病因，在成人发热待查中则甚少见。从复旦大学附属华山医院的资料来看，上呼吸道感染的自然病程约为2周。

表 11-5-1　引起发热待查的疾病

	常见疾病	少见疾病	罕见疾病
肿瘤性	淋巴瘤、肝和 CNS 转移瘤	肝癌、胰腺癌、结肠癌	心房黏液瘤、CNS 肿瘤
感染性	肺外结核(肾结核、结核性脑膜炎、粟粒性结核)、腹腔脓肿(膈下脓肿,阑尾旁脓肿、结肠旁脓肿、肝脓肿)、盆腔脓肿、亚急性心内膜炎、非结核分枝杆菌感染等	巨细胞病毒感染、弓形虫病、伤寒、肾及肾周脓肿、牙龈脓肿、艾滋病、隐球菌病	小脑脓肿、慢性鼻窦炎、亚急性或慢性脊柱骨髓炎、李斯特菌、耶尔森菌和布鲁菌病、周期热、兔咬热、慢性 Q 热、猫抓热、EB 病毒感染、疟疾、钩体病、芽生菌病、组织胞浆菌病、球孢子菌病、感染性动脉瘤、洛基山斑点热、莱姆病、利什曼原虫病、锥虫病、旋毛虫病、植入物感染、化脓性颈静脉炎
结缔组织性	Still 病、颞动脉炎(老年人)	结节性动脉炎、类风湿关节炎(老年)、系统性红斑狼疮	血管炎(如 Takayasu 动脉炎、高敏性血管炎)、Felty 综合征、假性痛风、风湿热、干燥综合征、家族性地中海热
其他	药物热、硬化病、酒精性肝病	肉芽肿性肝病、肺栓塞(多发性、复发性)	Whipple 病、甲状腺功能亢进、甲状旁腺功能亢进、嗜铬细胞瘤、addison 病、亚急性甲状腺炎、颗粒细胞缺乏、多发性肌炎、韦格肉芽肿、类肉瘤病、下丘脑功能损害、功能性发热、肝脏巨大血管瘤、假性淋巴瘤、原发性肉芽肿病

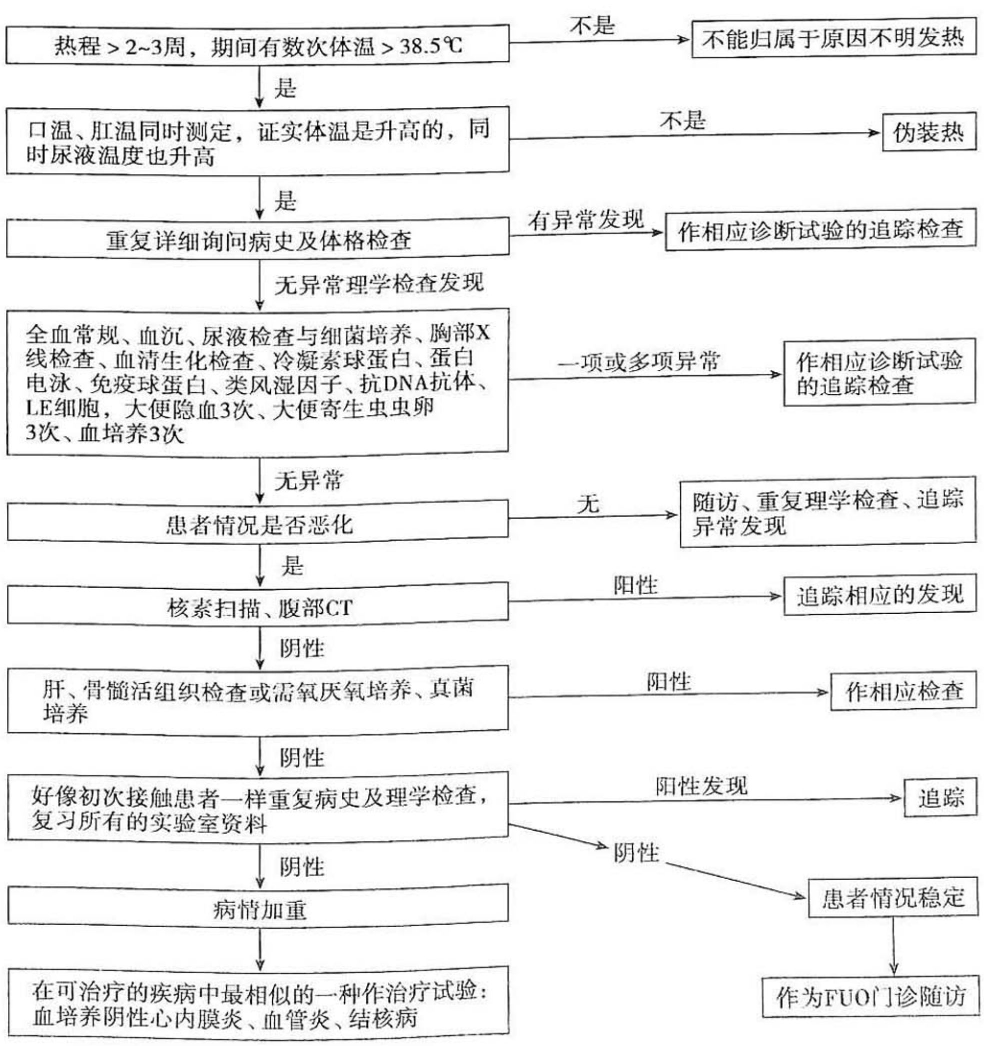


图 11-5-3　原因不明发热(FUO)的诊断步骤

1）结核病：全球已有1/3的人口，即约17亿人感染了结核菌。在第三世界的一些国家和我国一些贫困地区以及工业发达国家的老年人中，结核病已在感染性长期发热的病因中上升至首位。其中肺外结核远较肺内结核为多，病变可波及肝、脾、骨、肾、脑膜、腹膜、心包等。全身性粟粒型结核在长期应用免疫抑制剂的患者中时可见到。在一些病例中，发热可能是最初唯一的临床表现，结核菌素试验常阴性，肺部形成粟粒阴影需几周时间，故只有在发热后2～4周的肺部X线摄片复查时才被发现，有认为多次仔细的眼底检查可以发现脉络膜的结核结节有助于粟粒性结核的早期诊断。肝结核患者中发热占80%～98%，但常因本病无特异症状与体征，或被其他部位结核症状所掩盖，或肝外无结核病灶（约1/4～1/3的病例胸片正常）等原因而误诊，常需行肝穿刺活检方能明确。肾结核的诊断亦较困难。尸检确诊为肾结核者中，仅20%生前获得诊断。有文献报道25名内科医师患肾结核，至确诊时72%已有空洞。故临床医师应提高对本病的重视。

近年，新型结核病免疫学诊断方法γ-干扰素释放试验（interferon gamma release assay，IGRA）已被美国FDA批准应用于临床，我国部分医院也已开展，对结核病诊断的敏感度和特异度均接近90%，但它无法区分活动性结核和潜伏性结核，限制了其临床价值。

2）伤寒和副伤寒：国内伤寒和副伤寒仍是发热待查的重要原因。伤寒在临床上已发生明显变化，表现为不典型者多见，相对缓脉与典型玫瑰疹少见，其耐药株感染者病情重、病程长（最长热程达101天，平均33.58天）、并发症多、复发率高，且多重耐药，加之早期不规则用药，造成细菌培养阳性率低，致使诊断困难。但本病发病仍有一定的季节性，在诊断中应予重视。必须指出的是，业已沿用90余年的肥达试验的诊断价值受到了异议，尤其是其假阳性率较高，如肿瘤性疾病（淋巴瘤、各种实体性肿瘤）、结缔组织疾病（系统性红斑狼疮等）、非伤寒的急性感染性疾病（病毒性肝炎、肺炎、结核病、肝脓肿）、溃疡性结肠炎等可有高效价阳性的肥达试验。出现肥达试验假阳性的机制尚未完全阐明。

3）感染性心内膜炎：感染性心内膜炎是长期发热中的常见病因，其表现复杂，误诊率较高。近20年来，感染性心内膜炎的临床特点发生了很大的变化：欧氏结节、Janeway结节、Roth点少见，心脏无杂音、血培养阴性的患者并不少见，更增加了诊断的难度。无心脏杂音、血培养阴性的心内膜炎，可能是由于事前应用抗生素、病变累及心脏的右侧，以及特殊感染因子（如立克次体、真菌）感染等所造成。持久不明原因发热及复发性栓塞提示本病的可能。近年来认为微需氧、厌氧菌或L型细菌均可引起感染性心内膜炎，因此对某些病例应作厌氧培养及L型细菌的培养。超声心动图能探测到赘生物所在部位、大小、数目和形态，颇具诊断价值。

4）败血症：败血症一般热程短、毒血症症状明显，常有入侵门户，较少表现为发热待查。但金葡菌败血症患者热程可长达半年之久，病程中的关节痛、蛋白尿、骨质破坏等伴随症状常掩盖原发病造成诊断上的困难。然而金葡菌败血症通常可找到入侵途径，有一过性皮疹，关节症状，大多有迁徙性病灶（肺、肝、骨）。金黄色葡萄球菌骨髓炎在X线表现上增生大于破坏等特点有参考价值。

5）腹腔内感染或其他部位脓肿：在国外，有人认为腹腔内感染是发热待查中最常见的病因，尤其以肝脓肿和膈下脓肿最为多见，其次为盆腔脓肿。如临床上有发热、肝大压痛、右横膈活动受限、黄疸等表现，肝脓肿诊断并不困难，但上述常见症状可只出现于疾病的后期，在病程早期，发热可为唯一的症状，肝区疼痛可缺如或晚至发热3个月后才出现，但患者的血清碱性磷酸酶大多升高，血清白、球蛋白比例下降，甚至倒置，肝CT及MRI、肝动脉造影等均有助于早期诊断。

膈下脓肿的临床症状取决于疾病的期限和病变的位置。早期可仅有畏寒、发热、白细胞升高等，而无局部定位症状，随病程进展始出现肋下疼痛和压痛、胸膜渗出、下叶肺不张、病侧横膈活动受限或消失。B型超声波检查是诊断膈下脓肿较好的方法。盆腔脓肿可无腹部疼痛，仅以发热为主要表现。必须强调本病单纯化学药物治疗效果甚微，应及早明确诊断，并作外科引流。

除腹腔脓肿外，有时齿龈脓肿和脑脓肿也可能是原因不明发热的病因。文献中称之为牙源性发热、慢性齿槽瘘及齿龈脓肿，热程可长达数月。

6）胆道感染：包括上升性胆管炎、胆囊炎、胆石症、胆囊积脓，常有畏寒、寒战、间歇性高热，部分患者可无病变部位疼痛，外周血白细胞计数增高，肝功能大多正常但AKP可明显增高，B超等影像学检查有助于诊断。

7）慢性尿路感染：可缺少尿路刺激症状，尿常规可以正常（慢性尿路感染可以间歇性排脓尿），但尿培养阳性可以确诊。

8）艾滋病：随着艾滋病的流行与传播，因其免疫系统破坏而致的各种机会性感染或其本身所引起的长期发热已明显增加。必须予以高度重视。

9）其他各种感染：包括EB病毒、L型细菌、螺旋体、立克次体、衣原体、真菌感染等。

（2）肿瘤：虽然肿瘤发病率近年来有增加趋势，但由于影像学诊断技术的迅速发展与广泛应用，肿瘤性疾病在发热待查中的比率近年来仍有下降趋势。该组疾病中以淋巴瘤、恶性组织细胞病、肾上腺瘤、肝脏肿瘤、肠道癌肿等较为常见。发热与肿瘤组织迅速生长造成的坏死、肿瘤细胞的浸润、人体白细胞对组织坏死与其他炎症刺激的反应，以及肿瘤组织本身释放内源性致热原等有关。

1）淋巴瘤：淋巴瘤以发热为主要症状或首发症状者占16%～30%，病变在深部者犹然，周期热最具特征，Pel-Eb-

stein型热(3～10天的发热期与无热期交替)常提示霍奇金病。周期热型淋巴瘤病程较长。由于本病可无特异性症状,浅表淋巴结肿大亦可以不明显,因此诊断相当困难,部分患者在死后尸检方能明确。部分患者肿瘤可累及皮肤、鼻窦、大脑、肠道以及深部淋巴结;无创伤性检查如CT、B型超声波、MRI、PETCT等均有助于了解病灶部位,PET-CT还有助于对病变性质的判断;但是本病的确诊仍依赖于病理诊断,因此对怀疑淋巴瘤的发热患者反复的组织活检是必需的。

抗惊厥药物如苯妥英钠(乙内酰脲)类药物可引起淋巴瘤样临床表现,包括淋巴结肿大,发热,皮疹,嗜酸性粒细胞增多,肝、脾大等。淋巴结活检切片显示正常结构消失、单核-巨噬细胞增生、核分裂象易见、嗜酸性粒细胞浸润等类似淋巴瘤的病理变化,但找不到里-斯细胞。停药后临床症状及病理变化均可消失。

2) 噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome):临床上可有高热,肝脾淋巴结肿大,黄疸和肝功能异常,凝血障碍和全血细胞减少等表现,病情凶险,寒战、高热尤为突出。骨髓、脾脏、淋巴结细胞形态或病理学检查发现噬血现象。骨髓涂片显示增生减低,但组织细胞显著增生,受累淋巴结被膜完整,淋巴细胞减少,生发中心区域消失,吞噬性组织细胞增多累积窦状隙及髓索。须注意的是本症原发性(家族性)仅见于2周～4岁婴幼儿,但继发性(反应性)噬血细胞综合征可与感染相关,又称感染相关噬血细胞综合征,特别与病毒感染相关,50%以上为EB病毒感染,偶尔亦见于细菌感染,应注意相关病原学的检测。本病也可继发于恶性肿瘤和自身免疫性疾病。如Still病伴发自身免疫病的巨噬细胞活化综合征,就是继发性噬血细胞综合征。上述疾病特别是肿瘤诱发的噬血细胞综合征常提示病情危重,预后及其凶险。

3) 肝肿瘤和其他实体性肿瘤:众所周知,肝癌可引起长期原因不明发热。国内以原发性肝癌为多,国外则以转移性肝癌为多。临床如遇有发热、剧烈的右肋痛、肝大(有结节)、黄疸、腹水、体重减轻等一般诊断并无困难。早期以发热作为主要表现时诊断令人迷惑,常伴有类白血病反应。血清AKP升高有助于诊断,血中甲胎蛋白定性和定量检查有确诊价值,但必须指出的是甲胎蛋白阴性者占肝细胞癌的10%～15%。无创伤性检查如B型超声波、CT、MRI等均有助于定位诊断。选择性肝动脉造影诊断的正确率达92%以上,直径<1cm的结节亦可检出。其他如肾肿瘤、肾上腺瘤、鼻咽癌、结肠癌均可引起长期发热。肾癌表现隐匿,约10%的肾癌患者以发热为主要表现,体温可高达39～40℃以上,肿瘤切除后发热即可中止。此种肿瘤细胞在试管内能合成和释放内源性致热原,而无发热的肾癌患者,其肿瘤细胞则不能释放内源性致热原。B型超声波、CT、选择性肾动脉造影颇有助于诊断。结肠癌可能穿透浆膜形成结肠旁脓肿。息肉状癌坏死与脓肿形成均可引起发热。胰腺癌、肺癌、骨癌等实体性肿瘤发热相对较少,多与广泛转移伴肿瘤坏死或引流管道阻塞感染有关。偶尔,良性肿瘤如胃、小肠和子宫的平滑肌瘤等亦可引起发热。

(3) 结缔组织疾病:这是数量相当多的一组疾病,包括系统性红斑狼疮、Still病、药物热、多发性肌炎、结节性多动脉炎、风湿热、混合性结缔组织病等。

1) 系统性红斑狼疮(SLE):本病多见于年轻女性,90%以上的病例可出现发热,若临床表现典型,诊断多无困难。但部分病例仅以发热为主要表现而缺乏典型皮疹。当发热为首发症状,而皮疹、骨关节与心肾及其他系统损害不明显时则较易误诊为感染性疾病。抗核抗体ANA是自身对各种细胞核成分产生的相应抗体的总称,在多种自身免疫病中出现,可分为均质型、周边型、斑点型、核仁型等几种类型。80%～95%以上的SLE病例抗核抗体试验阳性,尤以活动期为高,其中以周边型为多见。近年来各地开展的抗DNA抗体等更具特异性。在SLE患者中70%存在抗ss-DNA抗体,但其缺乏特异性,诊断价值较小。而抗双链DNA抗体(ds-DNA抗体)在SLE中特异性很高,是SLE标志性抗体之一,约40%的SLE患者血清中存在ds-DNA抗体。其他结缔组织病患者ds-DNA也可阳性,一般被认为是SLE的重叠综合征,主要见于SLE及其重叠综合征;Sm抗体亦为SLE标志性抗体,其阳性率不高,仅为30%,与ds-DNA抗体同时检测,可提高SLE诊断率;作为一种回忆性抗体,抗Sm抗体在非活动期亦可检出。抗核糖核酸蛋白(RNP)阳性病例往往不累及肾脏,是预后较好的类型。

2) 成人斯蒂尔病:本病好发于年轻人,几乎100%伴有不明原因的高热,体温可达40℃以上,持续数周或数月不等;多伴有咽痛、四肢皮疹,部分患者有肝、脾、淋巴结肿大,血象白细胞数升高,亦可呈类白血病反应。关节症状开始不突出,一般只有少数关节受累,多为膝、踝、腕等大关节,部分患者只有关节疼痛而无肿胀,可随发热消退而减轻。本病为排他性诊断,必须排除感染、肿瘤等其他原因引起发热才能诊断。激素治疗疗效显著,但部分患者可转变为其他结缔组织疾病,少数可发展为淋巴瘤。

3) 系统性血管炎:系统性血管炎是一组以血管壁炎症、纤维素样坏死为病例特征的疾病。临床上常表现为乏力、皮肤损害、关节炎、多系统侵犯和多脏器功能衰竭。在疾病早期可非特异地表现为发热、疲劳、体重减轻、肌痛、关节痛、贫血、血沉增快等,多系统侵犯者常表现为鼻塞、咳嗽、肺部多个结节性病灶或弥漫性渗出性病灶、尿检异常、皮疹、头痛、头晕、周围神经炎等。其病因有原发、继发之分。本病缺乏特征性诊断手段,抗中性粒细胞抗体检测对部分类型血管炎有较好的诊断价值。按累及血管不同,本病可分为大血管性血管炎、中等血管性血管炎和小血管性血管炎。其中显微镜下多血管炎、颞动脉炎、韦格纳肉芽肿等均是常见的FUO病因。

颞动脉炎：是老年患者中常见的长期发热原因，约占16%～17%，平均发病年龄为70岁。本病多伴头痛、视力损害，有时可触及头皮结节或结节样暴胀的颞浅动脉等。颞动脉活检可以确诊。对激素治疗效果良好。

显微镜下多血管炎：除发热外常伴脏器损害，尤以肾脏明显，常表现为节段性坏死性肾小球肾炎和急进性肾小球肾炎，临床上表现为血尿、肾功能不全；脑和肺的血管也多有累及引起相应的临床表现。

4）类风湿关节炎：有认为原因不明发热中约6%归因于类风湿关节炎，在6岁以下的儿童中则很少见到，8%见于较大的儿童。少年类风湿关节炎（Still病）以往称为变应性亚败血症，临床表现为高热、关节痛、肌痛、反复一过性多形性皮疹、外周血白细胞增高，并可有淋巴结肿大、肝脾大、心包炎或胸膜炎与皮下结节。血培养多次阴性，抗生素无效而激素治疗有效支持本病的诊断。本病多在少年期发病，间隔10年无症状；而在成年时再出现症状。Still病缺乏特异性诊断，需除外其他疾病后始能做出诊断。比较少见的Reiter（赖特）综合征除类风湿性关节炎外，同时有尿道炎、结膜炎等表现。先有尿道炎，可持续数周，关节症状可较迟出现，全身症状有发热、腹泻、心肌炎等。病程有时达数月，甚至长达年余。Felty综合征是类风湿关节炎中更为少见的类型，除类风湿关节炎的表现外，尚有外周血白细胞下降、临床上出现无其他病因可解释的脾大。

5）药物热：患者可仅以发热为主要表现，常与特异性体质有关。往往先有感染，于用药之后发生药物热，故两者容易混淆。药物热一般有恒定的潜伏期，于给药后7～10天以上发生，热型无特异性。药物热实系过敏性血管炎，可同时伴发荨麻疹、肌肉关节痛等血清病样反应。一般状况较好，血嗜酸性粒细胞增多，中性粒细胞减少。停药后发热一般在48小时消退，但可视药物排泄或代谢速度而异。如患者再次服用同种药物，很可能在数小时内再次出现发热。各种抗生素、磺胺、异烟肼、丙硫氧嘧啶、对氨基水杨酸、苯妥英钠等均可引起药物热。

6）亚急性甲状腺炎：少数患者可有甲状腺局部压痛，持续发热，急性期患者甲状腺吸碘率降低与血清T_4升高呈分离现象，有助于诊断。

7）混合性结缔组织病（MCTD）：1972年Sharp提出本病是独立的疾病，以女性多见（约占80%）。症状不一，可如红斑狼疮或硬皮病样，或以皮肤表现为主，但又难以确定究竟属哪一种疾病。其中雷诺现象尤为突出（见于90%患者），可早于其他症状几个月或几年出现，约2/3雷诺现象患者有食管蠕动低下，手呈弥漫性肿胀，失去弹性，不易捏起，手指呈腊肠样，皮肤硬化，面硬肿，皮肤紧张增厚，弹性差。肾脏可轻度累及或不累及。高效价的RNP抗体阳性是本病的特征之一。必须注意的是重叠结缔组织病者的症状可以同时符合两种以上疾病的诊断，且无高滴度RNP抗体。以往认为MCTD累及肾脏者少，对皮质激素疗效好，预后佳，但近年来发现成人病死率为4%～7%。儿童病例病情每较凶险，心和肾受累较成人为多，可有重度血小板低下。

（4）其他：

1）肉芽肿性疾病：引起发热待查的肉芽肿性疾病主要有肉芽肿性肝炎、结节病、局限性回肠炎等。肉芽肿性肝炎是许多疾病引起的一个病理过程，结核及其他分枝杆菌感染、组织胞浆菌病、梅毒、结节病、某些寄生虫病和肿瘤都会出现肉芽肿性肝炎，然而亦有一些病例无原发病可觅。

结节病为全身性肉芽肿病，可累及肺、皮肤、淋巴结等，早期仅有发热、体重下降、乏力等表现而无定位症状，某些病例只在肝脏发现肉芽肿，Kveim反应可阳性，组织活检可确诊。

Crohn病患者有活动性肠道炎症及组织破坏后毒素的吸收均可导致发热，一般为低热或中等度热，但在急性重症患者或有化脓性并发症时可出现高热伴畏寒、寒战。个别患者仅有发热而无肠道症状，造成诊断困难。

2）伪装热：常见于女性，热程长（可超过6个月）但无消耗性改变；1天内体温多变，无规律性，脉搏与体温不成比例，退热时无出汗，皮肤温度与体温不成比例等为诊断的重要线索。观察下测量肛温可获诊断。

3）家族性地中海热（FMF）及周期热：家族性地中海热表现为原因不明的间歇性发热，一般从儿童时期开始，除发热外可有腹膜、胸膜浆液性炎症、特征性皮损（痛性红斑），偶尔有关节痛、头痛等症状。常有自发性缓解和复发交替，发作时白细胞增高、血沉增快，缓解时恢复正常。本病多见于犹太人、阿美尼亚人、阿拉伯人，但亦可见于其他民族如西欧人，无特殊治疗。

3. 长期低热　由感染性疾病引起者占40%，非感染性疾病占57%，原因不明占3%。

（1）感染性疾病：

1）结核病：任何部位，如肺、肠、腹膜、淋巴结、肾、关节、盆腔等的结核均可引起长期低热。除局部症状外，若患者血沉增快，结核菌素1∶10 000稀释度皮内试验呈强阳性反应，而未发现其他发热原因，则有一定参考价值，可采用抗结核治疗试验。

2）慢性尿路感染：为女性患者常见的低热病因。部分患者可无明显的尿路刺激症状，甚至尿常规检查也可正常，而仅以低热为唯一临床表现。

3）慢性病灶感染：慢性病灶感染如牙周脓肿、鼻窦炎、胆囊或胆道感染、前列腺炎、慢性盆腔炎等均可引起低热。但找到病灶不能即认为是低热的病因，应视病灶清除后低热是否消退而定。

4）布鲁菌病：本病可表现为长期低热，伴乏力、头痛、关节痛、出汗和其他类似神经症的症状。结合接触史、阳性布鲁菌凝集试验可确定诊断。

5）艾滋病：可表现为长期低热，消瘦，腹泻等症状，追

问流行病学病史及做相关检查可确立诊断。

6）巨细胞病毒感染：本病的临床表现可为持续性低热、慢性肝脏病变或类似传染性单核细胞增多症。诊断有赖于血清免疫试验、尿上皮细胞中发现巨细胞病毒包涵体和血、尿的病毒分离或分子生物学检测。

（2）非感染性疾病：

1）结缔组织疾病：非典型的风湿病可引起长期低热，亦多见于女性，常伴有关节痛和心动过速等症状。血沉、黏蛋白、血清抗链球菌溶血素"O"均可增高。抗风湿治疗效果良好。其他结缔组织病如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等在病程的早期典型症状出现前亦可有长期低热。

2）内分泌腺疾病：持续性低热为甲状腺功能亢进常见症状，结合临床其他表现和甲状腺功能测定可确定诊断。嗜铬细胞瘤有阵发性高血压、心率增快、基础代谢率增高等，因此患者可有低热，肾上腺B型超声波、CT等检查有助于诊断，尿中测定儿茶酚胺及其代谢产物是重要的诊断手段。

3）间脑综合征：间脑综合征患者的体温上午较下午高，身体两侧体温可明显不同，持续性低热多见，对解热药无反应或呈倒错反应。结合其内分泌代谢障碍和自主神经功能紊乱表现等其诊断并不困难。

4）恶性肿瘤：恶性肿瘤有时也可表现为低热，当老年者出现原因不明的低热时，应除外恶性肿瘤，特别是实体性肿瘤，应详细地进行有关检查。

5）功能性低热：除月经前期低热、妊娠期低热以及在高温环境下引起的生理性低热外，功能性低热可分为神经功能性低热与感染后低热两类。神经功能性低热多见于青年女性，长期低热可长达数月或数年。有些患者低热有季节性，出现于夏季，且每年如此。体温在一昼夜内波动幅度较小，往往不超过0.5℃，且口腔、腋窝与直肠温差不大，甚至可出现腋温大于口温、口温大于肛温或腋温大于肛温的反常现象，两侧腋温可相差1℃以上。体温昼夜规律失常，晨间体温反较午后为高。不少患者伴有神经功能不稳定的表现，如脸色潮红、皮肤划痕征、心动过速，甚至暂时性血压升高等自主神经功能紊乱或神经症色彩。但患者一般情况好，体重无变化，虽经各种药物治疗无效，但不经治疗也可自行消退。神经功能性低热在内科门诊中较为常见，约占长期低热患者总数的1/3，预后良好。

6）感染后低热：急性病毒或细菌感染得到控制后，高热消退但可出现持续较久的低热，并伴有乏力、食欲缺乏等现象。此种发热可能与体温调节中枢功能失常或自主神经功能紊乱有关。

【治疗原则】

对发热待查患者按前述诊断方法与步骤明确诊断后，可针对病因做出相应的处理和治疗。但是在病因未明时，合理的处理十分重要，其中尤应注意下列问题：

（一）糖皮质激素的运用 糖皮质激素因其具抗炎、抗毒、抗休克以及免疫抑制的作用，因而对包括感染、结缔组织-血管性疾病、肿瘤在内的大多数病因引起的FUO都具有良好的退热作用。由于疗效显著，基层医院中在发热患者中滥用激素的现象日益严重。激素的滥用不但改变了原有的热型和临床表现，使诊断发生困难，长期应用还将加重原有的感染性疾病或诱发二重感染等并发症，延误必要的治疗。因此，一般情况下我们不主张在病因未明的发热患者中使用激素。少数情况下，患者高度怀疑为药物热、Still病等变态反应性疾病且病情紧急时，方可在有经验的医师的指导下谨慎使用激素类药物。

（二）抗菌药物的使用 几乎所有发热待查的患者收住入院前均已不同程度的接受了抗菌药物的治疗。其中，大量的患者最后证实并不需要这类治疗。滥用抗生素治疗的直接后果是造成经济上的巨大浪费；其次抗生素的使用将使细菌培养等病原学检查的阳性率大为下降，造成诊断困难；长期使用多种抗生素导致药物热、二重感染等情况并不鲜见，干扰了对原发病的正确诊断和处理。但是，对急性高热病者，疑为感染性发热且病情严重时，可在必要的实验室检查和各种培养标本采取后，根据初步临床诊断予以经验性的抗菌治疗。

（三）退热剂的应用 关于退热剂的应用意见尚未统一。有认为退热剂会改变热型，影响诊断与预后的判断以及影响对治疗的效果的估价，某些药尚可影响患者的防御功能，如阿司匹林可抑制干扰素，延长病毒的脱壳；水杨酸可降低实验动物的存活率。但对于高热中暑、手术后高热、高热谵妄、婴幼儿高热等应采取紧急降温措施。退热剂降温应审慎，体温骤然下降伴大量出汗时，可导致虚脱或休克。老年人和体弱者尤应注意。

物理降温也可作为紧急降温措施，降温效果显著的酒精、温水擦浴尤为常用，冰袋或冷水袋置于前额、腋窝、腹股沟部冷敷亦可尝试，但后者降温效果略逊；有条件时，同时降低室温（使室温维持在27℃左右），降温效果则更为理想。

（四）关于诊断性治疗 当病因一时难以查明时，在不影响进一步检查的情况下，可按可能性较大的病因进行诊断性治疗，期待获得疗效而做出临床诊断。必须指出，诊断性治疗应选用特异性强、疗效确切及安全性大的治疗药物，剂量应充足并完成整个疗程，无特殊原因不得随便更换试验药物。这样的诊断治疗有效后方可作为临床的依据。如对于疑为疟疾的患者，多次血片或骨髓涂片中始终未能查见疟原虫，可试用氯喹，治疗成功后可做出疟疾的临床诊断。其他如结核病、阿米巴性肝脓肿等疾病也是常见的可以采用诊断性治疗的病种，但需要指出的是对疑似结核患者进行诊断性治疗时观察时间应足够长，一般以3～4周以上为宜。

对部分症状轻微，经过详细检查仍不能明确病因的发

热待查患者，也可在专科门诊进行长期随访而不作特殊处理，确有不少患者可获自愈。

参考文献

1. Dong MJ, Zhao K, Liu ZF, et al. A meta-analysis of the value of fluorodeoxyglucose-PET/PET-CT in the evaluation of fever of unknown origin. Eur J Radiol, 2010, 80(3): 834-844.

2. Beutler BA. TLRs and innate immunity. Blood, 2009, 113(7): 1399-1407.

3. Lee Goldman, Andrew I. Schafer. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: W. B. Saunders CO., 2011.

4. Kawai T, Akira S. Signaling to NF-kappa B by Toll-like receptor. Treads Mol Med, 2007, 13(11): 460-469.

5. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. Medicine (Baltimore), 2007, 86(1): 26-38.

6. Sivakumar R, Pavulari S, Ellis S. Fever of unknown origin: case outcome. BMJ, 2006, 333(7570): 691-694.

7. Schattner A. The patient part story remains a powerful tool in the diagnosis of fever of unknown origin. Eur J Intern Med, 2005, 16(1): 63.

第六章　病毒性疾病

第一节　概　　述

闻玉梅　黄玉仙

病毒性疾病(viral infectious diseases)主要可分为：急性感染性病毒病与持续性感染性疾病，一方面由于病毒的繁殖是复制形式，即病毒体进入易感细胞后可以复制出数百甚至数千个子代病毒体，完全不同于细菌或其他病原微生物的二分制方式，因此一大类病毒性疾病多表现为急性感染，并可迅速发病与传播。如流行性感染，急性胃肠炎及严重急性呼吸系统综合征(SARS)，手足口病等。另一方面由于病毒的基因组可整合入宿主细胞的染色体，或在宿主细胞染色体外的胞浆内长期存在，所以另一大类病毒性疾病表现为持续性感染，如艾滋病、乙型肝炎、单纯疱疹、带状疱疹等。此外，由于病毒必须在活细胞中增殖而与细胞的诸多蛋白及基因相互作用，因此还与肿瘤、自身免疫疾病等相关，如人乳头状瘤蛋白E6、E7可激活细胞的癌基因或致抑癌基因失活，与肿瘤的发生、发展密切相关。因此病毒性疾病不仅致病机制复杂，而且疾病的结局也呈多样性。

〖病毒的基本特性〗

（一）病毒的形态与结构　病毒中最大的是痘类病毒，长方形，约为230nm×260nm，最小的是微小DNA病毒。小的RNA病毒如脊髓灰质炎病毒，直径约为20nm。病毒的基本结构是只有一种核酸作为其基因组(DNA或RNA)。这一特性是病毒不同于其他生物基因组的最重要特点。在基因组核酸等外，包有蛋白质衣壳，也称为核衣壳。蛋白质衣壳不仅起着保护核酸的作用，还具有抗原性，并在某些病毒(如鼻病毒、肠道病毒)中有识别易感细胞表面的受体作用。根据核衣壳的形态，病毒可分为立体对称、螺旋对称或复合对称。有些核衣壳蛋白可作为疫苗抗原，有些可作为药靶。在核衣壳外，有些病毒还另有一层包膜(如流感病毒、疱疹病毒、人类免疫缺陷病毒等)。包膜来源于病毒感染的细胞，但包膜上的糖蛋白则由病毒基因编码。糖蛋白可形成突起，常是病毒吸附于细胞表面受体的配体，如流感病毒的血凝素。病毒的大小、形态和核衣壳的对称类型仅可作为病毒归属哪一科的参考，但不能以此区分病毒的属或种。如SARS病原体可依据形态学基本确认为冠状病毒，但是属于原有的哪一组，还是新的属则需由基因组分析方可确定。又例如轮状病毒形态特殊，可根据形态作出诊断，但不能区别是动物轮状病毒还是人轮状病毒。

（二）病毒的复制　病毒的复制是病毒生命活动的中心也是病毒致病的基础。在病毒感染者中常以血清中病毒的拷贝数反映病毒复制的程度。病毒的繁殖过程一般经过吸附、脱衣壳、复制、装配与释放等几个阶段。首先病毒通过吸附于易感细胞表面的受体穿入细胞或与细胞融合，或直接入侵细胞。通过脱衣壳，病毒的基因组才能释放入细胞内而发挥作用。脱衣壳后的病毒核酸一般指令感染的细胞停止合成细胞的核酸和蛋白，转而合成病毒的核酸和

蛋白。

病毒的核酸种类众多，复制的形式也各不相同。基本可分为RNA病毒（包括正单链、负单链、分节段与双链RNA病毒），RNA与DNA反转录病毒（包括嗜肝DNA病毒、RNA反转录病毒）以及DNA病毒（包括双链及单链）三大类。

大多数DNA病毒的核酸进入宿主细胞的核内（流感病毒例外，不进入细胞核），以类似细胞的DNA以半保留复制形式进行核酸复制。因此DNA病毒有较多机会与宿主细胞作用。核酸通过装配，在蛋白衣壳内形成核衣壳，但无包膜的病毒可裂解细胞而直接自细胞释放。有包膜的病毒则需加上包膜后释放（如单纯疱疹病毒、流感病毒等）。

大多数RNA病毒的基因组并不进入细胞核，仅在胞质内复制。正链和负链RNA基因组的区别是基因组RNA是否同时具有mRNA的功能。因RNA病毒核酸的复制需要依赖RNA的RNA多聚酶，而细胞没有这种酶，因此需要病毒本身提供。当RNA病毒核酸可起到mRNA的作用时则称为正链RNA病毒，而负链RNA病毒的核酸不具有mRNA的功能，不能合成病毒的蛋白，因此负链RNA病毒必需在其核衣壳内带有依赖RNA的RNA多聚酶方可进行复制。因RNA病毒的核酸复制不像DNA病毒需经过校正（proof-reading）过程，所以RNA病毒比DNA病毒的核酸突变几率为高。此外，由于RNA病毒的复制仅限于胞质内，病毒的基因也不会与细胞染色体DNA整合。

另有一类介于DNA病毒与RNA病毒之间的病毒即反转录病毒科及嗜肝DNA病毒科，其共同的特点是病毒在复制过程中与中心法则不同，均有反转录阶段。中心法则是自DNA转录为RNA，反转录阶段则是自RNA反转录为DNA。反转录病毒科的HIV、HTLV-1病毒等的基因组虽为RNA，但在复制过程中，RNA基因组先经反转录酶拷贝成RNA-DNA，再经RNA酶H降解除去病毒RNA，最终获得的全长双链病毒DNA可整合入宿主细胞的染色体中。嗜肝DNA病毒的基因组虽为双链DNA，但也需经过反转录阶段。在病毒DNA复制过程中，即以RNA为模板，经反转录而复制出子代病毒基因组的负链DNA链，并据此再复制出正链DNA。发现并将介于RNA与DNA病毒间的病毒另列一类的意义说明，RNA和DNA病毒的演变有一个渐进的过程。此外，由于这类病毒具有共同特殊的复制特性，因而在抗病毒药物的研发及应用方面也有共性。目前多数抗乙肝病毒复制的药物即源于抗艾滋病毒的药物。

病毒基因组复制完成并经蛋白壳体装配后，可通过裂解宿主细胞释放（如肠道病毒），也可通过自宿主细胞出芽由包膜覆盖后缓慢释放（如疱疹病毒）。在病毒释放前，包膜结构中病毒的部分蛋白或多糖可出现在细胞膜表面并可被宿主的免疫系统所识别。释放出的病毒体可再次感染新的细胞。一般通过裂解释放的病毒对于抗体的中和作用较敏感。有的病毒通过细胞之间的融合而在细胞间传播（如呼吸道合胞病毒），也有少数病毒通过整合人细胞的染色体，随细胞的分裂而传至下一代细胞（如反转录病毒）。病毒作用于细胞后通过复杂的机制还可潜伏于细胞内，在一定条件下可被激活而大量复制（如疱疹病毒科）。有些DNA病毒感染细胞后还可促使细胞转化，甚至发生癌变（如乳头状瘤病毒）。

综上所述，病毒感染的过程是具有分子水平、细胞水平、整体水平交错作用的复杂过程，其特点为，不同种类病毒的基因组可改变细胞的代谢甚至改变细胞的遗传特性。整体情况下，机体的免疫系统又会根据病毒和细胞相互作用的不同过程与结果分别发挥免疫保护或免疫损伤作用。

（三）病毒的分类 过去传统的病毒分类是根据病毒感染或传播的途径或所致疾病的种类而确定。其缺点为，许多病毒可经多途径感染，所致疾病也多样化。此外，病毒的生物学特性可随机体的不同情况（年龄、免疫状态、营养状态、器官健康状态等）而出现不同症状和导致不同预后。因此目前均以病毒的核酸型为主，结合基因组特性、病毒的大小、衣壳对称性进行分类（表11-6-1）。

最近有学者建议根据甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒及戊型肝炎病毒的特点，分别在小RNA病毒科、黄病毒科及嵌杯病毒科中分别列出单独属。

【病毒的致病作用】

从医学实际情况来看，病毒感染个体或群体均与细胞培养中的情况不同。在细胞培养中，一个病毒体常可致感染与病毒复制；然而在自然界中，病毒在传播时会遇到不利环境和机体天然（非特异）免疫系统的抵抗作用，因此病毒能引起感染必需有一定数量的病毒，经过一定的传染途径，逃逸机体的天然免疫机制，并需接触到病毒的易感细胞才可构成感染。病毒的感染主要由病毒的嗜性所左右。嗜肠道的病毒在消化道中繁殖，而嗜神经的病毒则在神经系统的细胞中繁殖。有些病毒是泛嗜性的，如脊髓灰质炎病毒、疱疹病毒等，可以感染多种系统。病毒的嗜性与细胞表面是否有病毒的受体相关，但也与细胞内是否具有病毒表达其基因所需要的诸多条件有关。只有细胞同时具备这两种因素，病毒才能完成感染。在同一环境下，每一个体是否感染病毒也不一致。幼儿及未接触过某一病毒的个体因缺乏特异抗体往往是病毒入侵的对象。各种病毒感染机体后所引起的隐性感染与显性感染的比例也不同。如脊髓灰质炎病毒致瘫痪与隐性感染的比例约为1∶100，而麻疹的显性感染率约为100%。病毒可致急性感染、慢性感染、持续性感染及无症状病毒携带者。病毒的致病作用主要与以下几个方面相关：

表 11-6-1　感染人类的主要病毒科(及一个种、朊粒)的特性

科　名	毒粒大小(nm)#	包膜	衣壳对称性	转录酶	基因组特性	基因组(kb)
DNA 病毒						
细小病毒科	20	−△	20 面体	−△	ss,−*,线状	5
乳头状瘤病毒科	55	−	20 面体	−	Ds,环状	6.8～8.4
多瘤病毒科	40	−	20 面体	−	Ds,环状	4.7～5.3
腺病毒科	70	−	20 面体	−	Ds,线状	28～45
疱疹病毒科	150	+	20 面体	−	Ds,线状	125～235
痘病毒科	250×200×200	+	复杂	+	Ds,线状	130～375
DNA 和 RNA 反转录病毒						
嗜肝 DNA 病毒科	42	?	20 面体	反转录酶	Ds,环状	3.2
反转录病毒科	80～100	+	20 面体	反转录酶	ss,+	7～11
RNA 病毒						
小 RNA 病毒科	25～30	−	20 面体	−	ss,+	7.2～8.4
嵌杯病毒科	35～40	−	20 面体	−	ss,+	7.4～7.7
星状病毒科	28～30	−	20 面体	−	ss,+	7.8
披膜病毒科	60～70	+	20 面体	−	ss,+	9.7～11.8
黄病毒科	40～50	+	20 面体	−	ss,+	9.5～12.5
冠状病毒科	75～160	+	螺旋	−	ss,+	20～30
副黏病毒科	150～300	+	螺旋	+	ss,−	18～20
弹状病毒科	180×75	+	螺旋	+	ss,−	13～16
丝状病毒科	(790～970)×80	+	螺旋	+	ss,−	19.1
正黏病毒科	80～120	+	螺旋	+	ss,7～8,−	13.6
沙粒病毒科	110～130	+	螺旋	+	ss,2,−	10～14
布尼病毒科	90～120	+	螺旋	+	ss,3,−	11～12
呼肠病毒科	60～80	−	20 面体	+	Ds,10～12	18～27
丁型肝炎病毒	36～43	+	螺旋		ss,−,环状	1.7
朊粒(prion)	蛋白	NA**	杆状	NA	无核酸	NA

注:△:+、−代表有、无;*:−为负链,+为正链;#以直径计算,少数不规则型者以多个数值表示;ds:双链;ss:单链;** NA:不适用

(一)病毒复制直接破坏宿主细胞　病毒在细胞内复制,最终可裂解宿主细胞造成损伤。有些以非裂解细胞方式释放的病毒在复制过程中可通过改变细胞对离子的通透性,以破坏病毒的骨架或形成包涵体等方式改变细胞的正常组分而导致细胞死亡。

(二)病毒抗天然免疫机制　病毒与宿主细胞在进化过程中相互依存相互作用,因此病毒具有一系列抗宿主天然免疫的机制,成为其致病的主要环节。例如,乙肝病毒可以作用于干扰素系统,降低干扰素的抗病毒作用。痘类病毒可抑制细胞的 Toll 样受体所介导的应答反应。病毒感染细胞后可激发细胞凋亡,在 DNA 病毒中尤为显著,因 DNA 病毒需要应用细胞的转录、翻译和复制系统。凋亡的细胞不会再被新的病毒感染,因此可视为一种天然的免疫机制。有些病毒的蛋白可抑制细胞凋亡,如腺病毒的 E1B 蛋白,一方面可与促进凋亡的 Bax 蛋白结合,阻断 caspase 被激活;另一方面干扰一些激活 caspase 的分子,从而逃逸细胞凋亡。病毒感染可诱生细胞产生干扰素及其他抗病毒细胞因子,但有一些病毒可产生对抗上述因子的蛋白,如痘类病毒基因组编码多种抗免疫的蛋白,包括有针对多种细胞因子的可溶性受体,使抗病毒的细胞因子不能与细胞上的受体结合而发挥作用。丁型肝炎病毒可抑制干扰素-α的信号传导。腺病毒的 E3 蛋白可对抗肿瘤坏死因子(TNF)对细胞的裂解作用。人巨细胞病毒(CMV)编码的受体可阻断趋化因子对细胞的作用范围。丙型肝炎病毒表达的 NS3-4A 可抑制 TLR3 介导的抗病毒信号通路。

(三)病毒蛋白的致病作用　病毒蛋白的致病性可表现为,有些病毒蛋白本身即有毒性作用,如已发现轮状病毒的 NSP4 蛋白能在小鼠中引起腹泻,其作用类似细菌的毒素。NSP4 可能是轮状病毒造成机体小肠黏膜细胞内质网池膨胀,微绒毛稀少等病理改变的组分。病毒酶的序列也

影响病毒的复制与致病性，如禽流感病毒 PB2 蛋白的序列可决定毒株是否在哺乳动物（猪）中复制，与对哺乳动物的致病性高度相关。

（四）病毒的变异　病毒变异也是病毒致病的重要功能，其中病毒抗原的变异尤为重要。病毒表面的包膜或无包膜病毒的蛋白衣壳上均有吸附于细胞受体的配体。当病毒表面的重要蛋白发生抗原变异，则可逃逸抗体对原有抗原的识别，出现病毒免疫逃逸株而引起新的感染。例如流感病毒如发生不同毒株间基因片段的置换，导致出现新的毒株，其表面的血凝素及神经氨酸酶的抗原性与原有流行毒株显著不同，则可引起人群中的流感大流行。HIV 感染的早期，感染者的病毒可以每日产生 10^9 病毒体的速度进行复制。其中大多数病毒将会被机体的免疫系统所控制，但还有一部分病毒持续复制，经过数年后，病毒在机体的免疫压力下，可选择出多种变异株病毒而发病。出现变异株的另一后果是，特异杀伤性 T 细胞（CTL）的失活。因 CTL 所识别的由 MHCⅠ类抗原所提呈的肽如发生变异后，导致 CTL 不能杀伤变异病毒感染的细胞。这一种以“模拟”（mimic）或“诱骗”（decoy）方式造成的 T 细胞失活，多见于有高频率抗原变异的病毒。病毒抗原性的变异在病毒的血清学诊断上也会带来问题。此外，有些病毒抗原性的变异还可导致原有疫苗失效。

（五）病毒转化细胞的作用　病毒中的 DNA 病毒，如 EB 病毒、人乳头状瘤病毒、乙肝病毒等与肿瘤发生有密切关系。人 T 淋巴性白血病病毒属反转录病毒，有整合入细胞染色体的作用。这些病毒一般均有转化细胞的作用，即细胞不被病毒裂解反而可无限制地在体外传代及长期生存。转化细胞的染色体 DNA 发生变化，可失去细胞间正常出现的接触抑制现象，当以这种转化细胞接种在动物皮下，可形成肿瘤。但也有例外，如丙型肝炎病毒，一种属于黄病毒科的 RNA 病毒，并无反转录酶或类似的复制过程，也未发现可转化细胞，却与肝癌的发生相关。其作用尚需作更深入的研究。

（六）病毒引起的免疫病理作用　病毒诱生的细胞免疫和体液免疫除有免疫保护作用外，还可通过杀伤靶细胞，抗体介导对细胞的损伤以及组成免疫复合物等启动免疫病理作用而损伤组织或器官。此外，某些病毒感染后因组织或细胞发生了抗原性的改变，可使机体产生针对自身的免疫应答。有时即使病毒已不再复制，或甚至已被清除，但自身免疫构成的损伤依然可持续，例如自身免疫性慢性肝炎等。

（七）细胞因子紊乱　病毒感染可引起宿主的细胞因子功能紊乱或失调，导致疾病加重，可称为“细胞因子暴风雨”式（cytokine storm）变化。例如甲型流感病毒感染可促进趋化因子（IP-10，RANTES 等）产生增多，及促炎性细胞因子（如 IL-1β，IL-6 及 TNF-α）增加。

【抗病毒免疫】

（一）天然免疫　在抗病毒感染中除与对其他种类微生物感染相同的天然免疫机制外，NK 细胞、干扰素和细胞凋亡起重要作用。但天然免疫无针对病毒的特异性，且作用较适应性（特异性）免疫为弱。

动物实验显示当去除 NK 细胞后，多种病毒感染均可出现严重疾病。在病毒感染的早期，一般为 2～3 日，NK 细胞活性显著增加，以后 NK 细胞数降低。NK 细胞不杀伤正常细胞，只杀伤病毒感染的细胞或肿瘤细胞。NK 细胞杀伤的是不表达或低表达 MHCⅠ类抗原的靶细胞。这些靶细胞因不表达 MHCⅠ类抗原，不会提呈抗原给 CTL，不被免疫 T 细胞所识别，只能依靠 NK 细胞杀伤。NK 细胞杀伤细胞的机制是促使靶细胞凋亡。

干扰素是一种在生物中普遍存在的天然免疫系统。甚至在植物如番茄中也曾分离出过属于干扰素类物质的抗病毒蛋白。干扰素没有直接的杀病毒作用，必须通过宿主细胞而发挥作用。不同的细胞、不同的病毒对干扰素的敏感性也不同。干扰素的作用是通过与细胞表面的干扰素受体结合后，激活了 JAK（一种细胞质内的蛋白酪氨酸激酶）使细胞质内的 ISGF（干扰素激活因子）亚单位磷酸化，聚合后进入核内，作用于多种干扰素效应因子（包括蛋白激酶、2-5A 系统等）的基因促使它们表达而起抗病毒的作用。干扰素在抗病毒感染中是机体最早出现的防御反应因子，在防止病毒在体内扩散及在病毒感染已经成立的阶段中也起一定的作用。临床实践中，在急性病毒感染抗体尚未产生前，机体已经开始恢复。即为干扰素的作用。但干扰素对机体多种细胞均有作用，如抑制骨髓细胞的作用，因此在应用干扰素治疗时可出现白细胞下降的副作用。

病毒感染细胞后，如病毒无对抗诱导细胞凋亡的机制，多数情况下细胞发生凋亡。细胞凋亡的形态学特点是，细胞核凝聚，细胞表面出现小疱，细胞凋亡。可通过两种机制发生，或是因 NK 或杀伤 T 细胞释放出含有穿孔素等引起凋亡，或是通过上调 FAS 配体与 FAS 间的相互作用引起凋亡。因细胞凋亡可破坏病毒复制的场所，从而可抑制病毒复制。大 DNA 病毒如痘类病毒、腺病毒等具有对抗凋亡的机制，如干扰 FAS 或 TNF 的信号传递，产生类似 Bcl2（可抑制凋亡的细胞蛋白）等。

（二）适应性免疫（特异性免疫）　树突状细胞是连接天然免疫与适应性免疫的桥梁。树突状细胞通过对病毒抗原的摄取、加工、提呈给 T 细胞，是诱生特异性免疫应答的中心，在多数病毒感染中起识别与破坏病毒感染细胞的功能。T 细胞在抗病毒感染中的重要作用，主要是通过动物模型研究获得。应用基因剔除小鼠选择性地去除不同亚群的 T 细胞、不同的细胞因子及其受体，可以阐明它们的作用。另一种技术是用单抗，选择性地干扰细胞或细胞因子，研究它们的功能。在病毒感染中，除 Th1、Th2 细胞外，T 调节性

细胞(Treg)及新发现的 Th17 细胞亚群(与炎症肿瘤及自身免疫相关)都已成为临床研究 T 细胞应答的对象。

病毒进入人体后,与其他抗原物质的提呈过程相同,即先由抗原提呈细胞摄取入内吞体(endosomes),经蛋白酶降解后,内吞体与带有 MHCⅡ类分子的囊泡在细胞膜上融合。MHCⅡ类分子是先在内浆网合成,并与恒定链(invariant chain)组成复合体。当囊泡与内吞体融合时,MHCⅡ类分子与无变异链解离形成的病毒抗原约 15 个氨基酸形成结合体。在抗原提呈细胞表面的这一结合体可被机体 T 细胞表面的 CD4 和 T 细胞受体所识别。另外还有一系列其他组分在抗原提呈细胞与 T 细胞受体间参与相互作用,如 B7,CD28,LFA-1,ICAM-1/2,LFA-3 等,通过信号传递产生 IL-2 和 IL-2 受体,启动 T 辅助性细胞的作用。这些应答均属 T 细胞依赖性免疫应答(图 11-6-1)。通过内吞体加工及提呈抗原的过程被称为外源性抗原提呈途径。这一过程发生在病毒感染过程中,当病毒复制后释放出子代病毒时,或当已产生病毒基因编码的病毒蛋白被抗原提呈细胞摄取后,激活免疫应答。

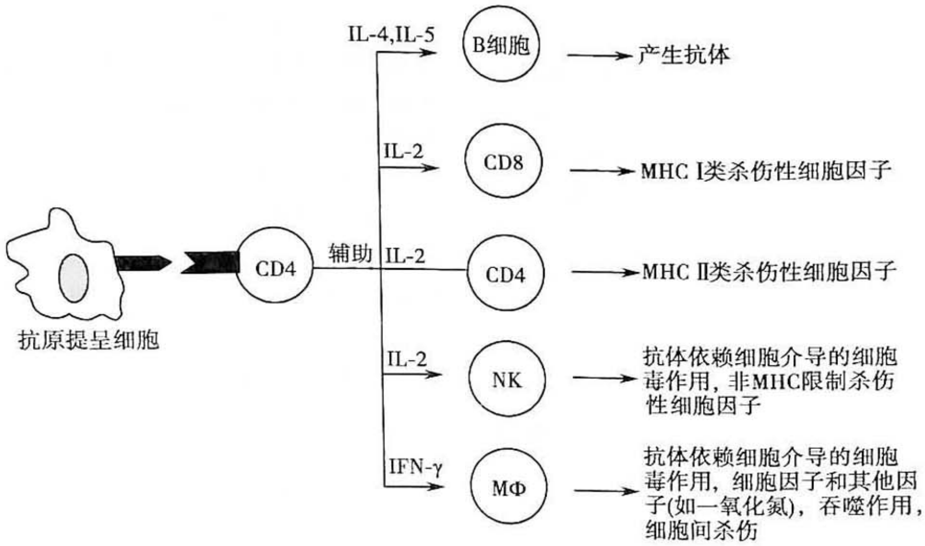


图 11-6-1　CD4 辅助性 T 细胞对其他免疫应答的辅助作用

另一种抗原提呈途径是通过内源性抗原提呈途径进行。是通过蛋白酶体(proteasome)介导的。在病毒感染的细胞内,由病毒指令新合成的病毒蛋白先由复杂的蛋白酶体水解成短肽,转移至内浆网后修饰成约 9 个氨基酸长的肽与 MHCⅠ类分子结合,再加上 β 微球蛋白分子组成三重分子的复合体后转移到感染细胞的表面。CD8 T 细胞是识别这一复合体而发挥杀伤作用的重要细胞,在感染、肿瘤中发挥特异性杀伤靶细胞的作用。通过内源性抗原提呈的途径激活 CD8 杀伤细胞的优点是机体在胞内感染病毒的早期,甚至在病毒合成新的子代病毒前即可被识别而很快被清除。因 MHCⅠ类抗原存在于几乎所有有核细胞的表面,病毒感染的细胞很难逃脱被 CD8 细胞杀灭的后果。通过进化,有些病毒可获得逃逸内源性抗原提呈的措施,如 EB 病毒编码的 EBNA-1 蛋白中的甘氨酸-丙氨酸重复序列,具有不能被蛋白水解酶所降解的特性。疱疹病毒-1(HSV-1)的一种早期蛋白可阻碍短肽的转移,而腺病毒的 E3 蛋白具有在内质网中滞留并与阻止 MHCⅠ类分子结合的能力,这些均可对抗内源性的抗原提呈。值得一提的是,由于一些病毒可对抗上述抗原提呈过程,发现了细胞还有非常规的抗原提呈形式,被称为抗原交叉提呈(antigen cross presentation)机制。

T 细胞的亚群在不同种病毒、不同剂量的病毒感染,不同年龄机体以及感染的不同途径和过程中所起的作用各不相同,将在各种不同的病毒病中另作阐述。各种 T 细胞或其他细胞所产生的各种细胞因子在各种病毒病中所起的作用也将在各章节中具体阐述。

针对病毒的特异性抗体,最重要的是 IgG 和 IgA 抗体。抗体一般在感染后 5～7 日出现,是病毒再次感染的主要防御机制。在体内,抗体与补体的活化起协同作用,并通过 Fc 受体与巨噬细胞和淋巴细胞合作发挥作用。抗体的中和作用十分复杂,虽然一般认为中和抗体起阻断病毒配体与细胞受体的作用,但实际上这样的作用并不常见,因需极大量的抗体才能阻断病毒表面为数众多的配体。在鼻病毒中,抗体确实作用于配体-受体,但其作用是通过对鼻病毒结合于细胞的 ICAM-1 受体的沟边缘点的构型位阻而发挥作用。在病毒感染的早期,抗体的亲和性并不高,此时通过与补体协同可增强中和作用。在 HIV 和副黏病毒,抗体的中和作用表现为抑制病毒的穿入。其机制可能与干扰病毒的融合作用相关。即使对已进入细胞的病毒,有时抗体仍可有中和作用。有实验证明血凝抑制抗体可阻止流感病毒的血凝素与内吞体的融合过程。腺病毒、脊髓灰质炎病毒的中和抗体则作用于衣壳蛋白,通过分子转换阻碍病毒

脱衣壳。IgA 抗体在中和中起阻断病毒入侵黏膜细胞的重要作用。此外 IgA 还可通过 poly-Ig 的受体由体腔进入黏膜细胞内中和病毒。除抗体的滴度，抗体的亲和力也有重要作用，如已发现当 Toll-样受体激活受阻，抗体亲和力低下，可使呼吸道合胞病毒感染病程加重。在病毒感染中还有免疫病理的致病作用。其中包括抗体增强反应。黄病毒科的登革热病毒，在亚中和量抗体存在情况下可促进病毒在巨噬细胞内的增殖，称为抗体依赖性的病毒感染增强性（antibody dependent enhancement of virus infection，ADE）。这一增强反应可引起单个核细胞大量释放抗凝血因子，出现休克或出血性疾病。这一过程与血流中病毒组成的抗原-抗体复合物清除缓慢相关。

【病毒性疾病的临床表现】

病毒性疾病的临床表现不一，一种病毒可引起不同类型的临床综合征，而一种临床综合征也可由多种不同病毒所引起。

（一）呼吸道感染临床综合征 主要表现为上呼吸道感染、急性阻塞性喉-气管-支气管炎（哮吼）、毛细支气管炎、肺炎和流行性胸痛等，其主要病毒见表 11-6-2。

（二）神经系统感染临床综合征 主要表现为脑炎、无菌性脑膜炎和瘫痪综合征，国内所见的主要病毒见表 11-6-3。

（三）黏膜出疹性疾病临床综合征 可表现为斑、丘疹直至出血点、瘀斑等，主要病毒见表 11-6-4。

（四）心包病毒感染临床综合征 表现为急性心肌炎和心包炎，主要病毒见表 11-6-5。

（五）其他临床综合征 表现为出血热者，国内主要是流行性出血热病毒和登革热病毒；引起胃肠炎综合征、肝炎综合征和眼结膜炎综合征的病毒见表 11-6-6。

表 11-6-2 呼吸道感染临床综合征

临床综合征	主要病毒
1. 上呼吸道感染（上感）	鼻病毒 冠状病毒 肠道病毒：$CoxA_{2,10,21,24}$，$CoxB_{2\sim5}$，$ECHO_{1,3,4,6,8,11,19,20,22,25}$，$Reo_{1\sim3}$ 黏液病毒：流感甲、乙，副流感Ⅰ～Ⅲ，RSV，hMPV 腺病毒$_{1\sim8,11,14,21}$
2. 急性阻塞性喉-气管-支气管炎（哮吼）	肠道病毒：$CoxA_{9}$，$CoxB_{5}$，$ECHO_{11}$ 黏液病毒：副流感Ⅰ～Ⅲ，RSV，hMPV
3. 毛细支气管炎	肠道病毒：68 型 黏液病毒：RSV，副流感Ⅰ～Ⅲ，流感甲、乙，hMPV 腺病毒$_{2,5,6}$
4. 肺炎	肠道病毒：$CoxA_{7,9}$，$CoxB_{4,5}$，$ECHO_{9,19,20}$，68 型，Reo_{1} 黏液病毒：流感甲，RSV，副流感Ⅰ～Ⅲ，hMPV 腺病毒$_{2\sim4,7,7a,11,14,21}$ 冠状病毒
5. 流行性胸痛	肠道病毒：$CoxB_{1\sim6}$

注：Cox：柯萨奇病毒；ECHO：埃可病毒；Reo：呼肠病毒；RSV：呼吸道合胞病毒；hMPV：人偏肺病毒

表 11-6-3 神经系统感染临床综合征

临床综合征	主要病毒
1. 脑炎综合征	虫媒病毒：B 组：流行性乙型脑炎病毒，森林脑炎病毒 肠道病毒：脊髓灰质炎病毒Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ，$CoxA_{2,5\sim7,9}$，$CoxB_{1\sim3,5,6}$，$ECHO_{2\sim4,6,7,9,11,14,17\sim19,25}$，肠道病毒 71 型 疱疹病毒：单纯疱疹病毒 淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒 狂犬病病毒 巨细胞病毒（CMV），EB（Epstein-Barr）病毒 流行性腮腺炎病毒 流感病毒 腺病毒 7a

续表

临床综合征	主要病毒
2. 无菌性脑膜炎综合征	肠道病毒：脊髓灰质炎Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ；$CoxA_{7、9}$，散发病例有 $A_{1\sim6、8、10、11、14、16\sim18、22、24}$；$CoxB_{1\sim5}$，散发病例有 B_6；$ECHO_{2\sim4、6、7、9、11、14、16\sim19、25、30、33}$，散发病例有 $ECHO_{1、5、12、13、15、20\sim24、27、31、32}$；肠道病毒71型 单纯疱疹病毒 淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒 流行性腮腺炎病毒
3. 松弛性瘫痪综合征	肠道病毒：脊髓灰质炎病毒Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ，$CoxA_{1、2、4、6\sim11、14、16、21}$，$CoxB_{1\sim6}$，$ECHO_{1\sim4、6、7、9、11\sim14、16、18、19、30}$，肠道病毒70、71型 单纯疱疹病毒 淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒 腺病毒7

注：同表11-6-2

表 11-6-4　皮肤黏膜出疹性疾病临床综合征

临床综合征	主要病毒
1. 斑疹和斑丘疹	肠道病毒：$CoxA_{2、4、5、9、16、23}$，$CoxB_{1、3\sim5}$，$ECHO_{1\sim7、9、11、14、16、18、19}$，肠道病毒71型，脊髓灰质炎病毒，Reo 巨细胞病毒(CMV)，EB病毒 麻疹病毒 风疹病毒 黏液病毒：副流感，RSV 腺病毒$_{3、7}$
2. 疱疹和脓疱	肠道病毒：$CoxA_{4、5、9、10、16}$，$CoxB_{3、5}$，$ECHO_{4、9、11}$，肠道病毒71型 痘病毒和疱疹病毒：天花病毒、牛痘病毒、水痘-带状疱疹病毒、单纯疱疹病毒、CMV
3. 荨麻疹	肠道病毒：$CoxA_9$，$CoxB_3$，$ECHO_{11}$
4. 出血点或瘀点	肠道病毒：$CoxA_9$，$CoxB_3$，$ECHO_{4、9}$ 出血热病毒
5. 多形皮疹	肠道病毒：$CoxB_4$，$ECHO_{6、11}$
6. 疱疹性咽峡炎	肠道病毒：$CoxA_{1\sim6、8、10、22}$

表 11-6-5　心肌、心包感染临床综合征

临床综合征	主要病毒
1. 急性心肌炎	肠道病毒：$CoxA_{1、4、9、16、23}$，$CoxB_{1\sim5}$，脊髓灰质炎病毒，$ECHO_{6、9、11、19、22}$ 疱疹病毒：水痘-带状疱疹病毒，EB病毒，CMV病毒 黏液病毒：流感甲型、麻疹病毒、腮腺炎病毒 腺病毒 狂犬病病毒 风疹病毒 淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒
2. 心包炎	肠道病毒：$CoxA_{1、4}$，$CoxB_{1\sim5}$，脊髓灰质炎病毒，$ECHO_{1、9}$ 疱疹病毒：单纯疱疹病毒，水痘-带状疱疹病毒，EB病毒 黏液病毒：流感甲、乙型，腮腺炎病毒 腺病毒

表 11-6-6　病毒感染引起的其他临床综合征

临床综合征	主要病毒
1. 出血热综合征	登革热病毒，新疆出血热病毒 汉坦病毒（流行性出血热病毒）
2. 胃肠炎综合征	轮状病毒，星状病毒，嵌杯病毒，Norwalk 因子 Reo 病毒，$ECHO_{2、4、6\sim9、12、13、19\sim24}$ $CoxA_{4}$，$CoxB_{5}$ 腺病毒 冠状病毒
3. 肝炎综合征	乙型肝炎病毒，丙型肝炎病毒，甲型肝炎病毒（肠道病毒 72 型），戊型及丁型肝炎病毒 $CoxA_{4、9}$，$CoxB_{5}$（新生儿肝炎） CMV，EB 病毒
4. 眼结膜炎综合征	$腺病毒_{1\sim3、5\sim6、14}$ $CoxA_{9、12、16、24}$，$CoxB_{2}$，肠道病毒 70 型 $ECHO_{1、4、6、9、11、12、20}$，新型肠道病毒（SEC_{17}）
5. 发热血小板减少综合征	布尼亚病毒科白蛉病毒属

【病毒性疾病的实验室诊断】

（一）病毒和病毒抗原的检测

1. 光镜检查法　用光学显微镜直接检查某些细胞中包涵体，如对巨细胞病毒（CMV）感染患者尿沉渣细胞中检查包涵体，麻疹患者口腔黏膜多核巨细胞（Warthin 巨细胞）中包涵体，狂犬病脑组织神经细胞胞质中包涵体（Negri 小体）等。

2. 电镜检查法　用电子显微镜观察病毒颗粒的形态，适于检查含高浓度病毒的标本，往往先需作超速离心予以浓缩。已被用于甲型肝炎、轮状病毒等的检测。近年来利用特异性免疫血清与标本混合孵育后，继而在电镜下观察（免疫电镜法 IEM），可提高检测阳性率。已被用于轮状病毒、甲型和戊型肝炎病毒、疱疹病毒等的检测。

3. 免疫荧光法（IFT）　可快速、早期检测难以培养的病毒，如引起流行性出血热的汉坦病毒，也可用于检测上呼吸道上皮细胞内的流感病毒、腺病毒和呼吸道合胞病毒（RSV），疱疹水疱液中单纯疱疹病毒抗原，婴幼儿腹泻中的轮状病毒抗原等，可分为直接和间接免疫荧光法，原理见图 11-6-2。

4. 酶联免疫吸附试验（ELISA）　方法简便，可用分光光度比色计或肉眼观察结果，无须特殊设备，但需标准化的试剂和器材，方法原理参见图 11-6-3。目前该方法已广泛用于 HBV、流行性出血热、单纯疱疹、轮状病毒和 EB 病毒等多种病毒抗原的检测。

5. 固相放射免疫法（SPRIA）　方法简便、快速、灵敏度高，但需要放射性核素实验室设备。方法原理参见图 11-6-3。用于 HBV、轮状病毒和登革热等病毒抗原的检测，

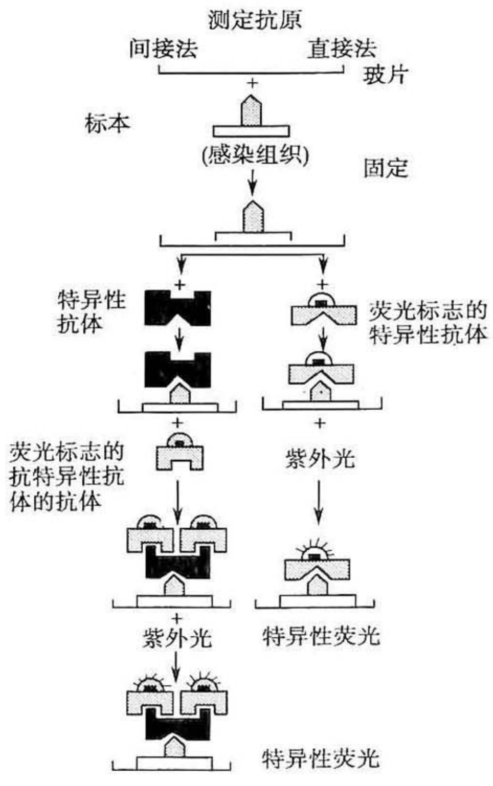


图 11-6-2　免疫荧光法示意图

但因需用放射性元素，不利于环境保护已很少用于临床实验室。

6. 免疫印迹法（Western blot 法）　主要用凝胶电泳法。在凝胶分子筛的作用下，将不同相对分子质量的蛋白多肽区分出来，然后将凝胶上不同部位的蛋白多肽通过印迹转移至硝酸纤维薄膜上，再用特异性抗体进行显色检测。

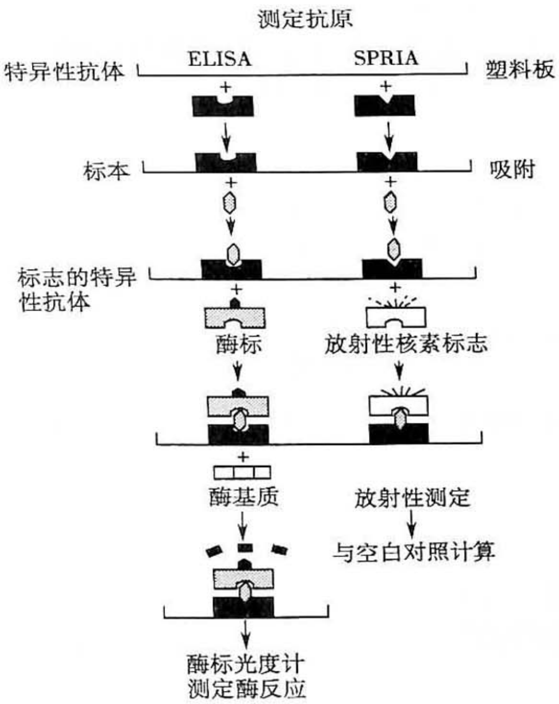


图 11-6-3　酶联免疫吸附检测与固相放射免疫法示意图

这技术已广泛用于各种病毒抗原蛋白多肽成分的研究，已用于 HIV 感染的确诊试验。

（二）病毒核酸的检测

1. 核酸分子杂交　是近年来发展的新技术。其特点为快速、敏感、特异，只需少量待检标本。其原理是用一条已知的单链核酸，用放射性核素或非放射性物质（如地高辛）标记制备成探针，与待测标本中经变性的单链核酸进行杂交反应，通过杂交信号的检测，可判断标本中是否存在与探针同源或部分同源的核酸。常用的方法有斑点杂交。原位杂交、Southern 及 Northern 杂交则主要用于多种病毒的实验研究。

2. 聚合酶链反应（polymerase chain reaction，PCR）技术　PCR 是体外特异性 DNA 片段进行扩增的新方法，具有高敏感性、高特异性、简便、快速等特点。其原理是待检 DNA 经高温变性成单链作为模板，加入一对引物，在低温条件下，引物与模板互补结合（退火），在适温中，有 DNA 多聚酶将 4 种 dNTPs 掺入，按碱基配对原理，将引物由 5′→3′ 端延伸，延伸区域固定在两引物之间。经过反复高温变性-低温复性-适温延伸过程，1 个拷贝的 DNA 经 20～40 个循环后，一般可将 DNA 片段扩增 10 万倍。反转录聚合酶链反应（RT-PCR）则可特异性地扩增 RNA 片段。多重 PCR 技术则是在同一扩增体系中加入多对引物，同时扩增出多个核酸片段，检测多个病原体或同一病原体的不同亚型，具有高效、系统、经济简便等优势，目前已广泛用于呼吸道病原体的检测。

3. 病毒核酸的定量检测　是在病毒核酸定性检测的基础上发展起来的、定量检测标本中病毒核酸的浓度或含量的一种技术。现在临床上应用较广泛的是荧光定量 PCR，通过直接探测 PCR 过程中荧光信号的变化以获得定量的结果，它具有 PCR 高灵敏性、DNA 杂交的高特异性和光谱技术的高精确定量等优点，目前已用于乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒（HIV）、巨细胞病毒等多种病毒的检测，该技术对病毒感染性疾病病情的评估、药物对病毒的作用及抗病毒疗效的考核、预后的判断等具有重要的临床意义。

4. 核苷酸序列分析　对 PCR 扩增后的产物进行核苷酸序列的测定，明确病毒核酸的基因序列。该技术有助于病毒性疾病暴发流行时的分子流行病学的研究；另外通过基因序列分析，可以检测和监测抗病毒药物应用中病毒耐药突变的情况，对抗病毒药物的选择具有重要的指导作用。

（三）病毒分离和鉴定　病毒分离和鉴定一般需时较长，对疾病的早期诊断帮助不大。早期和快速病原学诊断往往有赖于上述病毒和病毒抗原、核酸的检测，但为了发现新的病毒、储存毒株和摸清流行规律（例如流感），病毒分离和鉴定也不可缺少，常用的实验室方法有以下几种。

1. 动物接种　最常用的实验动物是乳鼠或 1～3 周龄的小白鼠，接种后待动物发病或死亡再进行解剖，以中和试验进行病毒鉴定。用于狂犬病、流行性乙型脑炎、柯萨奇病毒等感染的鉴定。

2. 鸡胚接种　患者的含漱液经抗生素处理后，视不同胚龄，接种于尿囊、绒毛尿囊膜或羊膜，进行培养，待鸡胚发生变化（如濒死或出现痘疱等），取羊水或尿囊液进行血凝或血凝抑制试验进一步鉴定，用于流感病毒、腮腺炎病毒等的鉴定。

3. 细胞培养　可用原代、传代或二倍体细胞培养分离病毒，某些病毒增生后可出现细胞病变，并可用特异性抗体进行中和试验来鉴定毒种。细胞培养是目前实验室检出病毒的主要方法，对某些不产生细胞病变的病毒可用免疫荧光染色、血细胞吸附、干扰现象等试验进行鉴定，如腺病毒、肠道病毒、风疹病毒等。

4. "壳管"培养（shell vial cell culture assay）　即在圆柱状小培养瓶的底部置一硅材料制成、看似"盖玻片"样的小片，细胞预先生长在上述的硅制小片上。标本加入培养瓶用低速离心 1 小时后加入培养基，标本在培养 48 小时后，再用荧光单克隆抗体检测细胞，若细胞中有少量病毒生长，该试验即呈阳性。与传统细胞培养技术相比，培养时间明显缩短，敏感性和特异性高，目前该方法可用于巨细胞病毒、流感病毒等多种病毒的检测。

（四）血清学病毒抗体的检测　用已知病毒抗原来检查未知抗体。采集患者血清后应置 4℃ 冰箱内，一般需收

集双份血清标本，即疾病早期和恢复期（病后3周左右），同时测定，如抗体效价有4倍或4倍以上升高者，即可确诊为该病毒感染。测定病毒的特异性IgM，具有早期感染诊断价值，如有升高，即可确诊为该病毒的现症感染。

1. 血凝抑制试验　可用于流感、副流感和流行性乙型脑炎的诊断，因这些病毒可凝集动物红细胞，加入相应抗体后可抑制红细胞凝集现象。

2. 补体结合试验　可用于流行性乙型脑炎的诊断。用含已知病毒的材料制备抗原，检测患者血清中未知抗体。

3. 中和试验　用于人群免疫水平的调查。

4. 酶联免疫吸附试验　见图11-6-3，用已知病毒抗原来测定血清中未知抗体，是目前最常用的检测方法。病毒抗原的来源既可采用经细胞培养后纯化的全病毒，也可通过基因重组表达特异性的、具有免疫原性的病毒蛋白，后者具有更高的特异性。

【病毒性疾病的防治】

近年来，由于分子生物学技术的迅猛发展，人们对多种病毒基因的结构、功能及病毒细胞内复制周期有了深入的了解，由此大大推动了抗病毒药物的研发。截至2011年4月底，全世界累计批准63种抗病毒药，在研究的抗病毒药总数347种，其中抗HIV药有134种。根据抗病毒药物的作用机制，目前可分为两类：一类是在细胞水平上，具有直接抑制病毒复制的功能，包括抑制病毒DNA或RNA合成的核苷（酸）类似物及其他抑制病毒复制周期所需的酶或蛋白质的药物；二是免疫调节剂，调整机体对病毒感染的免疫应答。

现按结构、作用分类的抗病毒药物如下：

（一）干扰素（interferon，IFN）　IFN是受病毒感染的宿主细胞对抗病毒及其核酸所产生的抗病毒蛋白，它可与受染细胞表面的IFN受体结合，活化细胞膜腺苷环化酶，形成cAMP，进而激活细胞内产生抑制病毒增生的物质。干扰素还具有免疫调节活性，能提高NK细胞活性、激活巨噬细胞的抗原处理功能、提高特异性CTL应答、增加MHC Ⅰ类分子的表达、诱导T细胞产生IFN-γ等，提高抗病毒效应。干扰素可分为α、β、γ三种，目前用于临床的主要是IFN-α。根据干扰素作用时间，可分为普通干扰素如IFN-α-1b、IFN-α-2a、IFN-α-2b等和长效聚乙二醇化干扰素（Peg-IFN）。与普通干扰素比较，PEG化干扰素在体内清除率减慢，半衰期可长达40～100小时，故能较长时间维持恒定的浓度，对慢性病毒性肝炎的治疗，尤其对快复制病毒丙型肝炎病毒感染的治疗，其疗效显著优于普通IFN。

（二）核苷（酸）类似物　常通过病毒核酸链终止剂作用、抑制病毒DNA或RNA聚合酶、抑制病毒反转录酶等途径起到抗病毒作用。

1. 阿糖腺苷（vidarabine，Vira A）　是第一个经静脉给药的抗病毒药物，能抑制病毒DNA的合成，在阿昔洛韦问世前，曾用于单纯疱疹、带状疱疹病毒等感染的治疗。

2. 利巴韦林（ribavirin，RBV，三氮唑核苷）　RBV具有广谱抗病毒作用，对DNA、RNA型多种病毒均有显著抑制作用。其作用机制为抑制病毒磷酸次黄嘌呤核苷脱氢酶，使病毒不能合成鸟嘌呤核苷酸，从而抑制病毒合成和复制。与干扰素联合可显著提高干扰素抗丙型肝炎病毒的疗效。不少感染也有应用此药者，但未见有价值的循证医学资料。

3. 阿昔洛韦（acyclovir，ACV，无环鸟苷）　ACV是治疗疱疹病毒感染的首选药物，该药在体内被病毒编码的胸苷激酶转化为单磷酸衍生物，接着在细胞酶催化下生成二磷酸和三磷酸化合物，从而抑制病毒DNA的合成。目前该药广泛用于治疗疱疹性角膜炎、生殖器疱疹、带状疱疹及疱疹病毒性脑炎。

4. 更昔洛韦（ganciclovir，GCV，丙氧鸟苷）　其为ACV的衍生物，它对人类疱疹病毒有抑制作用。它与ACV的作用相类似，可与巨细胞病毒（CMV）的DNA结合，不断产生新的末端，抑制CMV的作用很强，优于ACV，但毒性大，动物实验显示可致畸、致癌、致突变，故注射或口服仅用于艾滋病患者，器官移植、恶性肿瘤等的CMV感染。

5. 泛昔洛韦（famciclovir，FCV）、潘昔洛韦（penciclovir，PCV）　是第2代的核苷类药物。FCV在体内转化成PCV，具有明显的抗DNA病毒的作用，也用于疱疹病毒感染的治疗。

6. 2′3′-二脱氧核苷类化合物　是一系列嘌呤嘧啶双脱氧核苷制剂，包括齐多夫定[3′-叠氮-2′3′-二脱氧胸腺嘧啶核苷、叠氮胸苷（AZT）]、司他夫定（二脱氧胸腺嘧啶核苷，d4T）、扎西他滨（2′3′-二脱氧胞嘧啶核苷，ddC）、去羟肌苷（2′3′-二脱氧次黄嘌呤核苷，ddI）、2′3′-二脱氧腺嘌呤核苷（ddA）、拉米夫定（2′3′-二脱氧硫代胞嘧啶，lamivudine）等。其作用机制一是该类药物在体内经一系列磷酸化后，可竞争抑制病毒的反转录酶活性，二是由于它们的结构与核苷酸结构相似，因此在病毒反转录DNA过程中被嵌入DNA分子中，因其3′位置上缺少氧，从而不能与下一个核苷酸的磷酸结合，导致DNA合成的终止。目前该类药主要用于治疗AIDS，可降低病死率，提高生存期。拉米夫定还有较强的抗HBV活性，已广泛用于慢性病毒性乙型肝炎、HBV和HIV混合感染、预防肝移植后HBV再感染的治疗，但停药后易复发、长期用药可导致HBV DNA YMDD变异，产生耐药等。

7. 阿德福韦酯（adefovir dipivoxil，ADV）　在体内水解为阿德福韦，通过与病毒DNA聚合酶或反转录酶竞争性

抑制，能渗入病毒 DNA，终止病毒 DNA 链的延伸，长期抗病毒效果好。

8. 恩替卡韦(entecavir, ENV)　是一种 2′-戊环脱氧尿嘌呤核苷类似物，通过抑制 HBV DNA 聚合酶和反转录酶，从而抑制病毒核酸的转录和复制。该药具有很强的抗病毒活力，长期应用耐药的发生率较低，可有效地治疗慢性乙型肝炎。

9. 替比夫定(telbivudine, LDT)　是左旋核苷类似物，用于治疗慢性乙型肝炎。有较高的 HBeAg 血清转换率，耐药率低于拉米夫定，可用于妊娠中晚期孕妇的抗乙肝病毒的治疗。

10. 替诺福韦酯(tenofovir Disoproxil Fumarate)　替诺福韦酯是一种与阿德福韦酯相似的单磷酸腺苷类似物，在体内转化为替诺福韦起效，对 HBV DNA 聚合酶或反转录酶有强大的抑制作用，除用于治疗 AIDS 外，美国 FDA 已于 2008 年批准用于治疗慢性乙型肝炎。临床研究显示替诺福韦酯比阿德福韦酯具有更强、更快的抗乙肝病毒作用，4 年病毒耐药率为 0，对 LAM、LDT 及 ETV 耐药的 HBV DNA 变异株有抑制作用。

(三) 三环胺类

1. 盐酸金刚烷胺　可阻止病毒穿入细胞，用于预防甲型流感，也可起减轻症状或缩短病程等治疗作用。但有头痛、幻觉等副作用。

2. 肽丁胺　为我国研制的抗 DNA 病毒药物，外用治疗单纯疱疹、带状疱疹的皮肤感染及乳头瘤病毒引起的尖锐湿疣。但有刺激性，不能全身用药。

(四) 焦磷酸类　膦甲酸钠(phosphonoformete, PFA)为广谱抗病毒药物，能与 CMV、HBV、HIV 等病毒的 DNA 聚合酶及流感病毒等的 RNA 聚合酶结合，通过非竞争性抑制反转录酶，从而阻断病毒的复制。PFA 的作用与核苷类药物不同，为直接作用于核酸聚合酶的焦磷酸结合部位，不涉及胸腺嘧啶激酶，故对 ACV 等耐药的毒株仍有抑制作用。可用于治疗 AIDS 患者伴发的巨细胞病毒视网膜炎、耐更昔洛韦的全身巨细胞病毒感染及耐阿昔洛韦的单纯疱疹病毒(HSV)和带状疱疹病毒感染。

(五) 蛋白酶抑制剂　HIV 的蛋白酶可作用于蛋白前体，使之成为成熟蛋白，以保证病毒复制。蛋白酶抑制剂可阻断上述过程，该类药有茚地那韦、沙奎那韦等，还包括新近上市的替拉那韦(tipranavir)、kaletra(洛匹那韦及利托那韦复合剂)、darunavir、bocepriver 及 teleprevier 是 2012 年 1 月美国 FDA 刚批准上市用于治疗 HCV 基因 1 型的蛋白酶抑制剂，与 Peg-IFN 及 RBV 的三联治疗，可显著提高 HCV 基因 1 型患者的持续病毒应答率。

(六) 整合酶抑制剂　仅 raltegravi 一个药，有效抑制 HIV 病毒复制。

(七) 膜融合抑制剂　恩夫韦肽，目前唯一被批准用于抗 HIV-1 病毒的治疗。

(八) 神经氨酸酶抑制剂　选择性抑制流感病毒表面的神经氨酸酶，从而可阻断流感病毒从感染细胞中释放及播散，对甲、乙型流感病毒有抑制作用，可用于甲、乙型流感的治疗和预防。该类药包括扎那米韦(zanamivir)和奥塞米韦(oseltamivir)。

(九) 反义寡核苷酸　是一类经人工合成并修饰或构建的反义载体表达的寡核苷酸片段，通过与病毒特异 mRNA 的特定序列相杂交，在基因水平阻止致病毒蛋白质的产生，从而发挥治疗作用。与传统药物相比，反义药物具有更高的特异性、更优的疗效和更低的毒性。该类药有福米韦生(fomivirsen)，可用于局部治疗艾滋病患者并发的 CMV 视网膜炎。

(十) 其他

1. 核酶　是一种具有酶的催化作用、能够在特定核苷酸序列下游切割与之序列互补的 RNA 分子的一类小分子 RNA，它能使被切割后的 RNA 不能转录翻译成蛋白质或反转录后进行核酸的复制，从而达到抗病毒的目的。这种分子生物学技术目前已用于抗 HIV、抗 HBV 等多种药物的研制和开发中。

2. 抗病毒中药　国内中药制剂天花粉蛋白对抑制 HIV 有效，而苦参素在治疗慢性病毒性肝炎方面也显示一定的疗效。

疫苗是预防病毒性疾病的重要措施，早在 18 世纪即应用痘苗来预防天花获得成功，直至 20 世纪 80 年代全球范围内消灭了天花，才停止种痘。20 世纪 50 年代出现脊髓灰质炎疫苗，60 年代有麻疹、腮腺炎和风疹疫苗，目前我国用于预防病毒性疾病的疫苗见表 11-6-7。除了常规的灭活疫苗及减毒活疫苗的研制外，目前疫苗研究的热点主要在于：①以痘苗病毒为载体的活病毒疫苗，其原理是利用重组 DNA 技术将编码某一特定病毒蛋白的外源基因插入痘苗病毒的某些部位，使之高效表达但不影响该疫苗株的生长和繁殖，表达的外源蛋白质可诱导机体产生特异性的免疫应答，如流行性出血热-痘苗重组体等。②核酸疫苗(DNA 疫苗)：将编码抗原蛋白基因序列的质粒载体，经肌内注射导入体内，通过宿主细胞的转录系统合成抗原蛋白，诱导机体免疫应答，它往往有以下优点：可在体内长期稳定表达抗原蛋白，其结构与自然构象更为接近，抗原性强；不仅诱导体液免疫，还可诱导细胞免疫应答；研制工艺简单，成本低，运输储存方便。但作为疫苗使用的核酸量很多，存在一定隐患。疟疾核酸疫苗已用于临床试验，其他有关病毒的核酸疫苗正处于临床研究。此外，用病毒抗原-抗体复合物作为预防及治疗性疫苗也在临床前期及临床研究中。

表 11-6-7　我国预防病毒性疾病的主要疫苗

疾病	疫苗来源	病毒情况	接种方式	备注
每人需接种				
脊髓灰质炎	组织培养(人二倍体细胞)	减毒活疫苗	口服	
麻疹	组织培养(鸡胚细胞)	减毒活疫苗	皮下	
腮腺炎	组织培养(鸡胚细胞)	减毒活疫苗	皮下	
风疹	组织培养(兔肾细胞或人二倍体细胞)	减毒活疫苗	皮下	
乙肝	由酵母基因工程方法生产的 HBsAg	亚单位疫苗	皮下	
水痘	人二倍体细胞培养	减毒活疫苗	皮下	
甲肝	人双倍体细胞培养	减毒/灭活疫苗	皮下	
乙型脑炎	地鼠肾细胞培养	减毒活疫苗	皮下	
在某种情况下需要使用的疫苗				
流感	高度纯化或亚单位型(鸡胚)	灭活	皮下	
狂犬病	地鼠肾细胞培养	灭活	皮下	用于经狂犬咬伤的疑似患者
腺病毒感染	人二倍体细胞培养	减毒活疫苗	口服	军队中急性呼吸道疾病或腺病毒流行时
森林脑炎	地鼠肾细胞培养	灭活	皮下	
流行性出血热	地鼠肾细胞培养	灭活	皮下	

参考文献

1. 闻玉梅. 精编现代医学微生物学. 上海：复旦大学出版社，2002.

2. Holmes EC. What does virus evolution tell us about virus origins? J Virol，2011，85(11)：5247-5251.

3. Kane M，Golovkina T. Common threads in persistent viral infections. J Virol，2010，84(9)：4116-4123.

4. Zinkernagel RM. Immunological memory and vaccine against acute cytopathic and noncytopathic infections. The vaccine book，San Diego：Academic Press. 2003：149-161.

5. Goldsmith CS，Miller SE. Modern uses of electron microscopy for detection of viruses. Clin Microbiol Rev，2009，22(4)：552-563.

6. López Roa P，Catalán P，Giannella M，et al. Comparison of real-time RT-PCR，shell vial culture，and conventional cell culture for the detection of the pandemic influenza A (H1N1) in hospitalized patients. Diagn Microbiol Infect Dis，2011，69(4)：428-431.

7. Yu XJ，Liang MF，Zhang SY，et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. N Engl J Med，2011，364(16)：1523-1532.

8. Snow-Lampart A，Chappell B，Curtis M，et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate detected after up to 144 weeks of therapy in patients monoinfected with chronic hepatitis B virus. Hepatology，2011，53(3)：763-773.

9. Ghany MG，Nelson DR，Strader DB，et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection：2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology，2011，54(4)：1433-1444.

10. Mahony JB，Petrich A，Smieja M. Molecular diagnosis of respiratory virus infections. Crit Rev Clin Lab Sci，2011，48(5-6)：217-249.

第二节　流行性感冒

黄玉仙

流行性感冒(influenza)，简称流感，是由流感病毒引起的、经飞沫传播的急性呼吸道传染病，临床上有急起畏寒、高热、头痛、乏力、全身肌肉酸痛和轻度呼吸道症状，传染性强，但病程短，常呈自限性，老年人和伴有慢性呼吸道疾病或心脏病患者易并发肺炎，且有导致死亡的可能。

【病原】

流感病毒属正黏病毒科，系 RNA 病毒，病毒颗粒呈球形或细长形，直径为 80～120nm，有双层类脂包膜，膜上有两种糖蛋白突起，即血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA)，均具有抗原性(图 11-6-4)。

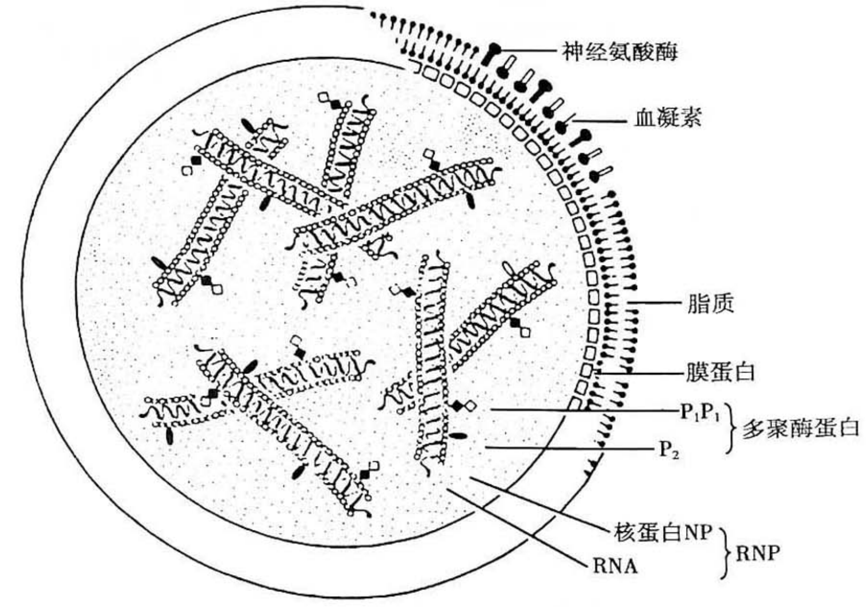


图 11-6-4　流行性感冒病毒示意图

血凝素促使病毒吸附到细胞上，故其抗体能中和病毒，在免疫学上起主要作用；神经氨酸酶功能与细胞释放病毒有关，故其抗体不能中和病毒，但能限制病毒释放，缩短感染过程。类脂膜下面为基质（M）蛋白形成的球形蛋白壳，裹在蛋白壳内的为核壳体，呈对称螺旋状，由核蛋白（NP），3 种聚合酶蛋白（PB1、PB2、PA）和病毒单链的 RNA 构成，3 种聚合酶蛋白与病毒 RNA 转录有关。根据 NP 抗原特异性的不同，流感病毒可分为甲、乙、丙三型；甲型流感病毒又按 HA 与 NA 抗原特异性的不同，分为若干个亚型（H1～H16，N1～N9），根据每一亚型的抗原漂移情况，又可分成不同的病毒株。乙型流感病毒存在着 Victoria 和 Yamagata 两个抗原不同的种系。流感病毒的核酸是分节段的、单负链 RNA，甲、乙型分 8 个片段，丙型分 7 个片段，每个基因片段分别编码其特异的多肽。流感病毒不耐热，56℃数分钟即失去致病力。干燥、紫外光、乙醚、甲醛、升汞、乙醇、苯酚、含氯石灰（漂白粉）等均可使病毒灭活。可用鸡胚及人胚肾、猴肾和人羊膜细胞等组织培养作病毒分离，对有 O 相变异的毒株，可用狗肾传代细胞（MDCK）作病毒分离。动物接种以雪貂最敏感，也可用小白鼠。流感病毒的抗原性极易发生变异，尤以甲型为甚，发生变异的抗原主要是 HA 和 NA。有时只有一种抗原发生变异，有时两种抗原同时发生变异。迄今，人甲型流感病毒有 3 种 HA（H1、H2、H3）和 2 种 NA（N1、N2）发生变异。例如 20 世纪发生的三次流感大流行，1918—1919 年的西班牙流感流行株为 H1N1，1957—1958 年的亚洲流感流行株为 H2N2，1968—1969 年的中国香港流感是由甲型的 H3N2 毒株引起的，自 1972 年以来历次流感流行均由甲型 H3N2 株所致，与以往的流行株相比，抗原特性仅有细微变化，但均属 H3N2 株。按流感病毒抗原性变异的程度和幅度，可分为两种形式：一种是所有流感病毒所共有的叫抗原性漂移（antigen drift），是由编码 HA 的基因发生一系列点突变，后者的累积导致了氨基酸序列的改变进而改变了 HA 蛋白分子上的位点。董丽波等对 1995—2005 年中国分离的 550 株 H3N2 亚型人流感病毒的 HA 蛋白的头部重链区序列分析显示，我国 10 年间数次流行的 H3N2 亚型人流感病毒均与 HA 基因发生一系列点突变相关。另一种是甲型流感病毒所特有的抗原性转换（antigen shift），系由于两株不同毒株同时感染单个细胞，造成病毒基因重新组合，使血凝素或（与）神经氨酸酶同时发生变化，导致新型的出现，基因重新组合的场所最可能发生在猪体内。甲型流感病毒为人与鸡、鸭、猪、马等共患，人和动物流感病毒之间的这种抗原性转换，更促发了甲型流感病毒的变异。21 世纪首次流感大流行，2009—2010 年由墨西哥暴发，以后通过人-人传播迅速蔓延到全球范围内的"人感染猪流感"疫情，WHO 初始将此型流感称为"人感染猪流感"，后将其更名为"甲型 H1N1 流感"。病原为新甲型 H1N1 流感病毒株，病毒基因中包含有猪流感、禽流感和人流感三种流感病毒的基因片段，它在人群中的传播能力远高于季节性流感。据 WHO 估计，此次流感波及 214 个国家和地区，死亡病例达 18 500 人（事实上远高于此），数千万到 2 亿人感染。

由于流感病毒基因具有严格的宿主性，即人的流感病毒不能直接感染禽；反之，禽的流感病毒不能直接感染人。但自 1997 年 5 月中国香港首次发生人感染高致病性禽流感病毒 H5N1 株后，2003 年至 2012 年 4 月 2 日全球累计报告人感染高致病性 H5N1 禽流感病毒 608 例，死亡 359 例，病死率达 50%以上，疫情发展到 15 个国家，但尚无人-人传播依据。给全球带来了极大的震撼和挑战。

【流行病学】

本病的流行特点是：突然发病、发病率高、迅速蔓延、流行过程短但能多次反复。

（一）传染源　患者是主要传染源，自潜伏期末即可传染，病初 2～3 日传染性最强，体温正常后很少带毒，排毒时间可长至病后 7 日。病毒存在于患者的鼻涕、口涎、痰液中，并随咳嗽、喷嚏排出体外。部分人感染后可不发病，成为隐性感染。带毒时间虽短，但在人群中易引起传播，迄今尚未证实有长期带毒者。

（二）传播途径　主要通过空气飞沫传播，病毒存于患者或隐性感染者的呼吸道分泌物中，通过说话、咳嗽或喷嚏等方式散播至空气中，病毒在空气中可保持 30 分钟，易感者吸入后即能感染。传播速度取决于人群的拥挤程度。通过污染食具或玩具的接触，也可起传播作用。

（三）易感人群　人群对流感病毒普遍易感，与年龄、性别、职业等都无关。抗体于感染后 1 周出现，2～3 周达高峰，1～2 个月后开始下降，1 年左右降至最低水平。抗体存在于血液和鼻分泌物中，但鼻分泌物的抗体仅为血液中的 5%左右。流感病毒 3 个型别之间无交叉免疫，感染后免疫维持时间不长，据现场观察，感染 5 个月后虽血中有抗体存在，但仍能再次感染同一型病毒。呼吸道产生分泌型抗体，能阻止病毒的侵入，但当局部黏膜上皮细胞脱落后，即失去其保护作用，故局部抗体比血液中抗体更为重要。

（四）流行特征　流行性感冒发病呈全球性分布，在温带，一般是在秋冬季到春季流行，在局部地区一般持续 4～6 周，在 2～3 个月期间传播至其他地区；在大多数热带和亚热带地区，本病可全年发生，每年会有 1～2 次高峰。甲型流感病毒因其抗原性易发生变异而产生新的亚型，易引起世界性大流行；乙型的抗原性变异较小，只形成变种而无新的亚型出现，故常造成局部暴发或小流行；丙型无抗原性变异，仅以散在形式出现，主要侵犯婴幼儿。目前全球每年约 10%人口即 6 亿人患流行性感冒，在人群中流行的主要有 H1N1、H3N2 亚型和乙型流感病毒。2009 年全球流感大流行的流行株为 H1N1，2009 年 5 月到 2010 年 7 月中国内地甲型 H1N1 流感累计报告确诊病例 127 885 例，其中住院（含死亡）31 651 例，死亡 805 例。截至 2010 年 1 月底，累计确诊病例中 6～15 岁所占比例（43.5%）和发病率（2750/10 万）均最高；学生占 66.3%。各年龄组中，<25 岁年龄组住院率最高；≤5 岁人群死亡率最高，其次为 15～24 岁，由此表明 2009 年 H1N1 流感大流行极其严重地侵袭儿童和青少年。

【发病机制与病理】

带有流感病毒颗粒的飞沫（直径一般<10μm）吸入呼吸道后，病毒的神经氨酸酶破坏神经氨酸，使黏蛋白水解，糖蛋白受体暴露，糖蛋白受体乃与血凝素中的糖蛋白发生特异性结合，它能被血凝素抗体所抑制。在人的呼吸道分泌物中，有一种可溶性黏液蛋白，也具有流感病毒受体，能结合血凝素，从而抑制病毒侵入细胞，但只有在流感症状出现后，呼吸道黏液分泌增多时，才有一定的防护作用。病毒穿入细胞时，其包膜丢失在细胞外。在感染早期，流感病毒 RNA 被转运到细胞核内，在病毒转录酶和细胞 RNA 多聚酶Ⅱ的参与下，病毒 RNA 被转录完成并形成两种互补的 RNA，一种与多核糖体结合而作为 mRNA，用于病毒蛋白的合成；另一种作为病毒 RNA 合成的模板，在复制酶的参与下复制出病毒 RNA，再移行到细胞质中参加装配。核蛋白在细胞质内合成后，很快转移到细胞核，与病毒 RNA 结合成核衣壳，然后再移行到细胞膜部位进行装配。病毒成熟前，各种病毒成分已结合在细胞表面，最后通过芽生的方式，使局部的细胞膜向外隆起，包围住结合在细胞膜上的核衣壳，成为新合成的有感染性的病毒体。此时神经氨酸酶可水解细胞表面的糖蛋白，释放 N-乙酰基神经氨酸，促使完整病毒颗粒从细胞释放。一个复制过程的周期为 4～6 小时，排出的病毒扩散感染到附近细胞，并使大量呼吸道纤毛上皮细胞受染、变性、坏死和脱落，产生炎症反应，临床上可出现发热、肌肉痛和白细胞减低等全身毒血症样反应，但不发生病毒血症。单纯型流感的病理变化主要是呼吸道纤毛上皮细胞变性、坏死和脱落，起病 4～5 日后，基底细胞层开始增生，形成未分化的上皮细胞，2 周后纤毛上皮细胞重新出现和修复。流感病毒肺炎型则有肺脏充血和水肿，切面呈暗红色，气管和支气管内有血性分泌物，黏膜下层有灶性出血、水肿和细胞浸润，肺泡腔内含有纤维蛋白和渗出液，呈现浆液性出血性支气管肺炎，应用荧光抗体技术可检出流感病毒。若合并金黄色葡萄球菌感染，则肺炎呈片状实变或有脓肿形成，易发生脓胸、气胸。如并发肺炎球菌感染，可呈大叶或小叶实变。

【临床表现】

本病的潜伏期一般为 1～3 日（数小时至 4 日）。临床上可有急起高热，全身症状较重而呼吸道症状并不严重，表现为畏寒、发热、头痛、乏力、全身酸痛等。体温可达 39～40℃，一般持续 2～3 日后渐退。全身症状逐渐好转，但鼻塞、流涕、咽痛、干咳等上呼吸道症状却更显著，少数患者可有鼻出血、食欲缺乏、恶心、便秘或腹泻等轻度胃肠道症状，体检患者呈急病容，面颊潮红，眼结膜轻度充血和眼球压痛，咽充血，口腔黏膜可有疱疹，肺部听诊仅有呼吸音增粗，偶闻胸膜摩擦音。症状消失后，仍感软弱无力，精神较差，体力恢复缓慢。

（一）肺部并发症有 3 种类型

1. 原发性病毒性肺炎　本病较少见，是 1918—1919 年及 2009—2010 年大流行时的主要死因。多见于原有心、肺疾病者（特别是风湿性心脏病、二尖瓣狭窄患者）或孕妇。肺部病变以浆液性出血性支气管肺炎为主，有红细胞外渗、

纤维渗出物和透明膜形成。临床上有高热持续不退、气急、发绀、阵咳、咯血等症状，体检发现双肺呼吸音低，满布哮鸣音，但无实变体征，病程可长达3～4周，外周血白细胞计数低下，中性粒细胞减少。肺CT表现以双侧、多段、外带肺部磨玻璃密度影改变为主。X线检查双侧肺部呈散在性絮状阴影。患者可因心力衰竭或周围循环衰竭而死亡。痰与血培养均无致病菌生长，痰液中易分离到流感病毒，抗菌药物治疗无效，病死率较高。

2. 继发性细菌性肺炎　以单纯型流感起病，2～4日后病情加重，体温增高并有寒战，全身中毒症状明显，咳嗽剧增，咳脓痰，伴有胸痛。体检可见患者呼吸困难，发绀，肺部布满湿啰音，有实变或局灶性肺炎体征。外周血白细胞和中性粒细胞显著增高，流感病毒不易分离，但在痰液中能找到致病菌，以金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌和嗜血流感杆菌为多见。

3. 病毒与细菌混合性肺炎　流感病毒与细菌性肺炎同时并存。起病急，高热持续不退，病情较重，可呈支气管肺炎或大叶性肺炎。

（二）肺外并发症

1. Reye综合征　系甲型和乙型流感的肝脏、神经系统并发症，也可见于带状疱疹病毒感染。本病限于2～16岁的儿童，因与流感有关，可呈暴发流行。临床上在急性呼吸道感染热退数日后出现恶心、呕吐，继而嗜睡、昏迷、惊厥等神经系统症状，有肝大，但无黄疸，脑脊液检查正常，无脑炎征，血氨可增高，肝功能轻度损害，脑部病理变化仅见脑水肿和缺氧性神经细胞退行性变，肝细胞有脂肪浸润。病因不明，近年来认为与服用阿司匹林有关。

2. 中毒性休克综合征　多在流感后出现，伴有呼吸衰竭，X线胸片可显示急性呼吸窘迫综合征，但肺炎病变不明显。血液中可有流感抗体上升，气管分泌物可找到致病菌，以金黄色葡萄球菌为多见。

3. 横纹肌肌溶（rhabdomyolysis）　系局部或全身骨骼肌坏死，表现为肌痛和肌弱，血清肌酸磷酸酶升高（creatine phosphokinase）和电解质紊乱，可有急性肾衰竭。

4. 其他中枢神经系统并发症　可引起脑炎、急性坏死性脑病、类似吉兰-巴雷综合征的脊髓炎等。

【实验室检查】

（一）血象　白细胞总数减少，淋巴细胞相对增加，嗜酸性粒细胞消失。合并细菌性感染时，白细胞总数和中性粒细胞增多。

（二）免疫荧光或免疫酶染法检测抗原　取患者鼻洗液中黏膜上皮细胞的涂片标本，用荧光或酶标记的流感病毒免疫血清染色检出抗原，快速且灵敏度高，有助于早期诊断。如应用单克隆抗体检测抗原则能鉴别甲、乙、丙型流感。

（三）聚合酶链反应（PCR）测定流感病毒RNA　它可直接从患者分泌物中检测病毒RNA，具有直接、快速、敏感等特点，便于早期、快速诊断。

（四）病毒分离　将急性期患者的含漱液接种于鸡胚羊膜囊或尿囊液中进行病毒分离。

（五）血清学检查　采集患者急性期（病后5日之内）和恢复期（病后3～4周）的血清，用当前国内代表性毒株或当地新分离到的病毒株为抗原，行血凝抑制试验，如效价有4倍以上增长，即可诊断为流感病毒感染。应用中和免疫酶试验测定中和滴度，可检测中和抗体，有助于回顾性诊断和流行病学调查。

【诊断与鉴别诊断】

当流感流行时诊断较易，可根据：①接触史和集体发病史；②典型的症状和体征。散发病例则不易诊断，如单位在短期内出现较多的上呼吸道感染患者，则应考虑流感的可能，应作进一步检查，予以确定。

本病应与下列疾病相鉴别。

（一）普通感冒　主要为鼻塞、流涕、打喷嚏、咽痛等，全身症状较轻，无明显中毒症状。血清学和免疫荧光等检验可明确诊断。

（二）SARS　早期症状与流感相似。有高热、关节肌肉酸痛、乏力等，但患者一般无明显的卡他症状，稍有咳嗽，以后迅速出现肺部炎性改变，有胸闷、呼吸困难等，外周血淋巴细胞减少，血清学和病毒核酸等检查可明确诊断。

（三）流行性脑脊髓膜脑炎（流脑）　流脑早期症状往往类似流感，但流脑有明显的季节性，儿童多见。早期有剧烈头痛、脑膜刺激症状、瘀点、口唇疱疹等均可与流感相鉴别。脑脊液检查可明确诊断。

（四）军团病　本病多见于夏秋季，临床上表现为重型肺炎，白细胞总数增高，并有肝、肾并发症，但轻型病例类似流感。红霉素、利福平和庆大霉素等抗生素对本病有效，确诊有助于病原学检查。

（五）支原体肺炎　与原发性病毒性肺炎的X线表现相似，但前者的病情较轻，冷凝集试验和MG链球菌凝集试验可呈阳性。

【治疗】

（一）对症处理　流感患者应及早卧床休息，多饮水、防止继发感染。高热与肌痛较重者可用解热镇痛药，但应防止出汗过多所致的虚脱，在儿童中禁用阿司匹林，防止Reye综合征的发生。干咳者可用喷托维林（咳必清）、棕色合剂或可待因。高热、中毒症状较重者，应予以输液与物理降温，密切观察病情，及时处理并发症，如有继发细菌感染时，针对病原菌及早使用适宜的抗菌药物。中药如感冒冲剂、板蓝根冲剂在发病最初1～2日使用，可减轻症状，但无抗病毒作用。

（二）抗病毒　在出现流感症状后48小时内使用最为

有效,可缓解流感症状、减少病程1～3天,对减少并发症和住院率可能起到作用。①金刚烷胺或金刚乙胺:M2离子通道蛋白抑制剂,阻止病毒穿入细胞和脱衣壳,该药仅对甲型流感病毒有作用。轻症甲型流感早期用药可降低体温,缩短病程,但易产生耐药,同时也可出现眩晕、失眠等不良反应。肝、肾功能不良者慎用,孕妇、婴儿、精神病或癫痫患者禁用。成人剂量为每日200mg,分2次服用,儿童(1～9岁)为每日5mg/kg,分2次服用,疗程为5～7日。②扎那米韦或奥塞米韦:可选择性抑制流感病毒表面的神经氨酸酶,从而可阻断流感病毒从感染细胞中释放及播散,对甲、乙型流感病毒有抑制作用,可用于甲、乙型流感的治疗和预防。扎那米韦,需吸入给药,9岁以上,100mg,2次/日,疗程为5～7日。奥塞米韦,口服给药,成人剂量为75mg,2次/日,疗程为5日。该类药不良反应少,偶有恶心、呕吐等。对2009年甲型H1N1流感病毒株遗传和表型分析表明,病毒对神经氨酸酶抑制剂奥司他韦和扎那米韦敏感,但对金刚烷胺有抗性。

【预防】

(一)早期发现和迅速诊断流感　及时报告、隔离和治疗患者。WHO有完整的全球流感监测网络系统(the global influenza surveillance and response system,GISRS),该系统主要作用就是监测全球流感病毒的抗原变化、指导每年流感疫苗株的选择及为疫苗生产提供病毒样品等。我国流感网络监测中心成立于1957年,1981年加入WHO组织的国际流感监测网。凡遇以下情况,应疑有本病流行,及时上报疫情:①门诊上呼吸道感染患者连续3日持续增加,并有直线上升趋势;②连续出现临床典型流感病例;③有发热感冒患者2例以上的家庭连续增多。遇上述情况,应采取措施,早期就地隔离,采集急性期患者标本进行病毒分离和抗原检测,以早期确诊和早期治疗,减少传播,降低发病率,控制流行。在流行期间应减少大型集会和集体活动,接触者应戴口罩。

(二)药物预防　对无保护的人群和养老院人员进行药物预防。金刚烷胺与金刚乙胺预防甲型流感有一定效果,奥塞米韦对预防甲型、乙型流感有一定效果。也可试用中草药预防。抗病毒药物用于预防流感时通常每日1次用药,疗程可分为:①用药4～8周:对特定人群的较长期的预防用药;②用药2周:暴发流行时的一般疗程;③用药2～6周:接种疫苗后至产生抗体前,与需要接种1次还是2次疫苗有关;④用药1周:流感大流行时暴露后预防用药。

(三)疫苗预防　对儿童和65岁以下的成年人接种流感疫苗,可以减少发病率70%～90%。对65岁以上的老人,预防接种可能只减少发病率30%～40%,但可减少流感导致的病死率约20%～80%。以下人群应优先考虑接种流感疫苗:65岁以上的老人或6～23个月的儿童;有基础疾病者,如糖尿病、慢性心肺疾病、器官移植、肾功能不全患者;医务人员或其他与流感患者有较多接触机会的人。流感疫苗可分为减毒活疫苗和灭活疫苗两种,接种后在血清和分泌物中出现抗血凝素抗体和抗神经氨酸酶抗体或T细胞细胞毒反应,前两者能阻止病毒入侵,后者可降低疾病的严重度和加速复原。减毒活疫苗经鼻喷入后使局部产生抗体,阻止病毒吸附,接种后半年至1年左右可预防同型流感,发病率可降低50%～70%。1937年前苏联就开始使用,我国于1957—1980年也进行过大量研制和使用。2003年,以基因重配技术为基础的类似的流感活疫苗在美国获得了批准,用于流感的预防。在保护效果方面,流感活疫苗与三价灭活疫苗相当。灭活疫苗包括多价纯化的灭活疫苗和裂解的亚单位疫苗。由于流感病毒经常变异,疫苗使用中的主要问题是毒种的选择,自1998年WHO每年2次公布南半球及北半球推荐疫苗抗原,制造疫苗的毒株力求接近流行株。WHO推荐的北半球2012—2013年流感疫苗应包含A/California/7/2009(H1N1)pdm09、A/Victoria/361/2011(H3N2)、B/Wisconsin/1/2010样毒株。在我国流感病毒疫苗接种日期在每年9～11月份,除幼儿外,1剂灭活疫苗应对各年龄组人群都有免疫原性,6个月以上到9岁的儿童应接种2剂疫苗,间隔时间至少为4周,保护率可达70%～90%。

参考文献

1. 徐翠玲,孙闪华,张彦平等. 2009—2010年中国内地甲型H1N1流感确诊病例流行特征分析. 疾病监测,2011,26(10):780-784.

2. 丁仁厚,邢志珩,赵新骞等. 甲型H1N1流感首次胸部CT表现初步分析. 实用医学杂志,2011,27(19):3547-3549.

3. Chang LY,Shih SR,Shao RL,et al. Novel swine-origin influenza virus A (H1N1):the first pandemic of the 21st century. J Formos Med Assoc,2009,108(7):526-532.

4. Pandemic influenza Preparedness and Response: A WHO Guidance Document,Geneva. WHO,2009.

5. WHO. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO. 10 August,2012. http://www.who.int/influenza/human_animal.

6. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2012—2013 northern hemisphere influenza season. 2012,Feb. http://www.who.int/influenza/vaccines/en/.

7. Chien-Yu Lee,Yih-Fen Chuang,Wan-Ying Huang,et al. Epidemiology,clinical features,treatment,and outcomes of cases of influenza a infection during the 2009 influenza pandemic in northern Taiwan. Pediatrics and Neonatology,2012,53(4):257-263.

8. CDC. Update:drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses,April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep,2009,58(16):433-435.

11

第三节 严重急性呼吸综合征

何礼贤 陈雪华

严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome,SARS)是2003年新出现的以发热、呼吸道症状为主要表现的具有传染性的临床综合征。其中重症病例易迅速进展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)而死亡。该病曾涉及30多个国家和地区,以我国和东南亚诸国受影响最重,给人民健康和社会经济造成了严重危害。WHO在病原体未明确前,将该病症称为严重急性呼吸综合征,国内一般称传染性非典型肺炎,其实质为SARS冠状病毒引起的病毒性肺炎。

【病原】

2002年11月起在我国广东省部分地区出现该病,迅速扩散至我国内地24个省、自治区、直辖市,短时间内在全球共波及亚洲、美洲、欧洲等32个国家和地区,一度引起民众恐慌。2003年3月17日,WHO建立了全球网络实验室,开始了SARS病因的联合攻关,经过全球9个国家13个网络实验室的科学家努力,4月16日WHO在日内瓦宣布,一种新的冠状病毒是SARS的病原,并将其命名为SARS冠状病毒(*SARS-coronary virus*,SARS-CoV)。

经典冠状病毒包括三个群,第一、二群主要为哺乳动物冠状病毒,第三群主要为禽类冠状病毒。人冠状病毒有两个血清型(HCoV-229E,HCoV-OC43),是人呼吸道感染的重要病原,人类20%的普通感冒由冠状病毒引起,冠状病毒也是成人慢性支气管炎急性加重的重要病因之一。基因组学研究结果表明,SARS-CoV的基因与已知三个群经典冠状病毒均不相同,但与第二群的关系最近,有专家建议归为第二群里的一个亚群。

SARS-CoV属冠状病毒科冠状病毒属,为有包膜病毒,直径多为60~120nm,包膜上有放射状排列的花瓣样或纤毛状突起,长约20nm或更长,基底窄,形似王冠,与经典冠状病毒相似。

SARS-Cov基因组为单股正链RNA,由大约30 000个核苷酸组成,与经典冠状病毒仅有约60%的同源性,但基因组的组织形式与其他冠状病毒相似。基因组RNA约2/3为开放阅读框架(ORF)1a/1b,编码RNA多聚酶(Rep),该蛋白直接从基因组RNA翻译,形成多蛋白前体,后者进一步被病毒主要蛋白酶切割,主要负责病毒的转录和复制。Rep的下游有4个ORF,分别编码S、E、M、N四种结构蛋白。

病毒包膜为双层脂膜,外膜蛋白包括糖蛋白S、M和小衣壳E蛋白。M糖蛋白与其他冠状病毒糖蛋白不同,仅有短的氨基末端结构域暴露于病毒包膜的外面。长而弯曲的螺旋状核衣壳结构由单一分子的基因组RNA、多分子的碱性N蛋白以及M蛋白的羧基末端组成。S蛋白负责细胞的黏附、膜融合以及诱导中和抗体,相对分子质量大约为150 000~180 000,包括胞外域、跨膜结构域以及短羧基末端的胞质结构域。在经典冠状病毒中,E蛋白和M蛋白可能组成最小的装配单位,E蛋白对病毒的组装发挥关键作用,M蛋白对于病毒核心的稳定发挥重要作用。与其他冠状病毒不同的是,SARS-CoV在S和E之间以及M和N之间有多于50个氨基酸的多肽潜在编码序列,M和N之间还有少于50个氨基酸的多肽潜在编码序列,这些潜在多肽与任何其他蛋白都没有序列的相似性。

室温24℃条件下,病毒在尿液里至少可存活10天,在腹泻患者的痰液和粪便里能存活5天以上,在血液中可存活约15天,在塑料、玻璃、马赛克、金属、布料、复印纸等多种物体表面均可存活2~3天。病毒对温度敏感,随温度升高抵抗力下降,37℃可存活4天,56℃加热90分钟、75℃加热30分钟能够灭活病毒。紫外线照射60分钟可杀死病毒。病毒对有机溶剂敏感,乙醚4℃条件下作用24小时可完全灭活病毒,75%乙醇作用5分钟可使病毒失去活力,含氯的消毒剂作用5分钟可以灭活病毒。

【流行病学】

(一)传染源 目前已知SARS患者是主要的传染源。一般说传染性随病程进展和症状加重而增强,发病第2周最具有传染性。极少数患者刚有症状即具有传染性,有少数"超级传染者"可感染多人甚至数十人,但也有部分从未感染其他人。SARS-Cov可能源于动物,从果子狸分离的冠状病毒与人类的SARS-Cov基因序列高度符合。

(二)传播途径 近距离呼吸道飞沫传播,即通过与患者近距离接触,吸入患者咳出的含有病毒颗粒的飞沫,是SARS传播最重要的途径。气溶胶传播,即通过空气污染物气溶胶颗粒这一载体在空气中作中距离传播,被高度怀疑为严重流行疫区医院和个别社区暴发的传播途径之一。通过手接触传播是另一种重要的传播途径。目前尚不能排除经肠道传播的可能性。

(三)人群易感性 一般认为人群普遍易感,但儿童感染率较低,原因尚不清楚。SARS症状期患者的密切接触者是SARS的高危人群之一。医护人员、患者家属在治疗、护理、陪护、探望患者时,如果防护措施不力,极易感染SARS。从事SARS-CoV相关实验室操作的工作人员和果子狸等野生动物饲养销售的人员,也是可能被感染的高危人群。

【发病机制】

人类对SARS的认识还很肤浅,详细的发病机制并不清楚。体外实验表明,SARS-CoV进入人体细胞是通过与细胞膜融合而不是通过入胞作用实现的。血管紧张素转换酶II(ACE2)作为SARS-CoV的受体之一介导SARS-CoV

进入细胞。SARS-CoV 在呼吸道黏膜上皮内复制，进一步引起病毒血症。被病毒侵染的细胞包括气管和支气管上皮细胞、肺泡上皮细胞、巨噬细胞、肠道上皮细胞、肾脏远端曲管上皮细胞等。

肺组织是 SARS-CoV 作用的主要靶器官之一，它对 SARS-CoV 感染的反应可表现为肺间质内有巨噬细胞和淋巴细胞渗出，激活的巨噬细胞和淋巴细胞可释放细胞因子和自由基，进一步增加肺泡毛细血管的通透性和诱发成纤维细胞增生。肺泡上皮细胞(特别是Ⅰ型肺泡上皮细胞)受累可损伤呼吸膜气血屏障的完整性，同时伴有炎症性充血，引起浆液和纤维蛋白原的大量渗出，渗出的纤维蛋白原凝集成纤维素，进而与坏死的肺泡上皮碎屑共同形成透明膜。受损的肺泡上皮细胞脱落到肺泡腔内可形成脱屑性肺泡炎，且肺泡腔内含有多量巨噬细胞，增生脱落的肺泡上皮细胞和巨噬细胞可形成巨细胞。肺脏的以上改变符合弥漫性肺泡损伤(diffuse alveolar damage，DAD)的渗出期变化。病变严重或恢复不良的患者随后出现 DAD 的增殖期和纤维化期的变化，增生的细胞包括肌成纤维细胞和成纤维细胞，并产生Ⅰ型和Ⅲ型胶原纤维。由于 DAD 和弥漫性肺实变致血氧饱和度下降，以及血管内皮细胞损伤等因素所引起的弥散性血管内凝血，常常造成多器官功能衰竭而导致患者死亡。

肠道也是 SARS-CoV 攻击的靶器官之一。在 SARS 患者的小肠黏膜上皮也发现有 SARS-CoV 的存在，肠道和肾脏远端曲管上皮细胞被病毒侵染，在疾病的传播方面有一定流行病学意义。

SARS-CoV 作用的另一类靶器官为免疫系统(淋巴结、脾脏等)，大多数情况下，SARS-CoV 感染时，人体免疫系统能够激发体液免疫和细胞免疫反应并逐渐控制感染、清除病毒。SARS-CoV 感染可导致患者淋巴细胞明显减少和外周淋巴组织的病理损伤。多数 SARS 患者外周血白细胞计数正常或降低，而 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ T 淋巴细胞明显低于正常人，病情越重，T 淋巴细胞计数下降越明显。患者体内出现的病毒 N 蛋白和核酸可以作为 SARS-CoV 早期感染的标志。N 蛋白能诱发较强的免疫反应，因此可用于抗体检测。对于抗体的检测表明，一般发病后 1 周，患者体内的 IgM 开始产生，最多可持续 3 个月；7～10 天 IgG 开始产生，随后逐渐升高，1 个月左右抗体滴度达到高峰并全部阳转，至患者恢复后 1 年仍可呈阳性。

【病理】

肺脏是主要的病变器官。肉眼观察所见类似大叶性肺炎的肝样变。光镜在病程 10 日左右显示肺水肿、纤维素渗出、透明膜形成。肺泡腔内巨噬细胞聚集和增生的肺泡Ⅱ型肺泡细胞内渗出物和透明膜极化，肺泡间隔成纤维细胞增生。最后形成肺泡闭塞、萎缩和全肺实变。少数病例出现纤维化甚至硬化。经支气管活检标本显示类似变化，在增生的肺泡上皮及渗出的单核细胞胞质内可见病毒包涵体。电镜观察显示肺泡上皮特别是Ⅱ型细胞增生。板层体减少、内质网增生扩张，并可见病毒颗粒。脾脏和淋巴结等免疫器官亦是 SARS 的重要侵犯器官之一。部分患者脾脏肿大，但也有部分脾脏缩小，镜下可见白髓萎缩、淋巴细胞减少、组织细胞增多。部分患者淋巴结肿大、镜下见淋巴滤泡均有萎缩，甚至消失，淋巴细胞减少，有的尚见出血及坏死。其他器官如心、肝、肾、肾上腺、脑、骨髓、胰腺及生殖器官均有不同程度的病变。

【临床表现】

(一) 潜伏期 SARS 的潜伏期通常限于 2 周之内，一般约 2～10 天。

(二) 临床症状 急性起病，自发病之日起，2～3 周内病情都可处于进展状态。主要有以下三类症状。

1. 发热及相关症状 常以发热为首发和主要症状，体温一般高于 38℃，常呈持续性高热，可伴有畏寒、肌肉酸痛、关节酸痛、头痛、乏力。在早期，使用退热药可有效；进入进展期，通常难以用退热药控制高热。使用糖皮质激素可对热型造成干扰。

2. 呼吸系统症状 常无上呼吸道卡他症状，少数患者出现咽痛。咳嗽不多见，部分可有干咳。严重者渐出现呼吸加速、气促，甚至呼吸窘迫。呼吸困难和低氧血症多见于发病 6～12 天以后。

3. 消化道症状 部分患者可出现腹泻、恶心、呕吐。

(三) 体征 SARS 患者的肺部体征常不明显，部分可闻及湿啰音或肺实变体征。偶有局部叩诊浊音、呼吸音减低等少量胸腔积液的体征。

SARS 临床分期没有统一意见。中华医学会颁布的诊治方案将其分为早期、进展期和恢复期。也有人主张按自然病程分为初发期、进展期、高峰期和恢复期，按病理生理分为病毒血症期、肺水肿渗出期、肺实变期、炎症吸收期，并依此分为普通型、重型和极重型。

【辅助检查】

(一) 外周血象 白细胞计数一般正常或降低；常有淋巴细胞计数减少(若淋巴细胞计数$<0.9\times10^9/L$，对诊断的提示意义较大)；部分患者血小板减少。

(二) T 淋巴细胞亚群计数 常于发病早期即见 $CD4^+$、$CD8^+$ 细胞计数降低，两者比值正常或降低。

(三) 病原学检查

1. SARS-CoV RNA 的检测 SARS-CoV 是一种 RNA 病毒，PCR 可以从各类标本(用作 SARS 诊断实验的血液、大便、呼吸道分泌物或人体组织)中检测出 SARS-CoV 核酸。

我国制定的 SARS-CoV RNA 阳性判断标准必须符合以下三者之一：①至少需要两个不同部位的临床标本检测

阳性(例:鼻咽分泌物和粪便);②收集至少间隔2天的同一种临床标本送检检测阳性(例:2份或多份鼻咽分泌物);③在每一个特定检测中对原临床标本使用两种不同的方法,或从原标本新提取RNA开始重复PCR检测阳性。PCR检测结果的确认则需要在使用原标本重复PCR试验或在第二个实验室检测同一份标本依然获得阳性结果才能确认。

2. SARS-CoV特异性抗原N蛋白检测　定性检测血清或血浆标本中SARS-CoV核衣壳(N)抗原,用于SARS-CoV感染的早期辅助诊断。常用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbant assay,ELISA)作为血清或血浆SARS-CoV N蛋白检测方法。SARS患者病程早期(3～10天),SARS-CoV N蛋白有相对较高的阳性检出率;发病10天以上患者标本,阳性率逐渐下降。

3. SARS-CoV特异性抗体　SARS-CoV抗体检测包括IgG、IgM、IgA或总抗体检测,其中任何一种发生抗体阳转或抗体滴度升高≥4倍,均可诊断为SARS,但血清SARS-CoV IgG抗体或总抗体更为可靠。SARS-CoV中和抗体试验检测的是抗SARS-CoV总抗体。WHO推荐ELISA和免疫荧光试验(immunofluorescence assay,IFA)作为血清SARS-CoV抗体检测方法,SARS-CoV抗体中和试验(neutralization test)作为SARS血清学诊断的"金标准"。用ELISA法检测SARS患者血清SARS-CoV抗体时,发病21天后的血清标本所得结果比较可靠;而用IFA方法检测时,发病10天后的血清标本所得结果比较可靠。

急性期血清抗体和恢复期血清抗体发现抗体阳转或抗体滴度升高≥4倍,即可诊断SARS-CoV近期感染。单份血清抗体阳性,尤其是在抗体滴度较低的情况下,其解释应当慎重。未检测到SARS-CoV抗体不能排除SARS-CoV感染。抗体中和试验应在生物安全3级实验室(BSL3)中完成。

4. SARS-CoV的分离　病毒的分离鉴定是确立病原学诊断的"金标准"。与其他冠状病毒不同,利用Vero-E6或Vero(绿猴肾细胞)细胞很容易对SARS-CoV进行分离培养,病毒在37℃条件下生长良好,细胞感染24小时即可出现病变,可用空斑进行病毒滴定,早期分离株的培养滴度一般可达1×10^6 PFU/ml左右。培养细胞进行薄层电镜扫描基本可以确认冠状病毒,但不能肯定SARS-CoV,最后诊断的肯定仍需通过SARS-CoV RNA的PCR检测或全基因组的测序。因此病毒的分离不能进行快速诊断,而且细胞培养结果阴性也不能排除SARS。由于SARS-CoV必须在防护严密的P3实验室进行,分离病毒并适合临床实验室作为诊断的手段。

(四)胸部影像检查　疾病初期以两肺下野及肺周围部位多见,X线表现为不同程度的片状、斑片状磨玻璃密度影,少数为肺实变影。病灶密度较低,或在心影或横膈重叠的病变在后前位X线胸片上有时难以显示,CT的检查有助于早期发现病变,CT表现也以磨玻璃阴影和实变为主,常为多发和(或)双侧改变,并于发病过程中呈进展趋势,部分病例进展迅速,可以从发病初期的小片状影像发展为大片状,由单发病变进展为多发或弥漫性病变,由一个肺野扩散到多个肺野,短期内融合成大片状阴影甚至白肺。一般很少出现胸腔积液、空洞和淋巴结肿大。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断标准　2003年10月10日卫生部下发了由中华医学会和中华中医药学会接受卫生部与国家中医药管理局的委托,组织有关专家撰写的《传染性非典型肺炎(SARS)诊疗方案》,2005年做了进一步修订。

1. 医学隔离观察者　无SARS临床表现但近2周内曾与SARS患者或SARS疑似患者接触者,列为医学隔离观察者。应接受医学隔离观察。

2. 疑似病例　对于缺乏明确流行病学依据,但具备其他SARS支持证据者,可以作为疑似病例,需进一步进行流行病学追访,并安排病原学检查以求印证。对于有流行病学依据,有临床症状,但尚无肺部X线影像学变化者,也应作为疑似病例。对此类病例,需动态复查X线胸片或胸部CT,一旦肺部病变出现,在排除其他疾病的前提下,可以作出临床诊断。

3. 临床诊断和确定诊断　对于有SARS流行病学依据、相应临床表现和肺部X线影像改变,并能排除其他疾病诊断者,可以作出SARS临床诊断。在临床诊断的基础上,若分泌物SARS-CoV RNA检测阳性,或血清(或血浆)SARS-CoV特异性抗原N蛋白检测阳性,或血清SARS-CoV抗体阳转,或抗体滴度升高≥4倍,则可作出确定诊断。

4. 重症SARS的诊断标准　具备以下三项之中的任何一项,均可以诊断为重症SARS。

(1) 呼吸困难,成人休息状态下呼吸频率≥30次/分,且伴有下列情况之一:①X线胸片显示多叶病变或病灶总面积在正位胸片上占双肺总面积的1/3以上;②病情进展,48小时内病灶面积增大超过50%且在正位胸片上占双肺总面积的1/4以上。

(2) 出现低氧血症,PaO_2/FiO_2低于300mmHg。

(3) 出现休克或多器官功能障碍综合征(MODS)。

(二)鉴别诊断　SARS轻症者和初发者临床症状无特异性,重症者早期表现极似流感,应仔细鉴别。影像学出现变化后应与各种病原体引起的社区获得性肺炎鉴别,特别是病毒性肺炎和不典型病原体如肺炎支原体、肺炎衣原体和军团菌引起的肺炎鉴别,可参考相应章节。重症SARS发病其影像学和呼吸系统表现也容易和急性间质性肺炎、肺间质纤维化、其他原因引起的ARDS等混淆,应强调流行病学资料和实验室诊断。由于SARS的高度传染性,流行季节以发热作为一个筛选手段是控制疾病暴发不

得已的方法，具体实施过程中不能孤立地看待体温问题，应及时和其他发热性疾病鉴别。同时也应该注意 SARS 疑似病例呼吸道标本或血清学标本其他病原学检测阳性时，并不能完全排除 SARS 可能，而是应该根据流行病学和临床过程综合判断。

【治疗】

虽然 SARS 的病原已经肯定，但发病机制仍不明确，目前尚缺少针对病因的治疗，临床上以对症支持治疗和针对并发症的治疗为主。应尽量避免疗效尚不明确的多种药物（如抗生素、抗病毒药、免疫调节剂、糖皮质激素等）长期、大剂量地联合应用。

（一）一般治疗与病情监测　卧床休息，注意维持水、电解质平衡，避免用力和剧烈咳嗽。密切观察病情变化（不少患者在发病后的 2～3 周内都可能处于进展期）。一般早期给予持续鼻导管吸氧（吸氧浓度一般为 1～3L/min）。根据病情需要，每天定时或持续监测脉搏容积血氧饱和度（SpO_2）。定期复查血常规、尿常规、血电解质、肝肾功能、心肌酶谱、T 淋巴细胞亚群（有条件时）和 X 线胸片等。

（二）对症治疗　发热＞38.5℃，或全身酸痛明显者，可使用解热镇痛药。高热者给予冰敷、酒精擦浴、降温毯等物理降温措施。儿童禁用水杨酸类解热镇痛药。咳嗽、咳痰者可给予镇咳、祛痰药。腹泻患者应注意补液及纠正水、电解质失衡。有心、肝、肾等器官功能损害者，应采取相应治疗。

（三）糖皮质激素的使用　应用糖皮质激素的目的在于抑制异常的免疫病理反应，减轻全身炎症反应状态，从而改善机体的一般状况，减轻肺的渗出、损伤，防止或减轻后期的肺纤维化，但糖皮质激素在急性期也有可能导致病毒复制增加，引起病情加重，因此应尽量避免早期应用。一般推荐出现以下指征之一时应用：①有严重的中毒症状，持续高热不退，经对症治疗 3 天以上最高体温仍超过 39℃；②X 线胸片显示多发或大片阴影，进展迅速，48 小时之内病灶面积增大＞50%且在正位胸片上占双肺总面积的 1/4 以上；③达到急性肺损伤或 ARDS 的诊断标准。成人推荐剂量相当于甲泼尼龙 2～4mg/(kg·d)，当临床表现改善或 X 线胸片显示肺内阴影有所吸收时，应及时减量停用。通常静脉给药 1～2 周后可改为口服泼尼松或泼尼松龙，一般不超过 4 周，不宜过大剂量或过长疗程。应同时应用制酸剂和胃黏膜保护剂，还应警惕骨缺血性改变和继发感染，包括细菌或（和）真菌感染，以及原已稳定的结核病灶的复发和扩散。

（四）抗病毒治疗　目前尚未发现针对 SARS-CoV 的特异性药物。临床回顾性分析资料显示，利巴韦林等常用抗病毒药对 SARS 无效。用于治疗 AIDS 的蛋白酶抑制剂克力芝（kaletra），即咯匹那韦（lopinavir）及利托那韦（ritonavir）的合剂，对 SARS 的疗效尚待验证。

（五）免疫治疗　胸腺素、干扰素、静脉用丙种球蛋白等非特异性免疫增强剂对 SARS 的疗效尚未肯定，不推荐常规使用。SARS 恢复期血清的临床疗效尚未被证实，对诊断明确的高危患者，可在严密观察下试用。

（六）抗菌药物的使用　抗菌药物的应用目的主要为两个，一是用于对疑似患者的试验治疗，以帮助鉴别诊断；二是用于治疗和控制继发细菌、真菌感染。鉴于 SARS 常与社区获得性肺炎（CAP）相混淆，而后者常见致病原为肺炎链球菌、肺炎支原体、肺炎衣原体、流感嗜血杆菌等，在诊断不清时可选用新喹诺酮类或β-内酰胺类联合大环内酯类药物按 CAP 试验治疗。继发感染的致病原包括革兰阴性杆菌、耐药革兰阳性球菌、真菌及结核分枝杆菌，应有针对性地选用适当的抗菌药物。

（七）心理治疗　对疑似病例，应合理安排收住条件，减少患者担心院内交叉感染的压力；对确诊病例，应加强关心与解释，引导患者加深对本病的自限性和可治愈的认识。

（八）重症 SARS 的治疗原则　尽管多数 SARS 患者的病情可以自然缓解，但大约有 30%的病例属于重症病例，其中部分可能进展至急性肺损伤或 ARDS，甚至死亡。因此对重症患者必须严密动态观察，加强监护，及时给予呼吸支持，合理使用糖皮质激素，加强营养支持和器官功能保护，注意水、电解质和酸碱平衡，预防和治疗继发感染，及时处理并发症。重症患者 PaO_2 急剧下降，面罩吸氧不能满足组织供氧时需要机械通气支持，但可能增加 SARS 病毒传播，理论上应当在负压隔离病室，并使用动力空气净化系统，呼气和吸气系统加用 N95 滤过膜，人工气道吸引采用封闭吸引系统。

相对于有创机械通气，无创正压人工通气（NIPPV）操作简单，传染的危险性减少，可以改善呼吸困难的症状，改善肺的氧合功能，有利于患者度过危险期，有可能减少有创通气的应用。应用指征为：①呼吸频率＞30 次/分；②吸氧 5L/min 条件下，SpO_2＜93%。禁忌证为：①有危及生命的情况，需要紧急气管插管；②意识障碍；③呕吐、上消化道出血；④气道分泌物多和排痰能力障碍；⑤不能配合 NIPPV 治疗；⑥血流动力学不稳定和有多器官功能损害。

在 NIPPV 无效或者不适合 NIPPV 的患者需要实施有创正压人工通气，其指征为：①使用 NIPPV 治疗不耐受，或呼吸困难无改善，氧合功能改善不满意，PaO_2＜70mmHg，并显示病情恶化趋势；②有危及生命的临床表现或多器官功能衰竭，需要紧急进行气管插管抢救。

【预防与控制】

（一）防治总则　新修订的《中华人民共和国传染病防治法》已将 SARS 列为法定乙类传染病并参照甲类传染病进行管理。要针对传染源、传播途径、易感人群三个环节，采取管理和控制传染源、预防控制医院内传播为主的综合性防治措施，努力做到"早发现、早报告、早隔离、早治疗"。

特别是在 SARS 流行的情况下，要采取措施，确保"四早"措施落实到位。强调就地隔离、就地治疗，避免远距离传播。

（二）防治措施

1. 控制传染源　SARS 的传染源主要是患者，因此在流行期间及早隔离患者是 SARS 控制的关键。SARS 的疑似患者、临床诊断患者和确诊患者均应立即住院隔离治疗，但应收治在不同区域，其中临床诊断患者、疑似患者均应住单人病房，避免交叉感染。应就地治疗，尽量避免远距离转送患者。对症状期密切接触者均应实施医学观察，一般采取家庭观察；必要时实施集中医学观察，但要注意避免交叉感染。隔离观察期为 14 天（自最后接触之日算起）。在隔离观察期满后，对无 SARS 症状和体征的隔离观察者，应及时解除隔离。如果隔离观察者发展成为 SARS，应严格按患者实施管理，并对其密切接触者进行追踪。

考虑到 SARS 可能来源于动物，因此应该加强对动物宿主的监测研究，采取措施，减少或避免动物感染或扩散 SARS-CoV 到人。同时要加强实验室安全，严格管理从事 SARS 科研、检测、试剂和疫苗生产机构的生物安全管理。

2. 切断传播途径　由于 SARS 的传播主要是通过人与人的传播，因此切断这一途径是控制 SARS 流行的关键。应选择合格的专科（传染病、肺科）医院作为定点收治医院。病房应设在严格管理的独立病区；尤其是保证病房通风条件要好，医护人员办公室与病区应相对独立，以尽量减少医护人员与 SARS 患者不必要的接触或长时间暴露于被 SARS 病原污染的环境中。

健全院内感染管理组织，制定医院内预防 SARS 的管理制度，严格消毒，落实医务人员个人防护措施，促使医务人员形成良好的个人卫生习惯，是防止发生医院内 SARS 传播的基本措施。

个人防护用品包括防护口罩、手套、防护服、护目镜或面罩、鞋套等。其中以防护口罩和手套最为重要，一般接触患者应戴由 12 层以上纱布制成的口罩，有条件的或在 SARS 感染区则应佩戴 N95 口罩。在对危重患者进行抢救、插管、口腔护理等近距离接触的情况下，医护人员还应佩戴护目镜或面罩。

3. 保护易感人群　目前正在研制的疫苗分为灭活疫苗、减毒活疫苗和亚单位疫苗三大类。2004 年 5 月，中国开始了全球首次 SARS 灭活疫苗的人体试验。虽然全球 SARS 疫苗研制取得了很大的进展，但要真正用于人群的防护，还有待时日。研究表明，正确使用干扰素对 SARS-CoV 的感染有一定的预防作用。但目前尚无特效的疫苗或药物预防方法。

参考文献

1. 中华医学会，中华中医药学会. 传染性非典型肺炎（SARS）诊疗方案. 中华医学杂志，2003，83(19)：1731-1752.

2. 翁心华，张文宏. 严重急性呼吸综合征. 上海：上海科技出版社，2003.

3. 中华人民共和国卫生部. 传染性非典型肺炎（SARS）诊疗方案（2004 版），2005.

4. Poutanen SM，Low DE，Henry B，et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. N Engl J Med，2003，348(20)：1995-2005.

5. Thomas G. Ksiazek，Dean Erdman，Cynthia Goldsmith，et al. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. N Engl J Med，2003，348(20)：1953-1966.

6. Shi Y，Wan Z，Li L，et al. Antibody responses against SARS-coronavirus and its nucleocapsid in SARS patients. J Clin Virol，2004，31(1)：66-68.

第四节　禽　流　感

卢洪洲　翁心华

禽流感（avian influenza）的全称是禽类流行感冒病毒感染。人禽流行性感冒（简称人禽流感）是由禽甲型流感病毒某些亚型中的一些毒株引起的急性呼吸道传染病。甲型禽流感病毒（H5N1 亚型）感染（简称 H5N1 型禽流感）首次于 1997 年在我国香港传染给人类，发生人 H5N1 型禽流感，造成 18 人患病，其中 6 人死亡，在世界范围内引起了广泛关注。尽管目前人禽流感只是在局部地区出现，但由于人类对禽流感病毒普遍缺乏免疫力、人类感染 H5N1 型禽流感后的高病死率（60%以上）以及可能出现的病毒变异从而导致在人间传播等，WHO 认为该疾病可能是对人类存在潜在威胁最大的疾病之一。其他亚型的禽流感包括 H7N7 与 H9N2 也可感染人类，但仅少数导致严重症状甚至死亡，多为轻症或亚临床感染。

1952 年 WHO 建立了全球流感监测与反应系统（global influenza surveillance and response system，GISRS）。目前由来自 106 个国家的 136 个国家流感中心、6 个 WHO 合作中心等组成。我国的国家流感中心成立于 1957 年，流感监测网络已覆盖了所有地市级单位，含 411 家监测网络实验室和 556 家监测哨点医院，为全国的流感防控提供技术支持。1996 年开始 WHO 即把确诊的流感信息通过流感监测网络（FluNet）实时发布。已报告发生人 H5N1 型禽流感病例的国家共 15 个，按报告先后顺序分别为：中国、越南、泰国、柬埔寨、印尼、土耳其、伊拉克、阿塞拜疆、埃及、吉布提、尼日利亚、老挝、缅甸、巴基斯坦、孟加拉国。截至 2012 年 4 月，全球共报告 602 例 H5N1 型禽流感患者，死亡 355 例。其中中国报告 42 例，死亡 28 例。

【病原】

依据禽流感病毒的外膜血凝素（HA）和神经氨酸酶（NA）蛋白抗原性的不同，目前可分为 16 个 H 亚型（H1～H16）和 9 个 N 亚型（N1～N9）。禽甲型流感病毒除感染禽外，还可感染人、猪、马、水貂和海洋哺乳动物。到目前为

止，已证实感染人的禽流感病毒亚型为H5N1、H9N2、H7N7、H7N2、H7N3等，其中H5与H7为高致病型，感染H5N1型禽流感的患者病情重，病死率高。NA是流感病毒编码的一个主要的表面抗原，属于Ⅱ型膜蛋白。NA在病毒接触宿主细胞中发挥作用。

按目前的认识，H5和H7病毒在低致病性状态时传染给了家禽，可在家禽之间传播，几个月内病毒常会发生变异，成为高致病性的病毒。这就是对该病毒始终高度重视的原因。

荷兰和美国实验室借助基因工程技术使H5N1型禽流感病毒发生突变，产生变异的病毒，后者能在哺乳动物之间包括人之间传播。

各种化学或物理方法可灭活H5N1亚型禽流感病毒，包括肥皂、去垢剂、酒精和含氯剂消毒液。裸露的病毒在直射阳光下40～48小时即可灭活，如果用紫外线直接照射，可迅速破坏其活性。H5N1亚型禽流感病毒对乙醚、氯仿、丙酮等有机溶剂均敏感。常用消毒剂容易将其灭活，如氧化剂、稀酸、卤素化合物（漂白粉和碘剂）等都能迅速破坏其活性。H5N1亚型禽流感病毒对热比较敏感，但对低温抵抗力较强，65℃加热30分钟或煮沸（100℃）2分钟以上可灭活。

【流行病学】

感染人类的H5N1型禽流感起源于禽类，这些病毒株流行于当地家禽和野生鸟类中。禽流感病毒可在活禽市场中长期生存、扩增和播散；H5N1型禽流感的传播主要与家禽及家禽制品运输有关。因此，人H5N1亚型禽流感的传染源主要为患H5N1型禽流感或携带H5N1型禽流感病毒的鸡、鸭、鹅等禽类。野禽在H5N1型禽流感的自然传播中扮演了重要角色。该病经呼吸道传播，也可通过密切接触家禽分泌物和排泄物而感染、接触病毒污染的物品和水或直接接触病毒毒株也可被感染。一般认为，人类对H5N1型禽流感病毒并不易感。尽管任何年龄均可被感染，但在已发现的H5N1型禽流感病例中，90%患者年龄在40岁左右或以下，总病死率为60%以上，10～19岁患者的病死率最高，而50岁以上患者的病死率最低。该病患者全年可见，但冬春季节感染者例数明显增加。发病前1周有与患病或死亡家禽接触史者均为高危人群。

【临床表现】

（一）潜伏期 人类接触H5N1型禽流感后，潜伏期常在7天内，多数患者的潜伏期为2～5天。

（二）临床症状 目前，H5N1型禽流感患者的典型临床表现为暴发性重症病毒性肺炎，且常迅速发展为急性呼吸窘迫综合征。患者发病到出现临床表现的时间中位数为4天，死亡的时间中位数为9～10天。

患者呈急性起病，早期表现类似普通型流感。主要为发热，体温大多持续在39℃以上，可伴有流涕、鼻塞、咳嗽、咽痛、头痛、肌肉酸痛和全身不适。部分患者可有恶心、腹痛、腹泻、稀水样便等消化道症状。重症患者可出现高热不退，病情发展迅速，几乎所有患者都有临床表现明显的肺炎，可出现急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征（ARDS）、肺出血、胸腔积液、全血细胞减少、多脏器功能衰竭、休克及瑞氏（Reye）综合征等多种并发症。可继发细菌感染，发生败血症。

H5N1型禽流感患者的非特异性临床表现常导致误诊。应仔细追问流行病学史、特别是有病情进展迅速的肺炎时，应考虑H5N1禽流感病毒感染可能。重症患者可有肺部实变体征等。

（三）胸部影像学检查 H5N1型禽流感患者可出现肺部浸润。胸部影像学检查可表现为肺内片状影。重症患者肺内病变进展迅速，呈大片状毛玻璃样影及肺实变影像，病变后期为双肺弥漫性实变影，可合并胸腔积液。

【实验室检查】

（一）外周血检测 白细胞总数一般不高或降低。重症患者多有白细胞总数及淋巴细胞减少，并有轻到中等度的血小板降低和转氨酶升高。淋巴细胞减少和乳酸脱氢酶的升高常提示预后不良。其他异常表现有肌酸磷酸激酶的升高、低白蛋白血症和D-二聚体的升高，后者提示弥散性血管内凝血。

（二）病毒抗原及基因检测 取患者呼吸道标本采用免疫荧光法（或酶联免疫法）检测甲型流感病毒核蛋白抗原（NP）或基质蛋白（M1）、禽流感病毒H亚型抗原。还可用实时反转录酶聚合酶链反应法检测特异性H5抗原基因。能在4～6小时内提供结果。单次呼吸道标本检测结果阴性，并不能排除H5N1亚型流感病毒。应重复收集多种类型的标本进行检测，包括咽喉标本和鼻拭子标本。

（三）病毒分离 从患者呼吸道标本中分离H5N1亚型流感病毒。

（四）血清学检查 发病初期和恢复期双份血清禽流感病毒亚型毒株抗H5抗体滴度4倍或以上升高，或单次抗体滴度在1∶80以上，有助于回顾性诊断和用于流行病学调查。血清转换常在患者感染后的2～3周出现。

【诊断与鉴别诊断】

根据流行病学接触史、临床表现及实验室检查结果，可做出人H5N1亚型禽流感的诊断。

（一）流行病学接触史 特别应注意下列几点：①发病前1周内曾到过疫点；②有病死禽接触史；③与被感染的禽或其分泌物、排泄物等有密切接触；④与H5N1亚型禽流感患者有密切接触史；⑤实验室从事有关H5N1型禽流感病毒研究。

（二）诊断标准

1. 医学观察病例 有流行病学接触史，1周内出现流

感样临床表现者。对于被诊断为医学观察病例者，医疗机构应当及时报告当地疾病预防控制机构，并对其进行7天医学观察。

2. 疑似病例　有流行病学接触史和临床表现，呼吸道分泌物或相关组织标本甲型流感病毒M1或NP抗原检测阳性或编码它们的核酸检测阳性者。

3. 临床诊断病例　被诊断为疑似病例，但无法进一步取得临床检验标本或实验室检查证据，而与其有共同接触史的人被诊断为确诊病例，并能够排除其他诊断者。

4. 确诊病例　有流行病学接触史和临床表现，从患者呼吸道分泌物标本或相关组织标本中分离出H5N1亚型禽流感病毒，或采用其他方法检测H5N1亚型特异抗原或核酸阳性，或发病初期和恢复期双份血清禽流感病毒抗体滴度4倍或以上升高者。

我国已经实行"非典型肺炎"直报监测系统。临床上该病应注意与其他亚型病毒引起的流感、普通感冒、细菌性肺炎、传染性非典型肺炎(SARS)、传染性单核细胞增多症、巨细胞病毒感染、衣原体肺炎、支原体肺炎、军团菌病、肺炎型流行性出血热等疾病进行鉴别诊断。鉴别诊断主要依靠病原学检查。

【预后】

人感染H5N1亚型流感病毒者预后较差，据目前医学资料报告，病死率超过60%。影响预后的因素还包括年龄、有无基础性疾病及并发症以及就医、抗病毒治疗等及时与否。

【治疗】

WHO的临床治疗指南简介如下。

(一) 抗病毒治疗　目前对抗病毒药物的易感性随H5N1型禽流感流行株不同而异。

抗病毒药物如奥司他韦对于高危患者早期使用可改善生存期，因此对部分患者采用奥司他韦经验性治疗是合理的，无须等到实验室检查结果出来后再用药。病程1～3天早期使用标准剂量奥司他韦治疗(成人:75mg，一日2次，疗程为5天)，如临床表现仍进行性加重，建议奥司他韦加量(如成人:150mg，一日2次)和延长疗程至10天。奥司他韦与金刚烷胺在人体内无药物间相互作用，在对金刚烷胺敏感的H5N1亚型毒株感染地区，尤其是重症患者，可以联合奥司他韦治疗。

扎那米韦(zanamivir)，美国FDA于1999年8月批准其用于治疗A型和B型流感。本品通过抑制流感病毒的神经氨酸酶，从而改变了流感病毒在感染细胞内的聚集和释放。本品可用于成年和12岁以上的青少年患者，每日2次，间隔12小时，每次10mg(分2次吸入)，疗程位5天。帕拉米韦(peramivir)，是一个新颖的环戊烷类抗流感病毒药物，是继扎那米韦和奥司他韦研发成功后的又一新型流感病毒NA抑制剂。国外研究显示该药物能有效抑制各种流感病毒株的复制和传播过程，具有耐受性好、毒性小等优点。

(二) 其他治疗　在处理H5N1型禽流感患者时，支持疗法包括纠正低氧血症接受呼吸机辅助通气，及时施行气管插管或适时气管切开和治疗并发症仍是关键。糖皮质激素因疗效不佳，在治疗中不作为常规使用，且长疗程或高剂量的糖皮质激素可引起严重的并发症，包括机会性感染。而其他免疫调节治疗的价值仍在探索中。

【预防】

1. 流感的预防是各国面临的公共卫生问题，WHO相关专门机构明确规定各国共享流感病毒、疫苗和其他利益。2011年5月24日第64届世界卫生大会决议明确该机构的任务，建立电子化互联网追踪系统。

2. 加强禽类疾病的监测。动物防疫部门一旦发现疑似禽流感疫情，应立即通报当地疾病预防控制机构，指导职业暴露人员做好防护工作。尽可能减少人，特别是少年儿童与禽、鸟类不必要的接触，尤其是病、死禽类。因职业关系必须接触者，工作期间应戴口罩、穿工作服。

3. 加强对密切接触禽类人员的监测。与家禽或人禽流感患者有密切接触史者，一旦出现流感样症状，应立即进行流行病学调查，采集患者标本并送至指定实验室检测，以进一步明确病原，同时应采取相应的防治措施。

4. 严格规范收治人禽流感患者医疗单位的院内感染控制措施。接触人禽流感患者应戴口罩、戴手套、戴防护镜、穿隔离衣，接触后应洗手。

5. 加强检测标本和实验室禽流感病毒毒株的管理，严格执行操作规范，防止实验室的感染及传播。

6. 抗病毒药物的预防。有条件者可在发病48小时以内口服神经氨酸酶抑制剂奥司他韦预防及隔离患者，可阻止或延缓该病的大面积暴发流行。

7. 疫苗的预防。已研制出灭活的H5疫苗，在动物模型中有效，但在人类，因H5N1病毒基因与抗原特性均易变异，且能诱导其他免疫反应，对人的保护作用尚不清楚。各种疫苗包括保守性抗原疫苗、载体H5疫苗和其他佐剂正在研究中。

参考文献

1. 卢洪洲，张志勇. 流行性感冒. 上海：复旦大学出版社，2010.

2. Jon Cohen. WHO Group: H5N1 Papers Should Be Published in Full. Science，2012，335(6071)：899-900.

3. Shindo N，Briand S. Influenza at the beganning of the 21st century. Bull World Health Organ，2012，90(4)：247-247A.

第五节　其他呼吸道病毒性疾病

黄玉仙

病毒性呼吸道疾病是一组急性、自限性常见病，可发生

于各年龄组。成人每年可发生 1～3 次、儿童每年可出现 2～7 次呼吸道疾病，其中约半数由病毒引起，儿童以下呼吸道感染为主，而成人则以上呼吸道病变为主。呼吸道病毒性疾病的临床表现呈多样化，轻者如普通感冒和上呼吸道感染，重者可呈细支气管炎和肺炎，甚至可导致死亡。目前尚缺乏有效的防治措施。

【病原与流行病学】

（一）鼻病毒（*Rhinoviruses*）　鼻病毒是小 RNA 病毒科鼻病毒属，为无包膜的单正链 RNA 病毒，直径为 15～30nm，耐乙醚而不耐酸，在干燥环境中能存活 3 日，有 120 多个血清型，是人类感染病毒中血清型最多的病毒。鼻病毒在双倍体细胞 33℃旋转下培养条件最佳，在－70℃时能长期生存，在 4℃条件下也能生存数周，而加热至 50℃数分钟后即能被灭活。鼻病毒是人类普通感冒的主要病因，占成人感冒的 15%～20%；儿童发病率比成人高，在鼻病毒感染阳性患儿中以 3 岁以下婴幼儿多见，可达 18.22%。鼻病毒的感染具有自限性，但是有时会引起诸如哮喘、充血性心衰、支气管扩张、包囊纤维化等严重并发症，与学龄前儿童及成人哮喘诱发和（或）加重有关，几乎 50%的患儿合并喘息。该病毒多与其他呼吸道病毒合并感染，如呼吸道合胞病毒、腺病毒、副流感病毒、冠状病毒以及肠道病毒等。本病全年均可发生，尤以春秋季为多，但每年的流行随着地区的气候变化而变化。由于鼻病毒的抗原性不断变异，新型不断发生，故易重复感染，不同型别的毒株可同时在人群中流行。感染途径系通过人与人接触，或与物品接触后，经鼻黏膜或眼结膜感染。

（二）冠状病毒（*Coronavirus*）　冠状病毒系从感冒患者中分离，于 1968 年被正式命名的病毒，它属冠状病毒科冠状病毒属，为有包膜的单正链 RNA 病毒，其包膜上有排列间隔较宽的突起，使整个病毒颗粒外形似日冕或冠状。该病毒对乙醚和酸均敏感，直径为 80～150nm，在细胞质内增生，通过胞质网出芽而成熟。人冠状病毒（主要是 B814、229E、OC43 株）是引起感冒的主要病原体之一，在冬、春季上呼吸道感染流行时，该病毒感染平均占 10%～24%，每 2～3 年会出现较大流行，229E 株主要引起鼻症状，OC43 株可引起喉痛和咳嗽。2009—2010 年上海地区急性呼吸道感染病原体分析显示冠状病毒感染率仅为 0.59%，3 岁以下婴幼儿感染率达 4.9%。但在 2002 年冬季至 2003 年春季，新的亚型造成感染，该型与已知冠状病毒的核苷酸同源性为 50%～60%，在多个国家和地区暴发流行了严重急性呼吸综合征（severe acute respiratory syndrome，SARS），该病传染性极强，以肺炎及急性呼吸窘迫综合征（ARDS）为主要表现，病死率达 5%，平均为 10%，给全球带来了极大的灾难（详见本章第三节“严重急性呼吸综合征”）。本组病毒很难培养，首次培养需在人胚器官中进行。病原学诊断目前主要依靠血清学方法（ELISA 法或间接免疫荧光试验）检测患者血清中特异性 IgG 抗体，一般需双份血清 4 倍滴度升高；早期诊断可采用 PCR 检测病毒核酸等方法。

（三）流行性感冒病毒　见本章第二节“流行性感冒”。

（四）副流感病毒（*Parainfluenza virus*）　本病毒于 1953 年从日本仙台一名死于肺炎的患儿肺组织液中首次分离出，当时命名为仙台病毒，该病毒有别于流感病毒，被命名为副流感病毒。本组病毒属副黏病毒科副黏病毒属，系有包膜的单负链 RNA 病毒，直径为 150～300nm，目前已有 1、2、3、4 四个血清型，4 型又可分为 A、B 两个亚型，在原代猴肾细胞或原代人胚肾细胞培养中可分离到本病毒。副流感病毒表面有血凝素、神经氨酸酶及融合蛋白，使病毒易于附着和穿透上皮黏膜细胞而致病，其病毒抗原稳定，不易发生变异。副流感病毒是主要引起婴幼儿和儿童上呼吸道感染和严重的下呼吸道感染的重要病原。上海市儿童血清学调查发现 4 岁儿童对副流感 1、2、3、4B 型抗体阳性率已达 85%～90%，至 5 岁时高达 90%～100%。儿童副流感病毒感染率仅次于合胞病毒和腺病毒。不同血清型的副流感病毒其流行病学、临床表现均不同，Ⅰ、Ⅱ型易发病年龄在 2～6 岁，夏秋季发病较明显，并有隔年 1 次的流行趋势，易引起普通感冒和喉气管支气管炎。Ⅲ型多见于 1 岁以内婴儿，以冬末、初春流行为主，引起毛细支气管炎和肺炎。Ⅳ型病毒因培养困难，目前临床和流行特点尚不够明确。成人中通常引起轻型的上呼吸道感染。由于该病毒仅侵犯呼吸道的表层组织，在上皮细胞中增生，所致的免疫反应不持久，故易反复感染。发病 1 周内均能分离到病毒，也可应用：免疫荧光法（IFT）、酶标法（ELISA）及放射免疫法（RIA）等测得早期抗原，阳性率为 75%～95%，反转录-聚合酶链反应检测咽拭子或肺泡灌洗液中病毒核酸是目前主要的快速检测方法。由于存在交叉反应（4 型与腮腺炎病毒）及重复感染，故抗体检测都不采用。

（五）腺病毒（*Adenovirus*）　腺病毒系 1953 年用人增生体细胞培养分离而得，为无包膜、核内复制的双链 DNA 病毒，属腺病毒科乳腺病毒属，直径为 70～90nm，呈 20 面体对称，－20℃低温下较稳定。在诸多的呼吸道病原体中，腺病毒的感染在我国比较普遍，并且是引起儿童呼吸道感染的重要病原。2009 年春季在北京地区急性呼吸道感染 492 例患儿中，腺病毒检出率为 10.8%，在所有检出病毒中阳性率最高，表明腺病毒仍然是儿童呼吸道感染的重要病原。在人类已分离出 51 个血清型，临床上可表现为各类型疾病，如急性上呼吸道感染、肺炎、膀胱炎、脑炎、角膜炎、腹泻等，其中腺病毒肺炎是婴幼儿肺炎中最严重的类型之一。本组病毒有较强的传染性，可通过粪-口传播，也可经飞沫、家具、污染游泳池水或移植的脏器传播，故腺病毒感染的患者必须被相对隔离。可从患者呼吸道分泌物标本、眼拭、咽拭或粪便中分离到病毒，阳性率可达 60%～65%；也可采用 IFT、RIA 或 ELISA 等方法测定病毒抗原作出快速诊断。在感染后 7 日，患者血清中即可出现中和抗体、血凝抑

制抗体和补体结合抗体，故用血清学方法测定抗体可明确诊断。

（六）呼吸道合胞病毒（*Respiratory syncytial virus*） 呼吸道合胞病毒系 Morris 于 1955 年首先在实验室中从患上呼吸道感染的黑猩猩的鼻分泌物中分离而得，是有包膜的单负链 RNA 病毒，直径为 120～200nm，属副黏病毒科的肺病毒属，有 A、B 2 个血清型。本病毒极不稳定，在室温下 2 日内或 4℃冰箱内 4～6 日效价即下降 100 倍。该病毒在世界各地可引起暴发流行，流行期间 1 岁内儿童 50% 被感染，是婴幼儿毛细支气管炎和支气管肺炎的主要病原体。对 2009 年 1 月到 2010 年 3 月 519 份上海市儿童下呼吸道感染住院患者肺部吸取物，采用多重 PCR 技术进行 12 种常见呼吸道病毒的检测，结果在 591 例标本中病毒阳性率是 58%。其中呼吸道感染患儿中呼吸道合胞病毒 B 占首位，为 37.5%，12 月龄以下儿童占 87.6%；在肺炎中所占比例是 33.9%，在支气管肺炎中所占的比例是 35.3%。提示呼吸道合胞病毒感染在婴幼儿下呼吸道感染中占有重要地位。儿童和成年人再次感染本病毒后，可引起轻度的上呼吸道疾病。一年四季均有发病，但以秋冬季为多见。呼吸道局部存在 IgA 抗体，可防止感染，但一般幼儿呼吸道局部缺乏 IgA 抗体，感染早期 IgA 有部分升高而到晚期则逐步下降，故易引起重复感染。成人感染后表现为轻度上呼吸道疾病，但也能引起老年人肺炎等严重疾病。本病毒通过人与人之间直接接触或经飞沫传播，起病 3～5 日内可分离到病毒，一般采用人类细胞、双倍体细胞或原代猴肾细胞等培养进行病毒分离，ELISA 和 IFT 方法可检测呼吸道分泌物中病毒抗原。在婴儿中，病毒培养的敏感度可达 75%，病毒抗原检测的敏感度达 80%。而对成人来说，病毒培养的敏感度仅达 30%左右。在免疫力低下的成人中，鼻分泌物中病毒抗原检测的敏感度仅为 15%，而气管肺泡灌洗液中敏感度可高达 90%。反转录-聚合酶链反应检测病毒核酸是目前常用的检测方法，具有快速、特异性强、敏感度高的优点。

11

（七）人偏肺病毒（*Human metapneumovirus*，hMPV） 人偏肺病毒系荷兰学者 Van 等在 2001 年首先从急性呼吸道感染患儿标本中分离发现的，是有包膜的单负链 RNA 病毒，属副黏液病毒科的偏肺病毒属。hMPV 颗粒呈多形性，其中球状平均直径 209nm，包膜上有突起，病毒具有融合基因蛋白、核蛋白和粘连蛋白，其中基因蛋白具有抗原决定簇。迄今欧洲、北美、大洋洲分离的 hMPV 共计 43 株，分属 A、B 两个基因型及 4 个基因亚型包括 A1、A2、B1 及 B2，据各国的菌株分离情况统计，A 型感染占优势，约为 69%。人群对两种基因型无交叉免疫力。临床表现与 RSV 感染类似，可表现为上呼吸道感染或严重的毛细支气管炎和肺炎，并在诱发哮喘、COPD 急性加重中起重要作用。疾病的轻重与基因型无关但与病毒的载量相关。流行季节为每年 10 月到次年 5 月。儿童、老年人、免疫缺陷患者为高危人群。国外报告 hMPV 感染率为 3%～10%，但中国北京地区 6 岁以下儿童急性呼吸道 hMPV 感染占其他病毒检出阴性标本的 30%。hMPV 细胞培养较困难，敏感细胞少，难以在常用的组织培养物中生长，目前主要靠 RT-PCR 技术作为主要的检测手段。

（八）人博卡病毒（*Human bocavirus*，HBoV） 系 2005 年瑞典科学家 Allander 等对呼吸道感染患儿鼻咽分泌物进行大规模检测时，在常见呼吸道病毒检测阴性的患儿鼻咽分泌物中发现的一种新病毒，属细小病毒科（parvoviridae），细小病毒亚科，博卡病毒属。病毒为无包膜单链 DNA 病毒，呈二十面体的小颗粒，直径为 20～26nm。分化的人气道上皮细胞可用于病毒的体外培养。在血清及粪便中也可检测到病毒的核酸。人博卡病毒感染呈全球分布，四季均可流行。年龄<2 岁为感染高峰，但 6 个月以下的婴儿感染率比较低，人博卡病毒合并感染率较高，在 40%～75%之间，合并感染的病毒主要为呼吸道合胞病毒，但与混合感染比较，仅感染博卡病毒的患者具有更高的病毒载量，表明人博卡病毒确实具有致病性。临床上可表现为喘息性支气管炎、细支气管炎、肺炎，部分患儿可同时伴有腹泻。国内资料表明人博卡病毒在婴幼儿呼吸道感染患者中仅占 0.2%～0.4%，远低于国外的 3.1%～17.2%的感染率。

（九）肠道病毒（*Enterovirus*） 肠道病毒属小 RNA 病毒科的肠道病毒属，无包膜、耐乙醚、直径为 20～30nm 的单正链 RNA 病毒，本组病毒包括脊髓灰质炎病毒（3 个型）、柯萨奇病毒（A 组 23 个型、B 组 6 个型）与埃可病毒（31 个型）共计 63 个型，其中主要的病毒是柯萨奇 A2、B3 与埃可 11、9、20 等型。本属病毒是引起夏季上呼吸道感染的重要病原体。此外，肠道病毒 68～71 型中 68 型，也能引起呼吸道疾病。

（十）其他病毒 如呼肠病毒 1～3 型、单纯疱疹病毒 1 型和 EB 病毒能引起上呼吸道感染、咽炎；麻疹、风疹和水痘在出疹前均有上呼吸道感染症状；腮腺炎病毒感染在产生典型临床表现前也有上感症状。

【临床表现】

病毒性呼吸道疾病大致可分为 7 个临床类型，但各型间无明显界限，可以互相转化，有时难以区分。

（一）上呼吸道感染 主要病原体是鼻病毒，其他尚有副流感病毒、腺病毒、埃可、柯萨奇以及呼吸道合胞病毒等，成人以鼻病毒为主，儿童则以副流感病毒和呼吸道合胞病毒为主。潜伏期较短，起病急骤，常以咽部粗糙感、干燥或咽痛为早期症状，继之有喷嚏、鼻塞、流涕等。如病变向下发展，累及喉部、气管和支气管等，则可出现声音嘶哑、咳嗽、胸痛等症状。体温往往不超过 39℃，约 3～4 日后热退。此外，常有全身酸痛、乏力、头痛、胃纳不佳、腹胀、便秘等症状。部分患者可伴发单纯疱疹。

（二）咽-结膜热 主要由腺病毒3型和7型引起，也可由埃可、柯萨奇等病毒引起，多见于夏季，临床上可有发热、头痛、乏力等全身症状，以咽炎和结膜炎为其特征，多见于儿童。腺病毒8型为主的流行性角结膜炎，夏季多见，未经消毒处理的游泳池常为感染场所。临床上以角膜炎和结膜炎为主要表现，而无发热、感冒、咽炎等症状。

（三）疱疹性咽峡炎 系由柯萨奇A组1～6、8、10和22型病毒所引起，多见于儿童。临床上以咽部、口腔和牙龈黏膜上出现疱疹或溃疡为特征，咽炎、发热、头痛等症状较轻。

（四）流行性胸痛 柯萨奇B组1～6型病毒为主要病因，但A组与埃可病毒也可引起，潜伏期为2～5日，主要表现为发热和阵发性胸痛，本病有自限性。

（五）急性阻塞性喉-气管-支气管炎 主要由副流感、呼吸道合胞病毒等引起，亦可由腺病毒、人博卡病毒、柯萨奇A组、B组病毒和埃可11型等病毒所致。副流感Ⅰ型病毒感染在儿童中可引起痉挛性咳嗽，有大量分泌物，可造成不同程度的呼吸道梗塞、哮喘和呼吸困难。呼吸道合胞病毒感染在幼儿中常表现为发热、咳嗽、气促、发绀和呼吸困难，患儿鼻翼扇动，吸气时肋间凹陷、呼气延长，患儿极度不安，呈缺氧和呼吸衰竭状，需及时进行抢救，病死率在1%～5%之间。

（六）毛细支气管炎 主要由呼吸道合胞病毒、人偏肺病毒、副流感3型、腺病毒、流感病毒及68型肠道病毒引起。病儿先有上呼吸道感染症状，发热可达38～40℃，咳嗽、气促、呼吸困难，病情加重。体检时背部可闻细湿音。

（七）肺炎 可由多种病毒，如流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、人偏肺病毒、腺病毒、人博卡病毒、麻疹病毒以及某些肠道病毒等引起，近年来由于广泛应用免疫抑制剂，巨细胞病毒（CMV）所致的严重肺炎有所增加，本病多见于婴幼儿及器官移植后患者。临床表现一般较轻，起病缓慢，有头痛、发热、干咳、乏力等症状，体征往往不明显，白细胞计数正常或稍增。X线检查肺部有斑点状、片状或均匀的阴影。病程一般1～2周，腺病毒肺炎以3、7型所致者较为常见，重症及死亡病例多为3型腺病毒所致，7型腺病毒者相对较少。但也有报道由1、7a、11、21型腺病毒引起者，本病我国北方的发病率较高，病情重，预后差。流感病毒和麻疹病毒所引起的肺炎有时可并发细菌性肺炎，病情严重，以金黄色葡萄球菌为多见。

【诊断与鉴别诊断】

呼吸道病毒性疾病的诊断主要依靠临床表现、X线检查和血白细胞计数，以及对抗菌药物的治疗反应等，病原诊断可应用免疫荧光法、酶联免疫吸附等病毒抗原检测法或病毒的细胞培养，但目前多重PCR检测技术已用于呼吸道常见病毒体的快速、早期的检测。

本组疾病需与细菌性呼吸道疾病，如链球菌咽峡炎、化脓性鼻窦炎、细菌性肺炎等鉴别。细菌性感染往往起病较急，发热较高，常有脓性分泌物，血白细胞总数和中性粒细胞明显增高，抗菌药物治疗的疗效较好。此外，本组疾病尚需与流感伤寒型钩体病和传染性单核细胞增多症鉴别。前者起病急，全身淋巴结和脾脏肿大，腓肠肌压痛，血白细胞总数和中性粒细胞明显升高，对青霉素治疗有效；后者可有全身淋巴结和肝、脾大，血象显示较多的异常淋巴细胞，嗜异性凝集反应阳性。

【预防与治疗】

（一）疫苗接种 如流感，在流行季节到来之前，接种三价纯化疫苗，保护率可达70%～90%。

（二）被动免疫 在流行季节注射特异性免疫球蛋白，可保护高危人群。如在呼吸道合胞病毒流行季节，高危婴幼儿注射特异性免疫球蛋白后，保护率达65%～85%。

（三）抗病毒 针对可能的病原，选用相应的抗病毒药物，可减轻病情，缩短病程。

（四）对症处理 对发热、畏寒、头痛、咳嗽、全身酸痛者，可予以退热镇痛类药物对症治疗，亦可采用相应的中成药，如感冒冲剂、感冒清等治疗。一般情况下无须应用抗生素，但婴幼儿患者、年老伴有慢性疾病者或有继发细菌感染时，则可考虑选用适当的抗菌药物治疗。

参考文献

1. 周志刚，陈炫炜，朱美华等. 广州地区急性呼吸道感染患者的病毒检出情况. 中山大学学报（医学科学版），2011，32（5）：669-673.

2. 何静，龚燕，张万菊等. 2009—2010年上海地区急性呼吸道感染病毒病原谱分析. 微生物与感染，2011，6（2）：90-96.

3. 刘春艳，肖艳，张辉等. 儿童急性呼吸道感染病毒感染特点分析. 中国实用儿科杂志，2010，25（8）：631-633.

4. 余云芳，张谨，余枫华. 多重PCR技术在呼吸道暴发疫情中的应用. 中国卫生检验杂志，2010，（20）9：2283-2285.

5. 赵百慧，沈佳仁，高烨等. 2009—2010年上海市儿童呼吸道病毒病原谱的建立和分析. 卫生研究，2011，40（5）：635-637.

6. Zhang G，Hu Y，Wang H，et al. High Incidence of Multiple Viral Infections Identified in Upper Respiratory Tract Infected Children under Three Years of Age in Shanghai，China. PLoS One，2012，7（9）：e44568.

7. Lee Goldman，Andrew I. Schafer. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia：Saunders，2011.

8. Pavia，AT. Viral Infections of the Lower Respiratory Tract：Old Viruses，New Viruses，and the Role of Diagnosis. Clin infect Dis，2011，52（4）：s284-289.

第六节 麻 疹

王晓红 刘湘云

麻疹（measles，rubeola）是由麻疹病毒引起的具有高度

传染性的急性呼吸系统传染病，临床主要特征为皮肤出现弥漫性红色斑丘疹、口腔麻疹黏膜斑、发热、咳嗽、鼻咽炎及眼结膜炎等。在疫苗前时代，该病在儿童中广为流行。1954年Enders等成功分离麻疹病毒，20世纪60年代初开始全球推广应用麻疹疫苗，发病率明显下降。

【病原】

麻疹病毒属副黏病毒(*Paramyxo-viridae*)科中的麻疹病毒属(*Morbillivirus*)，与其他副黏液病毒不同点为不含神经氨酸酶，电镜下呈多形球体，直径100～250nm。病毒中心为单股RNA，螺旋排列的蛋白质则组成衣壳体，包膜表面有2种类型小的突起，其中含有血凝素(H)和融合蛋白(F)。单股RNA的分子量为4.5kDa。已获得全基因组序列，据此可鉴别野病毒株和疫苗株。麻疹病毒至少编码8种结构蛋白，分别为F、C、H、L、M、N、P和V，其中核蛋白(N)、磷酸聚合酶蛋白(P)和大蛋白(L)结合于RNA，蛋白C和V参与病毒转录和复制，M(基质蛋白)蛋白及糖蛋白H和F为与病毒包膜相关的蛋白，H蛋白参与病毒吸附宿主细胞，而F有助于病毒在细胞间扩散。H和F蛋白可引起人体产生抗体。灵长类组织内广泛分布的补体调节蛋白CD46为麻疹病毒受体，在上皮细胞可能还存在其他受体。麻疹病毒存在基因和抗原变异，H和N的基因序列最易发生变异。麻疹病毒在人胚和猴细胞中较易培养，接种5～10日后可产生病变。

麻疹病毒非常不稳定，对酸、蛋白酶和紫外线敏感，加热56℃ 15～20分钟即可灭活，冰冻干燥可保存20年。在-70℃病毒活力可保存5年以上，在空气飞沫中保持传染性达数小时，尤其在相对湿度较低的环境下。

【流行病学】

(一)传染源　麻疹传染性极强，人类为唯一自然宿主，密切接触麻疹患者后90%以上易感者可被感染。急性期患者为本病最重要的传染源。一般认为无症状感染者及麻疹病毒携带者数量少，但近年也曾从这些人中分离到麻疹病毒，传染性虽低但不容忽视。

(二)传播途径和方式　麻疹主要通过呼吸道分泌物飞沫传播，从潜伏期末到出疹期初，患者口、鼻、咽及眼部黏膜分泌物中含大量病毒，在咳嗽、打喷嚏时，麻疹病毒可借飞沫小滴散布到周围空气中，经易感者鼻咽部或眼结膜侵入体内。密切接触患者也可经污染病毒的手传播。本病传染期为出疹前5日至出疹后5日的10天中。潜伏期末到出疹后1～2日传染性最强，患者若并发肺炎，传染性可延长至出疹后10日。经衣服、用具等间接传染者较少。

(三)易感者　凡未患过麻疹或未接受过麻疹疫苗者，或接种过疫苗而抗体已下降至低水平者均为易感者。初生儿可经胎盘获得被动免疫抗体，该被动免疫力可维持4～6个月，以后逐渐下降，大多至9月龄时抗体已测不出，但近年报道母亲通过麻疹疫苗接种所获得的免疫力维持时间较短。在普种疫苗之前，我国麻疹发病年龄以6个月至4、5岁为高；广泛接种疫苗后，发病年龄有所延后。

(四)流行情况　麻疹一般呈地区性流行，世界各地均可见。在疫苗应用前，当易感者累积至40%人口以上时，人群集中的大城市可发生大流行，约每隔2～3年流行一次，而在人口分散且交通不便的农村、边区、山区则流行间隔较长。麻疹的传染性很强，同一家庭或托幼机构、学校中与患者密切接触的易感者几乎90%以上可被感染。一年四季均可发病，以冬、春为高。男女发病率无差别，病后一般可获对本病的持久免疫力，很少第二次患病。

全球普遍推广麻疹疫苗后发病率大幅度下降。一些发达国家麻疹已获得控制，美国1963年起普种疫苗，至1982年发病率已降至0.7/10万，近十余年发病率均低于1/100万。我国在1949年前发病率约5000/10万，1965年普种疫苗后，1988年降至8.9/10万，2000—2009年为6.8/10万，2010年更是降至2.85/10万。目前病死率0.02/100万～0.13/100万。不少发展中国家的麻疹仍呈现地方性流行。

我国普种疫苗前发病者98%为10岁以下儿童，其中80%为4岁以下者。近十年来，麻疹发病率以1岁以下者最高，以下依次为1～6岁组、7～14岁组、≥15岁组；尽管十年中总发病数下降，但是婴儿病例数却从2000年的5184例增至2009年的16 969例，同一时期的青年人发病也在增多，≥15岁者从10 506例增加至15 638例。

【发病机制与病理】

麻疹病毒首先侵入呼吸道黏膜上皮细胞层，在呼吸道上皮组织及邻近的淋巴结内增殖，由巨噬细胞、T淋巴细胞或单核细胞携带，病毒经初次病毒血症抵达全身网状内皮组织，并在其内繁殖，在前驱期始发生第二次病毒血症，此时出现发热，病毒随血流扩散到全身各脏器组织及皮肤黏膜。前驱期后3～5日，临床表现最明显，进入出疹期。在感染过程中，除了病毒直接侵犯宿主细胞引起病变外，机体尚发生一系列免疫反应。病毒入侵并刺激T淋巴细胞，使之大量分化繁殖，成为致敏淋巴细胞，后者再遭遇病毒抗原接触时，乃释放淋巴细胞活性因子，引起病变处单核细胞浸润、炎症反应及组织坏死。受病毒致敏的淋巴细胞有致胚胎细胞样变(blastogenic)并产生细胞毒作用，使该细胞发生毒性变，细胞增大并融合而形成多核巨细胞。有认为麻疹的病程是全身迟发型超敏性细胞免疫反应。感染后13～17日病毒血症渐止，病程进入恢复期。皮疹出现时IgM抗体开始上升，一周后IgG抗体出现并持续终生。

正常人患麻疹后可获得终身免疫力。病程第4～10日即可出现血凝抑制、补体结合和中和抗体等，抗体效价逐渐升高，至4～6周达高峰。补体结合抗体消失较快，血凝抑制抗体和中和抗体一年后下降至1∶4，有人报告自然感染

后如未再接触麻疹病毒，则抗体滴度在15年后可下降到1∶16，大多终身可保持低水平。IgM出现早而最多存在6周，血中IgG可持续较久，呼吸道分泌物中可测出sIgA。麻疹抗体水平长久维持的机制尚不清晰，认为可能与麻疹病毒感染后在体内长期隐匿或反复暴露麻疹病毒导致抗原持续刺激所致。可再次感染麻疹病毒但多无症状，血中可检测到抗体滴度上升。

在无丙种球蛋白血症患者中并未发现反复感染麻疹，提示细胞免疫在防止麻疹反复感染中起一定作用。曾患过麻疹者的外周血淋巴细胞于接触麻疹抗原后可被激活，产生麻疹特异性细胞毒性T淋巴细胞。在麻疹感染过程中，CD8和CD4细胞均被激活，两者可能在病毒的清除及皮疹的发生中起作用，有细胞免疫缺陷或低下者（如白血病、肿瘤患者，应用免疫抑制剂及先天免疫缺陷者等），机体不能有效清除病毒，易患重症迁延型麻疹，且常无皮疹，易发生致死性的巨细胞肺炎（Hecht肺炎），即使注射大量被动免疫抗体也无用。麻疹恢复期时细胞免疫出现抑制，抑制性细胞因子水平上升如IL-4，可出现对结核菌素反应抑制现象，可导致原有结核病灶恶化，也可使湿疹、哮喘症、肾病综合征患者的症状得到暂时缓解。

麻疹的特征性病理变化是多个细胞融合形成多核巨细胞，称为Warthin-Finkeldey巨细胞，其大小不一（15～100μm），内含数十至百余个核，核内外均有嗜酸性包涵体，尤以胞质内为多，电镜下发现包涵体内有病毒。此种巨细胞广泛存在于全身网状内皮组织内。另一种相似的巨细胞，主要存在于呼吸道，称上皮巨细胞，核内外也有嗜酸性包涵体，常可从上皮表面脱落，可在呼吸道分泌物中找到。鼻咽喉及气管、支气管黏膜除可见上皮巨细胞外，还可见广泛的肿胀、充血、淋巴细胞浸润，管腔内充满炎性分泌物。肺部有间质性肺炎，也可见多核巨细胞，严重时可形成麻疹巨细胞肺炎，若继发细菌感染则呈大片支气管肺炎，可伴肺实质病变。麻疹的皮疹切片中可见真皮层的毛细血管内皮细胞增大、水肿、单核细胞浸润，血浆和红细胞渗出，引起色素斑，表皮细胞可见变性，多核巨细胞，坏死空泡形成及后角化脱屑。口腔麻疹黏膜疹（Koplik spots）的病变与皮疹相似。并发脑炎时脑组织充血、水肿、炎性浸润，甚至出现脱髓鞘改变。严重麻疹病例则可有心、肾、肝混浊肿胀及脂肪变性。

【临床表现】

潜伏期较规则，约10～14日，成人潜伏期通常长于儿童。接受被动免疫者潜伏期可延至21～28日。典型麻疹可分以下三期：

（一）前驱期　从发病到出疹3～5日。主要症状有发热和上呼吸道卡他症状。低到中等度发热，亦可突发高热，婴幼儿可伴惊厥，年长儿童或成人常诉头痛、头昏、乏力。流涕、刺激性干咳、眼结膜充血、流泪、畏光等卡他症状日渐加重，伴精神不振、厌食，可出现腹泻呕吐。起病第2～3日可于双侧近臼齿，颊黏膜处出现细砂样灰白色小点，绕以红晕，称麻疹黏膜斑（Koplik spots），为本病早期特征，黏膜斑可逐渐增多，互相融合，也可见于下唇内侧及齿龈黏膜，偶见于上腭，一般维持16～18小时，有时延至1～2日，大多于出疹后1～2日内消失。

（二）出疹期　起病3～5日后，全身症状及上呼吸道症状加剧，体温可高达40℃，精神委靡，嗜睡或烦躁。常在见到黏膜斑后1～2日，首先于耳后发际出现皮疹，迅速发展到面颊部，自上而下逐渐蔓延到胸、背、腹及四肢，约3～4日内遍及全身至手掌足底，此时头面部皮疹已可开始隐退。皮疹为2～5mm大小，初呈淡红色，散在，后渐密集呈鲜红色，进而转为暗红色，疹间皮肤高正常。出疹时全身淋巴结、肝、脾可增大，肺部可闻及干湿啰音。皮疹约延续5日。成人出疹期中毒症状较严重，皮疹多而融合。

（三）恢复期　皮疹出齐后按出疹顺序隐退，留有棕色色素斑伴糠麸样脱屑，可存在2～3个月。随皮疹隐退全身中毒症状减轻，热退，精神及食欲转好，咳嗽也逐渐改善而消失，整个病程约10～14日。

特殊类型麻疹有以下几类：

1. 成人麻疹　麻疹长久以来被认为是儿童疾病，成人一旦发生，病情通常较重，临床特点有：①出疹时间变化多，有早到患病第一日即出疹，也有迟至发热5日后才见皮疹；②胃肠道症状较多如呕吐、食欲减低、腹泻、腹痛等；③诉肌痛、背痛、关节痛者相当多；④约3/4患者出现Koplik斑，存在时间较长，可达3～5日；⑤肺炎等并发症较儿童少见，但肝功能损害较常见，主要表现为肝酶轻中度升高，常伴肝脏增大；⑥卡他症状中眼痛较多而畏光少。

2. 轻症（modified measles）　多见于具有一定免疫力者，如一些1岁以内被动获得过母传抗体的婴儿及一些易感者接触麻疹后曾使用免疫球蛋白者。表现不一，典型麻疹的表现如前驱期症状、结膜炎、麻疹黏膜斑，甚至皮疹可以缺如。潜伏期可以延长。

3. 免疫力低下者麻疹　细胞免疫抑制或缺陷者如恶性肿瘤治疗患者、移植后患者、AIDS患者及先天性免疫缺陷者可发生严重麻疹，病死率高，临床上常不出疹，易发生巨细胞肺炎、脑炎、细菌或腺病毒肺炎等，诊断较困难。无麻疹史的免疫抑制者一旦接触麻疹应采取被动免疫措施，使用免疫球蛋白。

4. 孕妇和新生儿麻疹　孕期患麻疹可导致流产和早产。孕妇患麻疹病情相对较重，易并发肺炎，大多需住院治疗。尚无报道孕期麻疹可致胎儿先天畸变。患麻疹的孕妇可经胎盘将病毒传给胎儿，发生新生儿麻疹，病情轻重不等，因此建议对麻疹孕妇所分娩的新生儿生后即采取给予免疫球蛋白的被动免疫措施。

5. 结核患者患麻疹　结核患者自然感染麻疹可使结核病情恶化，推测为麻疹病毒感染致细胞免疫抑制的结果，

患麻疹或接种麻疹疫苗1个月内，结核菌素试验可阴转。因此对结核患者在有效治疗前应延迟接种麻疹疫苗。

6. 异型麻疹(atypical measles) 或称非典型麻疹，多发生在接种灭活麻疹疫苗或接种灭活疫苗后紧接着又接种麻疹减毒活疫苗者，在数年后接触麻疹患者后可发生本病。这些患者初期检测不到麻疹抗体或滴度极低，但随后麻疹抗体可骤升至极高水平，可达1∶100。临床表现不同一般，表现为急起高热，伴头痛、肌痛，干咳、呕吐等，中毒症状重而卡他症状少，罕见黏膜斑，可出现四肢水肿，间质性肺炎，肝炎，偶有胸腔积液。起病1～2日后出疹，皮疹呈离心性分布，表现为荨麻疹、斑丘疹、出血性、水疱疹或上述皮疹混合，易误诊为水痘、药物疹或中毒性休克等。病情重且病程较长。不能从这些患者中分离到病毒，尚无传染给他人的证据。可能因具有对麻疹部分免疫力的宿主对麻疹病毒产生了高敏反应。可能是灭活疫苗抗原性不足以刺激某些个体产生足够的免疫力，导致感染发生；动物模型发现灭活疫苗能诱导低亲和力麻疹抗体，该抗体无法中和野毒株病毒，导致免疫复合物沉积，发生血管炎和肺炎。因此，对于曾接种灭活麻疹疫苗者应强烈推荐接种减毒麻疹活疫苗，尽管接种后可发生较严重的局部反应和发热，但是危险性远低于异型麻疹。

7. 重型麻疹 多见于体弱免疫力低下者，如伴有营养不良或其他疾病，或并发肺炎、心血管功能不全等患者。高热中毒症状重，常出现心力衰竭和中枢神经系统症状，气促、心率快，发绀、嗜睡、昏迷、惊厥等。皮疹密集融合或色淡透不出或出而又退，皮疹出血，甚至大片瘀斑，伴内脏出血，称出血性麻疹，预后差。

【并发症】

11

年幼体弱，营养不良及免疫力低下者，患麻疹后极易发生并发症如下：

（一）肺炎 除麻疹病毒本身可引起巨细胞肺炎外，在病程各期尚易并发继发性肺炎，以出疹期为多见，病原常为金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、腺病毒等，并发肺炎时全身症状加重，体温持续升高，气促，鼻翼扇动，发绀，肺部有中细湿啰音。可并发脓胸、脓气胸、心肌炎及心力衰竭等。若病程迁延不愈，可引起支气管扩张症。严重肺炎为婴幼儿麻疹死亡主要原因。

（二）喉炎 麻疹患者常伴有轻度喉炎，出现声音嘶哑，有刺激性干咳。重症喉炎多由细菌或其他病毒感染所致，患者声音嘶哑、犬吠样咳嗽，易出现喉梗阻、缺氧、发绀及吸气性呼吸困难，吸气时呈三凹征，如不及时进行气管插管或气管切开术则可迅速发展至三度喉梗阻而窒息致死。

（三）心肌炎、心功能不全 重症麻疹可影响心肌功能，尤其伴营养不良及并发肺炎时。临床表现为气促缺氧明显，四肢厥冷、发绀、心率快，心音弱，肝脏增大，心电图有心肌炎表现，病情危重。

（四）脑炎 麻疹并发中枢神经系统病变较其他出疹性传染病为多，症状性脑炎的发生率约1‰～2‰，多发生于出疹后2～5日，偶见于前驱期，也可在出疹后2～3周发病。早期可能由麻疹病毒直接引起，而晚期发生者多有脑组织脱髓鞘病变，可能与免疫反应有关。常出现高热，肢体瘫痪及呼吸衰竭，脑膜刺激征阳性，脑脊液中细胞数增至$(50\sim500)\times10^6/L$，以单核细胞为多，蛋白质稍增高，糖正常。病情大多危重，可留有强直性瘫痪、智力障碍、失明等后遗症。有报道约50%麻疹患者临床上无神经系统症状，而仅有脑电图提示脑部累及。

亚急性硬化性全脑炎(subacute sclerosing panencephalitis，SSPE)属麻疹远期并发症，也可称之为麻疹相关疾病，属亚急性进行性脑炎，发病率约在0.1/10万～0.4/10万间，未接种疫苗人群中为0.85/10万，已接种疫苗人群者约0.07/10万。详见第二十三篇第六章第三节中“一、亚急性硬化性全脑炎”部分。

（五）其他 常并发口腔炎、中耳炎、乳突炎等，大多为细菌继发感染，也可并发肠胃炎。此外因慢性腹泻、护理不当或忌口等可引起营养不良及各种维生素缺乏病，原有结核病灶者可因麻疹而扩散恶化，引起粟粒型结核或结核性脑膜炎，麻疹后也易发生百日咳、水痘等感染。急性期还可发生一过性肝炎。

【实验室检查】

（一）周围血象 出疹期白细胞计数降至$(4\sim6)\times10^9/L$，常见中性粒细胞下降。

（二）分泌物涂片检查多核巨细胞 鼻咽及眼分泌物及尿沉渣涂片，瑞氏染色，显微镜下可见脱落的上皮多核巨细胞，同时可检测特异麻疹病毒抗原，在出疹前后1～2日即可出现抗原阳性，早于麻疹黏膜斑，有助于早期诊断。

（三）病原学检查 可采取病毒分离、麻疹病毒抗原或RNA检测及特异性血清学等方法。病毒分离技术较困难，无法广泛开展，可用于诊断抗体反应极低的免疫缺陷病患者。免疫荧光方法检测鼻分泌物或尿沉渣细胞上的病毒抗原，可用于麻疹快速诊断。采用RT-PCR方法能检测麻疹病毒RNA。

临床最常用的实验室诊断方法是血清学检测，急性期和恢复期麻疹特异性血清抗体4倍及以上增高具有诊断意义。中和抗体的检测技术较复杂，不易推广，而补体结合试验则敏感性较低，血凝抑制试验也较少使用。所以目前常用的是酶联免疫方法(ELISA)，其操作简便、敏感。此法可测特异性IgM抗体，可用作急性期麻疹的诊断，麻疹IgM抗体可持续至起病后1个月。另外，滤纸片微量血抗体检测也在应用。

【诊断与鉴别诊断】

根据流行病学资料及临床表现，典型麻疹的诊断不难，

麻疹黏膜斑对出疹前的早期诊断有帮助；上呼吸道卡他症状及皮疹形态及分布特点都有诊断价值，麻疹恢复期的色素沉着及糠麸状脱屑也有助诊断。出疹期麻疹需与其他出疹疾病鉴别，如：①风疹：前驱期短，全身症状轻，无黏膜斑，皮疹散在、色淡，1～2日即退，无色素沉着及脱屑；②幼儿急疹：多见于婴幼儿，突发高热数日，热退时出现散在玫瑰色皮疹为其特点；③猩红热：发热咽痛1～2日后全身出猩红色针尖大小皮疹，疹间皮肤充血，疹退后伴大片脱皮。周围血象白细胞增高，以中性粒细胞为主，咽拭子培养可获A组β溶血性链球菌；④肠道病毒感染：皮疹无特异性，可为斑丘疹、疱疹、瘀点，常伴咽痛、肌痛、腹泻及无菌性脑膜炎；⑤药物皮疹：有近期服药史，皮疹多样，停药后皮疹不再发展而渐退。此外尚需与过敏性皮疹、斑疹伤寒，皮肤黏膜淋巴结综合征（川崎病）等相鉴别。

【预后】

麻疹预后与患者免疫力强弱关系甚为密切。年幼体弱、健康状况较差，如患营养不良、佝偻病或其他疾病者，特别是细胞免疫功能低下者病情较重，常迁延不愈，易有并发症。护理不当，治疗不及时也常使病情加重，而早期诊断，及早采用主动免疫或被动免疫，有助于减轻病情。

【治疗】

对麻疹病毒至今尚未发现特异的抗病毒药物，故治疗重点在加强护理，对症处理和防治并发症。患者需卧床休息，单间隔离，保持室内空气新鲜，适宜温度及湿度，衣被不宜过厚，眼、耳、鼻、口腔、皮肤均应保持清洁。高热者以物理降温为主，适当给予小剂量退热剂。保证足够的液体补充。继发细菌感染者合理使用抗菌药物，但不推荐预防使用抗菌药物。

对6月龄～2岁住院麻疹患儿及存在免疫缺陷、维生素A缺乏、肠吸收障碍及中～重度营养不良的麻疹患儿推荐补充维生素A，有助于减轻麻疹病情，降低病死率。剂量：6个月～1岁10万IU，＞1岁～2岁20万IU，分2日口服。

可辅助使用中医中药，初热时用宣毒发表汤或升麻葛根汤加减，以辛凉透表、驱邪外出；外用透疹药（生麻黄、芫荽子、西河柳、紫浮萍各15g），放入布袋中煮沸后在床旁蒸熏，待稍凉后可以药汁抹面部、四肢，以助出疹。出疹期宜清热解毒透疹，用清热透表汤；重症用三黄石膏汤或犀角地黄汤（现为清热地黄汤）。虚弱肢冷者用人参败毒饮或补中益气汤，恢复期宜养阴清热，可予以沙参麦冬汤或竹叶石膏汤。

并发症治疗：①肺炎：按一般肺炎处理，继发细菌感染选用抗菌药物，重症可考虑短期应用肾上腺皮质激素。进食少者适当补液及其他支持疗法。②心血管功能不全：心力衰竭时及早应用强心药，同时应用利尿药。控制补液总量和速度，维持电解质平衡，循环衰竭按休克处理。③脑炎：处理同病毒性脑炎，重点在对症治疗，降温止惊，昏迷时加强护理。目前对亚急性硬化性全脑炎无特殊治疗。

【预防】

提高人群免疫力是预防麻疹的关键，对易感人群实施计划免疫十分重要。如发现麻疹患者则应采取综合措施防止传播流行。

（一）主动免疫　易感者都应接种麻疹减毒活疫苗，初种年龄不宜小于8个月，以防因来自母体的抗体中和疫苗病毒，造成免疫失败。尽管发病率已有明显降低，但是要达到WHO消灭麻疹的目标（发病率低于1/100万）仍有距离，因此我国目前仍定于8月龄初种1剂，18～24月龄加强1剂。因接种后抗体应答水平11～12月龄者高于8～9月龄，故国外多主张在12～15月龄初种，1年后加强。麻疹活疫苗可与腮腺炎疫苗和风疹疫苗混合（MMR疫苗）注射，我国自2007年起第1剂使用麻疹、风疹二联疫苗，第2剂使用麻疹、风疹、腮腺炎三联疫苗。疫苗应保存在2～10℃暗处，一次皮下注射0.2ml，各年龄剂量相同。接种疫苗后反应一般较轻微，5～14日后可有低热数日，偶见稀疏淡红皮疹。易感者在接触麻疹患者后2日内，若立即接种麻疹疫苗，仍可防止发病或减轻病情。有发热和急、慢性疾病者，应暂缓接种；有过敏体质、活动性结核、恶性肿瘤、白血病、艾滋病、先天性免疫缺陷者和应用免疫抑制剂者，均不宜接种麻疹减毒活疫苗；凡近8周内接受过输血或血制品及被动免疫制剂，以及4周内接受其他病毒减毒活疫苗者，均应推迟接种，以免影响效果。接种麻疹减毒活疫苗后血清抗体效价多有上升，阳性率可达95%～98%，偶有免疫失败者。

（二）被动免疫　体弱多病及免疫力低下易感者如接触麻疹患者，6日内给予免疫球蛋白进行被动免疫，可预防或减轻疾病，6日后再给予则无法阻止疾病进展。被动免疫力仅能维持3～4周。

（三）综合预防措施　发现麻疹患者后应立即作疫情报告，并进行呼吸道隔离直至出疹后5日，有并发症者延至10日。接触患者的易感儿应检疫3周，并根据情况，给予主动免疫或被动免疫。接受免疫制剂者，应延长检疫至4周。

参考文献

1. 董捷，杨巍，董志强等. 636例典型麻疹住院患者临床特征分析. 中国医科大学学报，2011，40(10)：955-958.

2. Lee Goldman, Andrew I. Schafer. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: W. B. Saunders CO, 2011.

3. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2009.

4. Evan MW, Aamer I, Kurt HM, et al. Vitamin A supplements for preventing mortality, illness, and blindness in children aged under 5: systematic review and meta-analysis. BMJ, 2011, 343: d5094.

5. Chao Ma, Zhijie An, Lixin Hao, et al. Progress Toward Measles Elimination in the People's Republic of China, 2000-2009. The Journal of Infectious Diseases, 2011, 204(1): S447-S454.

6. Robert K, Alya D, Peter MS, et al. Comparing Measles With Previous Eradication Programs: Enabling and Constraining Factors. The Journal of Infectious Diseases, 2011, 204(1): S54-S61.

第七节　风　　疹

俞　蕙

风疹(rubella, German measles)是由风疹病毒引起的急性出疹性传染病，临床上以前驱期短、低热、皮疹和耳后、枕部淋巴结肿大为特征。一般病情较轻，病程短，预后良好。但孕妇感染风疹，将会导致胎儿严重损害，引起先天性风疹综合征(congential rubella syndrome, CRS)。

【病原】

风疹病毒(*Rubella virus*, RV)是单股正链RNA病毒，为披膜病毒科风疹病毒属中的唯一成员，与其他披膜病毒科成员不同，RV的唯一自然宿主是人。风疹病毒外形呈球形，直径为(58±7)nm，基因组全长9762个核苷酸。主要由外层囊膜和内层的核衣壳两部分构成，含三种结构蛋白即E1、E2和C。E1和E2为包膜糖蛋白，以异二聚物的形式分布在外层囊膜上，核衣壳直径为(33±1)nm，由病毒的RNA和C蛋白组成。在E1蛋白上具有与RV的血凝活性(HA)、溶血活性(HL)和诱导中和抗体反应有关的抗原决定簇，并在RV免疫中起主要作用。

1962年，Parkman等利用猴肾细胞分离出RV，RV也可在兔肾、乳田鼠肾、绿猴肾、兔角膜等细胞培养中生长。RV只有一种血清型。能凝集鸡、鸽、鹅和人"O"型红细胞。RV可在胎盘、胎儿体内及出生后数月甚至数年的婴幼儿体内生存增殖，造成长期、多系统的慢性进行性感染。病毒在体外生活力较弱，对紫外线、乙醚、氯仿、甲醛、氯化铯、去氧胆酸敏感，pH小于6.8和大于8.1均不易生长，pH小于3.0可将其灭活。RV不耐热，56℃30分钟，37℃1.5小时均可将其杀灭。在-70～-60℃可保持活力3个月，干燥冰冻下可保存9个月。

2004年9月，WHO召开了关于确定RV基因型划分标准的会议，规定了RV基因组中用于分子流行病学分析的靶核苷酸序列，制定了RV基因型划分的标准，确定了RV各基因型的参考毒株及其核苷酸序列。现已确认有7个基因型(1B、1C、1D、1E、1F、2A、2B)和3个临时基因型(1a、1g、2c)。中国RV分子流行病学监测资料显示，在中国10个省已发现有4个基因型(1E、1F、2A、2B)，近5年1E基因型逐渐成为RV优势流行基因型。

【流行病学】

(一)传染源　患者是唯一的传染源，包括亚临床型和隐性感染者。在发病前7～10天和出疹后10～15天均有传染性，起病前1日和当日传染性最强。患者口、鼻、咽部分泌物以及血液、大小便等均可分离出病毒。

(二)传播途径　主要通过空气飞沫经呼吸道传播，人与人之间密切接触也可经接触传染。胎内被感染的新生儿，其咽部可排病毒数周、数月甚至1年以上，通过污染的奶瓶、奶头、衣被、尿布及直接接触均可感染家庭成员及医务人员，甚至引起婴儿室中的传播。风疹病毒可通过胎盘传给胎儿，引起流产、死产、早产、或有多种先天畸形的CRS。

(三)人群易感性　人群普遍易感，高发年龄在发达国家为5～9岁，在发展中国家为1～5岁，可在集体机构中流行。自开展疫苗接种后，近年来成年患者增加，年龄有后移趋势。四季均可发病，但冬春季高发。

疫苗问世前，风疹呈世界性发生、周期性流行，一般间隔6～9年，大规模暴发流行间隔30年。这与人群的流动、免疫水平的升降和易感人群的增加有关。

1962—1965年的全球风疹流行中，美国约有1250万风疹病例，导致了2000例脑炎，11 250例流产，2100例新生儿死亡，以及2万例CRS患儿的出生。英国在1978—1979年流行高峰时，孕妇流产最多，对此次流行中分娩婴儿追踪随访，发现可于生后2～3年才出现某些症状。每次风疹流行之后会出现一次CRS的流行，CRS发病率在流行期约为1‰～4‰活产儿。

我国的发病情况尚缺乏全面的资料分析，但从目前所掌握的情况来看，风疹在我国不仅呈周期性流行，局部地区甚至可发生大规模暴发。风疹在中国列入丙类传染病，我国自2004年将风疹纳入疾病监测信息报告管理系统以来，2004—2010年发病率分别为1.85/10万、1.95/10万、2.84/10万、5.70/10万、9.11/10万、6.97/10万、4.31/10万。每年的4～5月为风疹发病高峰期；西部地区发病明显高于中、东部省份，一些西南省份和流动人口较多的东部省份发病也较多。

孕妇在孕早期感染RV，可引起CRS，怀孕的前3个月内感染RV，胎儿发生畸形的危险性最大。怀孕第1个月的发生率为80%～100%，第2个月的发生率为60%～80%，第3个月的发生率为40%～60%。我国1984年报道了我国首例CRS，20世纪90年代我国每年的新生儿出生数为2500万左右，按怀孕早期风疹原发感染率为0.318%计算，则每年有8万孕妇发生原发感染，按感染后50%胎儿发生畸形计算，每年将出生4万多名先天畸形的婴儿。

【发病机制与病理】

经呼吸道感染后，RV首先在上呼吸道黏膜及颈淋巴

结内生长增殖，然后进入血液循环，播散至全身淋巴组织引起淋巴结肿大。RV经皮肤等组织后病毒血症很快消退，但鼻咽部在出疹后可持续排毒6天。孕妇原发感染RV后，无论有无症状，病毒都会在病毒血症期感染胎盘，进而侵及胎儿。先天性风疹的发病机制还不太清楚，可能是：①病毒直接导致特异性细胞坏死、凋亡；②抑制细胞有丝分裂并使染色体断裂导致器官发育障碍；③血管内皮受损导致胎儿供血不足；④特异性免疫复合物和自身抗体形成导致自身免疫性损伤；⑤持续性感染引起迟发性疾病。

本病病情较轻，病理发现不多。淋巴结可见水肿、滤泡细胞增生和结构特征消失；呼吸道见轻度炎症；皮疹处真皮上层毛细血管充血和轻微炎性渗出；并发脑炎时，可见弥漫性肿胀、非特异性变性、血管周围和脑膜单核细胞性渗出；并发关节炎时，滑膜可见散在脓性纤维蛋白渗出、滑膜细胞增生、淋巴细胞浸润和血管增生。先天性风疹患儿可发生脑、心血管、眼、耳、肺、肾、肝、脾、骨骼等脏器病理改变。

【临床表现】

风疹临床上可分为获得性风疹和先天性风疹综合征，前者最为常见。

（一）获得性风疹

1. 潜伏期　平均18天(14～21天)。

2. 前驱期　1～2天，婴幼儿症状常较轻，或缺如；而青少年和成人则较显著，可持续5～6天。表现有低热或中度发热、头痛、食欲减退、疲倦、乏力及咳嗽、打喷嚏、流涕、咽痛、结膜充血等轻微上呼吸道症状，偶有呕吐、腹泻、鼻出血、齿龈肿胀等。部分患者咽部及软腭可见玫瑰色或出血性斑疹，但常无充血、黏膜斑或颊黏膜粗糙。

3. 出疹期　通常于发热1～2天后出现皮疹，皮疹初见于面部，且迅速扩展至躯干四肢，1天内布满全身，但手掌、足底大多无疹。皮疹为细点状淡红色斑疹、斑丘疹或丘疹，直径2～3mm。四肢远端皮疹较稀疏，部分融合类似麻疹，躯干部皮疹密集，融合成片，尤以背部为甚，又类似猩红热皮疹。皮疹一般持续3天(1～4天)消退，有人称为"三日麻疹"。面部有疹为风疹的特征。个别患者呈出血性皮疹，伴全身出血，主要由血小板减少和毛细血管通透性增高所致。出疹期常有低热，轻度上呼吸道炎，脾大及全身浅表淋巴结肿大，尤以耳后、枕部、颈后淋巴结肿大最为明显。肿大淋巴结有轻度压痛，不融合，不化脓。有时风疹患者脾脏及淋巴结可在出疹前4～10天已发生肿大，消退较慢，常持续3～4周。疹退不留色素，无脱屑。仅少数重症患者可有细小糠麸样脱屑，大块脱皮则极少见。疹退时体温下降，上呼吸道症状消退，肿大的淋巴结亦逐渐恢复，但完全恢复正常则需数周。

4. 无疹性风疹　部分风疹患者只有发热、上呼吸道炎、淋巴结肿大而无皮疹；也可在感染RV后无任何症状、体征，血清学检查风疹抗体为阳性，此乃隐性感染或亚临床型患者。显性感染患者和无皮疹或隐性感染患者的比例为1∶6～1∶9。

（二）先天性风疹综合征(CRS)　母体在孕期前3个月感染RV可导致胎儿发生多系统的缺陷，此即CRS，感染发生越早，对胎儿损伤越严重。胎儿被感染后，重者可导致死胎、流产、早产；轻者可导致胎儿发育迟缓，甚至累及全身各系统，出现多种畸形。新生儿先天畸形中15%由先天性风疹所致。多数先天性风疹患者于出生时即具有临床症状，也可于生后数月至数年才出现进行性症状和新的畸形(表11-6-8)。

表11-6-8　CRS临床表现

组织器官	临床表现
眼	白内障，色素沉着，视网膜病变，小眼睛，青光眼，眼角膜混浊，黄斑变性，虹膜发育不良，斜视
心血管	动脉导管未闭，肺动脉瓣狭窄，房(室)间隔缺损
耳	神经性耳聋
中枢神经系统	小脑畸形，脑膜脑炎，神经运动性障碍，肌张力减退
内脏	肝脾大，肝炎，黄疸
血液系统	紫癜，贫血
肺	间质性肺炎
免疫系统	慢性风疹皮疹，胸腺发育不全，异常丙种球蛋白血症，免疫复合物病
骨骼	长骨疏松，骨畸形
迟发性损害	糖尿病，类似亚急性硬化性全脑炎

1. 出生低体重　出生时体格小和营养不良，身材、头围、胸围等均比正常新生儿小，此差距至一岁时往往还不能纠正。

2. 耳聋　常见双侧神经性耳聋或伴继发性语言障碍，

听力可在出生后第一年进行性下降，也可突发听力丧失，听觉脑干反应（ABR）、调节性定向反射（COR）等听力检查异常。耳聋是耳蜗和 corti 器变性所致。

3. 眼损害　白内障发生率高达 54.5%～66%，多为双侧，常并发小眼球，晶体可呈球形，中心有核样坏死。视网膜因灶性病变而影响视力。先天性青光眼发生率较白内障少，表现为角膜增大和混浊，前房增深，眼压增高，晚期可出现圆锥形角膜，角膜水肿和自然晶体吸收。另可有视网膜病及虹膜睫状体炎等。

4. 心血管畸形　在妊娠 2 个月患 CRS 的胎儿中至少半数发生心脏损害，最常见为动脉导管未闭、房间隔缺损、肺动脉狭窄、法洛四联症等，也可见高血压所致肾动脉和主动脉狭窄的晚期患者。

5. 中枢神经系统病变　先天性风疹患儿和儿童可出现精神发育迟缓或孤僻症。另可发生严重的运动损害和典型的痉挛性双侧瘫痪。风疹病毒于脑组织内可持续存在达 12 年，常在 10～30 岁之间发病而引起进行性风疹全脑炎。

6. 代谢和内分泌疾病　晚期 CRS 最常见是糖尿病，发病多在 10～30 岁之间，患者都有耳聋和其他缺损。可能由风疹病毒在胰腺细胞中降低其生长速度和缩短胰岛 β 细胞寿命所致。此外晚期 CRS 也可表现为甲状腺功能减退、亢进和甲状腺炎，这可能与畸形或自身免疫有关。偶见生长激素缺乏症，为慢性和进行性下丘脑功能紊乱所致。

7. 其他　中耳炎、间质性肺炎、巨细胞肝炎、肝大、脾大、肾小球硬化、淋巴结肿大、血小板减少性紫癜、溶血性贫血、再生障碍性贫血、脑炎、脑膜炎、小头畸形、智力障碍、骨损害等。

【并发症】

大多数风疹症状轻，并发症少。仅少数患者可并发中耳炎、咽炎、支气管炎、肺炎、胰腺炎、肝炎、消化道出血、血小板减少性紫癜、溶血性贫血、肾病综合征、急慢性肾炎等。较重者有下述几种并发症：

（一）脑炎　少见，发病率为 1∶6000。主要见于学龄期儿童。发病常在出疹后 1～7 天，有头痛、嗜睡、呕吐、复视、颈项强直、昏迷、惊厥、共济失调、肢体瘫痪等。脑脊液的改变与其他病毒性脑炎相似。病程较短，多于 3～7 天后自愈，少数留有后遗症。也可有慢性进行性全脑炎。

（二）心肌炎　患者诉胸闷、心悸、头晕，心电图及心酶谱均有改变，多于 1 或 2 周内恢复，可与脑炎等其他并发症并存。

（三）关节炎　多见于成人，尤其多见于妇女患者，在儿童患者中也可发生。关节炎的发生机制尚未完全明确。多系病毒直接侵袭关节腔或免疫反应所致。出疹期间指、腕、膝关节等红、肿、痛，关节腔积液内含单核细胞。有时数个关节相继肿痛，类似风湿性关节炎，但多在 2～30 日内症状自行消失。

（四）出血倾向　少见。为血小板减少和毛细血管通透性增高所致。常在出疹 3～4 日后突然出血，皮肤黏膜出现瘀点、瘀斑，呕血、便血、血尿。多数在 1～2 周内自行缓解，少数患者可因颅内出血而致死。

【实验室检查】

（一）外周血象　白细胞总数减少，淋巴细胞增多，部分病例出现异形淋巴细胞和浆细胞。

（二）病毒分离　取患者鼻咽分泌物，先天性风疹患者取尿、血液、骨髓等培养于 RK-13、Vero 或 SIRC 等传代细胞，可分离出风疹病毒，再用免疫荧光法或酶标法鉴定。

（三）斑点杂交法检测风疹病毒 RNA　检测 RV-RNA，灵敏度达 1～2pg 水平。但有少量假阳性。

（四）血清抗体测定　如红细胞凝集试验、中和试验、补体结合试验双份血清抗体效价增高 4 倍以上为阳性。血凝抑制试验最为适用，具有快速、简便、可靠的优点，可广泛应用。此抗体在出疹时即出现，1～2 周后迅速上升，4～12 个月后降至开始时水平并可维持终身。双份血清（间隔 1～2 周采血）特异性 IgG≥4 倍升高有诊断意义。也可采用 ELISA 法检测血清及唾液的风疹特异性 IgM 抗体，出疹后 5～14 天阳性率可达 100%，阳性者示近期感染，新生儿血清特异性 IgM 阳性，可诊断先天性风疹。特异性 IgM 抗体于发病 4～8 周后消失，只留有 IgG 抗体。IgM 检出阳性率大致为：出疹当日为 0%，病程 2～5 天为 51.0%，6～25 天为 81.5%，检测时间在病程 6～25 天为宜。局部分泌型 IgA 抗体于鼻咽部分泌物可查得，有助诊断。

（五）风疹病毒抗原检查　采用直接免疫荧光法查咽拭涂片剥脱细胞中风疹病毒抗原。但诊断价值尚待观察。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断　典型风疹根据接触史、前驱期短、皮疹特点及枕后和耳后淋巴结肿大等表现易做出临床诊断，不典型病例常需借助病原学诊断手段。对先天性风疹，若已知孕母妊娠期有明确风疹病史时诊断并不困难，根据国家技术监督局、卫生部颁布的风疹诊断标准及处理原则，诊断先天性风疹综合征的标准如下：临床表现包括：①新生儿白内障/青光眼，先天性心脏病，听力缺损，色素性视网膜病，唇裂、腭裂，小头畸形，X 线骨质异常；②紫癜，脾大，黄疸，脑膜脑炎。实验室确诊患儿母亲在妊娠早期有风疹病毒感染史。实验室诊断包括：①婴儿血清风疹 IgM 抗体阳性；②婴儿风疹 IgG 抗体水平持续存在，并超过母体被动获得的抗体水平（≥4 倍）；③婴儿咽拭子、血、尿、脑脊液或脏器活检标本分离到风疹病毒或检测到风疹病毒 RNA。病例分类：①疑似病例：临床表现①或②中任一条；②临床诊断病例：具备临床表现①中任一条或伴②任一条，同时伴实验室确诊患儿母亲在妊娠早期有风疹病毒感染史；③确诊病例：临床诊断病例加实验室诊断中任一条。

（二）鉴别诊断 风疹患者的皮疹形态介于麻疹与猩红热之间，因此，应着重对此3种常见发热出疹性疾病进行鉴别诊断。此外，应与幼儿急疹、药物疹、传染性单核细胞增多症、肠道病毒感染、如柯萨奇病毒A组中2、4、9、16型及B组中1、3、5型，埃可病毒4、9、16型感染相鉴别。先天性风疹综合征还需与宫内感染的弓形虫病、巨细胞病毒感染、单纯疱疹病毒感染相鉴别，此三种宫内感染与先天性风疹综合征有相似的症状。

【预后】

风疹预后良好。并发脑膜脑炎、血小板减少所致颅内出血可引起死亡，但仅属偶见。妊娠3个月内的孕妇患风疹，其胎儿可发生先天性风疹，引起流产、死产、早产及各种先天畸形，预后严重，故必须重视孕妇的预防措施。

【治疗】

（一）一般对症治疗 风疹患者一般症状轻微，不需要特殊治疗，主要为对症治疗。症状较显著者，应卧床休息，流质或半流质饮食。对高热、头痛、咳嗽、结膜炎者给予对症处理。

（二）并发症治疗 有严重关节炎时，阿司匹林可缓解症状。风疹脑炎治疗同其他病毒性脑炎。血小板减少性紫癜若有出血可静脉用免疫球蛋白。

（三）先天性风疹 无症状感染者无须特别处理，但应随访观察，以期及时发现迟发性缺陷。有严重症状者应相应处理：①有明显出血者可考虑静脉用免疫球蛋白，必要时输血；②肺炎、呼吸窘迫、黄疸、心脏畸形、视网膜病等处理原则同其他新生儿；③充血性心衰和青光眼者需积极处理，白内障治疗最好延至1岁以后；④早期和定期进行听觉脑干诱发电位检查，以早期诊断耳聋而及时干预。

【预防】

预防重点是妊娠期妇女。

（一）隔离检疫 患者应隔离至出疹后5天。但本病症状轻微，隐性感染者多，故易被忽略，不易做到全部隔离。一般接触者可不进行检疫，但妊娠期，特别妊娠早期的孕妇在风疹流行期间应尽量避免接触风疹患者。

（二）主动免疫 接种风疹减毒活疫苗（rubella attenuated live vaccine，RubV）是目前预防风疹和CRS最有效的手段。RubV有单价和风疹-麻疹-腮腺炎三联疫苗两种。截止2003年4月，214个国家或地区中已有111个（52%）将风疹疫苗纳入常规免疫，其中非洲纳入的国家占非洲国家数的2%，东南亚为20%，东地中海区为50%，西太平洋区为57%，欧洲区为68%，美洲区为89%。美国甚至将完成2剂风疹疫苗作为入学条件。疫苗覆盖率高的国家，风疹及CRS的流行已得到有效控制。美国从1969年开始使用风疹疫苗，20年后风疹及CRS的发生数分别减少了99%和97.4%。1992—1996年平均每年只有183例风疹病例，而CRS从1985年到1996年总共只有122例。法国从1982年到1994年孕期风疹感染率从45/10万降为9/10万，CRS的发生从5/10万活产婴儿降至0.85/10万；每年约2万名婴儿出生的澳大利亚南部地区1980—1986年只有5例CRS，自1990年以来还没有1例报道。

1969年，Meyer首先研制成功HPV-77株RubV，并获准在美国使用。目前国际上使用的大多是RA27/3株RubV，在人二倍体细胞中传代，对热较稳定，安全有效。我国于1979年开展对RV分离、检定及血清学的研究，1989—1991年用BRDⅡ株制备批量疫苗，国产的BRDⅡ株与国际公认的RA27/3株疫苗具有同样的免疫效果，临床反应轻微，免疫原性良好，安全有效。10～11年后抗体阳性率为95.92%。在一次风疹的流行中，初免成功但抗体已转阴的个体没有1例发生风疹，疫苗的保护率为100%。在临床试验中，95%以上的＞12月龄儿童接种单剂次RubV后产生血清风疹抗体，＞90%的RubV受种者产生的免疫保护至少持续15年，但随时间推移免疫力逐渐减弱。不良反应发生率极低，最常见的是发生一过性关节炎和关节肿大。

在免疫目标人群的选择上曾有两种方案：一种是针对女性的选择性免疫方案，英国曾采取对学龄期女孩免疫，澳大利亚则采用学龄女孩和产后易感妇女接种。该方案直接保护重点人群，但不能阻断风疹在全人群的流行。另一种是全人群的免疫方案，如美国对全部儿童和育龄妇女实行全面免疫。这种方案花费较高，但如长期坚持，则有助于达到完全消灭风疹及CRS的目标。现越来越多的国家采用了后一种方案。不同的国家和地区处于风疹预防控制的不同阶段，可以根据具体情况采取不同方案，但为迅速减少CRS的发生，无论何种策略都应包括易感的育龄妇女。

我国已开始重视风疹免疫预防，但尚无统一接种方案。结合我国的具体情况，已有建议将RubV纳入常规免疫，8月龄初免，6岁时复种1剂；后续再对2～14岁儿童和易感育龄期妇女（在校青春期女生、20～35岁育龄期妇女等）开展强化免疫。

有理由相信风疹的免疫预防是人类消灭风疹的最有效手段。已有人大胆预言，风疹将是继脊髓灰质炎、麻疹之后又一个将要被人类消灭的疾病。

参考文献

1. 马静，郝利新，罗会明. 风疹及其免疫策略研究进展. 中国疫苗和免疫，2010，16(1)：69-71.

2. Mandell GL，Bennett JE，Dolin R. Mandell，Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia：Churchill Livingstone，2009.

第八节　流行性腮腺炎

朱启镕

流行性腮腺炎(epidemic parotitis,mumps)是由腮腺炎病毒引起的好发于儿童青少年中常见的急性呼吸道传染病。该病毒可侵犯各种腺组织,最突出的临床表现为唾液腺的非化脓性肿胀和触痛,尤见腮腺,可累及一侧或双侧。除腮腺外儿童常可引起脑膜脑炎,青春期后患本病易引起睾丸炎、附睾炎、卵巢炎和胰腺炎等。流行性腮腺炎多数呈良性自限过程。

【病原】

腮腺炎病毒(*mumps virus*,MuV)属副黏病毒属,系RNA型,1934年自患者唾液中分离出并成功感染猴和志愿者。腮腺炎病毒呈不规则圆形颗粒状,直径90～300nm,平均200nm。核壳体有壳膜,可分三层,外层表面规则地密布糖蛋白,具有血凝素、神经氨酸酶、血溶素,此层有病毒抗原(V抗原),中间层为双层脂质,内层为糖基化膜蛋白,起维持病毒外部结构的作用。病毒基因组可编码7种蛋白。最重要的核壳蛋白称S抗原,具可溶性,起抗原作用。按S抗原基因的变异度可将流行性腮腺炎病毒分为A～K 11个基因型,型内变异度在2%～4%,型间变异度为8%～18%。西方国家多为C、D、E、G和H型,亚洲多为B、F和I基因型,同一地区可流行一种以上基因型,基因型对流行病学调查有重要意义。中国2006—2008年分离到的MuV毒株序列与WHO MuV基因型参比株测序比对研究确认其属F基因型,但序列相互存在着差异,与1995年的MuV比虽同属F基因型,但前后毒株差异较大,说明我国目前流行的MuV发生了一定程度的变异。目前尚未发现有其他基因型在中国流行。

S抗原和V抗原各有其相应的抗体。S抗体于起病后7天即出现,并于2周内达高峰,此后逐渐下降,可持续存在6～12个月,补体结合方法可测得,S抗体无保护作用。V抗体出现较晚,起病2～3周时才能测得,再1～2周后达高峰,且存在时间长久,V抗体具有保护作用,可用补体结合、血凝抑制、中和试验等检测,是检测免疫反应的较佳指标。人类是已知腮腺炎病毒的自然宿主,病程早期可自患者的唾液、尿液、血液、并发脑膜炎者的脑脊液等处分离到病毒。感染后发不发病都能产生免疫反应。腮腺炎病毒对物理和化学因素作用均很敏感,1%甲酚、0.2%甲醛、75%乙醇可于2～5分钟内将其灭活,紫外线下迅速死亡,4℃时其活力可保持2个月,加热至56℃ 20分钟即可灭活,－70℃可存活数年。

【流行病学】

流行性腮腺炎属于全球性流行的疾病。由于人们对流行性腮腺炎病毒普遍易感,在19世纪60年代前疫苗未广泛应用,流行性腮腺炎在1岁以上儿童中广泛流行和暴发,甚至在成人中也会流行。一般每2～5年一次,美国1964年报告发病率达250/10万,1967年研制成功减毒疫苗并广泛使用后,1968年发病率降为7.6/10万,1978年更将至1.2/10万。但是近年由于麻、腮、风疫苗(MMR)接种覆盖率不足及疫苗免疫接种后保护力下降,出现青少年、成年人流行性腮腺炎的暴发。波黑2010年12月至2011年7月报告流行性腮腺炎病例5261例,发病率达225.8/10万,其中15～19岁患者比例最高。没有应用疫苗的国家中仍保持高发病率。2003年波兰报告发病率为228.7/10万,处于高流行水平。流行性腮腺炎在我国列为丙类传染病,2004年实现网报后,全国流行性腮腺炎报告数迅速上升,流行和暴发的报道也很常见。2011年我国卫生部报告流行性腮腺炎发病例数高达454 385例,比2010年增加51.3%。居11种丙类传染病的第3位。

(一)传染源　流行性腮腺炎患者是主要传染源,自发病前6日至腮腺肿胀后9日内均有传染性,而起病前后传染性最大。根据血清免疫学试验如中和试验、补体结合试验等证明约30%～50%是隐性感染者,而症状不明显,故隐性感染者亦为传染源。是否存在病毒携带状态目前尚不清楚。

(二)传播途径　本病毒通过飞沫和密切接触由飞沫经呼吸道传播,由于其传染性强,易感人群在集体机构如幼儿园和小学生中流行常呈集体发病。

(三)易感人群　人群对该病毒普遍易感。1岁以内婴儿由于体内具有经胎盘获得的母传特异性抗体而发病者极少。主要发病年龄为5～14岁,尤其是5～10岁儿童。近年来成人病例趋于增多,发病后可获得持久免疫力,再发病者极少见。男女比例男性略多于女性。而美国疾病控制与预防中心(CDC)2006年腮腺炎流行情况1～10月共5783例,年龄1～96岁,平均22岁,3644例为女性(占63%)。成年人无腮腺炎史也可测到体内有中和抗体,说明隐性感染已有免疫力。

(四)流行特征　流行性腮腺炎全年均可发病,温带地区以冬春季最多,以4～7月为高峰。流行或散发于小学、幼儿园和其他学校、部队等集体机构,在未开展普遍接种前平均7～8年有一次大流行,疫苗普遍接种后这种周期性大流行情况已不存在。

【发病机制与病理】

(一)发病机制　本病由含腮腺炎病毒的飞沫或污染物经鼻或口吸入后侵袭口腔黏膜、鼻黏膜和上呼吸道黏膜,在上皮组织中大量增殖后进入血液循环(第一次病毒血症)。经血流累及腮腺和一些组织,并在其中增殖,再次进入血液循环(第二次病毒血症)并侵犯上次未波及的一些脏器。病程早期,从口腔、呼吸道分泌物、血、尿、乳汁、脑脊液

及其他组织中可分离到腮腺炎病毒。曾从胎盘和胎儿体内分离到该病毒。腮腺炎病毒亦可侵犯各种腺组织如睾丸、卵巢、胰腺、肠浆液造酶腺、胸腺、甲状腺，甚至非腺体如心肌、肝脏、脑和脑膜等均可累及。从部分患者无腮腺肿大而表现为脑膜脑炎或其他器官受累症状，可间接说明腮腺炎病毒存在通过两次病毒血症发病的机制。有人认为该病毒对腮腺有特殊的亲和性，因此进入口腔后可经腮腺管而侵入腮腺或颌下腺，在腺体内增殖后，再进入血液循环形成病毒血症，累及其他组织，因此流行性腮腺炎的临床表现变化多样。

由于腮腺炎症时导管部分阻塞，排出唾液受阻，唾液中淀粉酶经淋巴系统进入血液循环，致使血淀粉酶增高及由尿中排出。胰腺或肠浆液造酶腺受累时，其所分泌的淀粉酶也可影响血与尿淀粉酶含量。

（二）病理

1. 腮腺和(或)颌下腺　呈弥漫性间质水肿和浆液纤维蛋白渗出性炎症，单核白细胞浸润，腮腺上皮细胞水肿、坏死、脱落，管腔内充塞中性粒细胞及坏死细胞残余，腺泡间血管充血。由于分泌液溢流等使腺体细胞受损加重。

2. 腮腺炎脑部病变　为脑膜脑炎和脑炎，受感染后脑部血管周围神经元细胞溶解和单核细胞性血管套病变；广泛小神经胶质细胞增多，神经元相对减少。

3. 胰腺和睾丸受累时　胰腺充血、水肿，胰岛有轻度退化及脂肪性坏死。幼年患者很少发生睾丸炎，病变时睾丸精曲小管的上皮显著充血，有出血点及淋巴细胞浸润，在间质中出现水肿及浆液纤维蛋白渗出物。

【临床表现】

潜伏期为 8～30 天，平均 16 天。起病前数小时至 2 日内可有非特异性前驱期症状，包括低热、食欲缺乏、乏力、头痛、肌肉酸痛、咽炎或结膜炎等。多数患者无前驱症状，而以腮腺炎肿痛起病。起病大多较急，可有发热，体温自 38～40℃不等，伴畏寒、头痛和全身不适。症状轻重很不一致，成人发病一般较重。腮腺肿胀最具特征，一侧先肿胀，但也有两侧同时肿胀者。多因耳下部疼痛而发现腮腺肿大，肿大特点以耳垂为中心，向前、后、下发展，边界不清，触之有疼痛，张口咀嚼或食用酸味食品时胀痛加重。局部皮肤紧张，有时表面有灼热感，但多不红。腮腺四周的蜂窝组织也可水肿，可上达颧骨弓下至颌部，若伴颌下腺累及，颈部明显肿胀，胸锁乳突肌也可被波及，而使面部变形。通常一侧腮腺肿胀后 1～4 天(偶尔 1 周后)累及对侧，双侧肿胀者约占 75%。腮腺管口(位于上颌第二磨牙处的颊黏膜上)在早期常有红肿，唾液初见分泌增加，继因肿胀而减少，但口干不明显。腮腺肿大多于 1～3 天到高峰，持续 4～5 日逐渐消退恢复正常。整个病程为 10～14 天。不典型病例可无腮腺肿胀，而单纯表现为脑膜脑炎或睾丸炎。也可只有颌下腺或舌下腺肿胀者。

【并发症】

流行性腮腺炎病毒常累及中枢神经系统或其他腺体或器官而产生相应的症状，某些并发症不仅常见，而且可不伴有腮腺肿大而单独出现。

（一）神经系统并发症

1. 无菌性脑膜炎、脑膜脑炎、脑炎　儿童多见，男孩较女孩多见，为最常见的并发症。腮腺炎脑炎的发病率约 0.3%～8.2%。上海复旦大学附属儿科医院 2005 年报告因流行性腮腺炎并发症住院者，23.4%为中枢神经系统感染，包括脑膜脑炎、脑炎、脑膜炎等。中枢神经系统感染症状可发生于腮腺肿大前 6 天至肿胀后 2 周内，一般多在肿后 1 周内出现。脑脊液检查所见和症状与其他病毒性脑膜脑炎相仿，头痛、呕吐等急性脑水肿表现较明显，脑电图可有改变但不如其他病毒性脑炎明显，本病以脑膜受累为主。预后多数良好。腮腺炎脑炎病例可无腮腺肿大。

2. 耳聋　因听神经损害，可发生短暂性高频耳聋和永久性非对称性耳聋，后者较少(约 1/15 000)且多为单侧性。耳聋可逐渐或突然发生，通常伴有眩晕但前庭功能正常。

3. 其他神经系统并发症　包括小脑共济失调、面瘫、横贯性脊髓炎、多发性神经根炎(吉兰-巴雷综合征)及急性神经根脊髓炎等，预后多良好。

（二）生殖系统并发症　腮腺炎病毒好侵犯发育成熟的生殖腺，故多见于青春发育期及以后的患者，小儿少见。

1. 睾丸-附睾炎　是除唾液腺外最易被波及的腺体。13～14 岁后发病明显增多，约占成人男性腮腺炎患者的 14%～35%，大多发生于腮腺炎病程 1 周左右，也可发生在腮腺肿大之前或无腮腺肿大。起病突然，体温可再度升高至 39～41℃，寒战、局部疼痛明显。检查发现睾丸肿大、压痛，阴囊皮肤水肿、鞘膜腔积液。数月后，1/3～1/2 患者发生不同程度的睾丸萎缩，病变常为单侧性，即使双侧也仅有部分曲精管受累，故较少引起不育症。有睾丸炎患者，约 85%同时合并附睾炎。

2. 卵巢炎　约占成人女性腮腺炎患者的 5%～7%，症状相对较轻，有发热、下腹部疼痛、月经不调，严重的可扪及肿大的卵巢，伴触痛，极少影响生育。

（三）胰腺炎　儿童少见，成人胰腺炎患者中约占 5%，常发生于腮腺肿大后 3～7 天，上腹剧痛和压痛，伴呕吐、发热、腹胀、腹泻和便秘。若同时腮腺肿大，则测血淀粉酶不宜作为诊断依据。血清脂肪酶常在起病 72 小时时升高，超过正常值 2 倍提示最近患胰腺炎。

（四）肾炎　病毒可直接损害肾脏，轻者尿中有少量蛋白质，重者临床表现及尿常规改变与肾炎相仿，个别可致急性肾衰竭。大多数预后良好。

（五）心肌炎　多见于病程第 5～10 天，可与腮腺肿大同时或在恢复期发生。表现为面色苍白、心率增快或减慢、心音低钝、心律不齐、暂时性心脏扩大，有收缩期杂音，心电

图可见窦性停搏、房室传导阻滞、ST 段下降、T 波低平或倒置、期前收缩等。大多数仅有心电图改变（3%～12%），而无明显临床症状。偶有心包炎。

（六）其他　乳腺炎见于 15 岁以上女性患者（31%），骨髓炎、肝炎、前列腺炎、前庭大腺炎、甲状腺炎、胸腺炎、血小板减少、荨麻疹、急性滤泡性眼结膜炎等均属偶见。关节炎发生率约 0.44%，主要累及大关节，多发生于腮腺肿大后 1～2 周内，可持续 2 天～3 个月不等，能完全恢复。

【实验室检查】

（一）周围血象　白细胞计数总数正常或者稍增高，分类淋巴细胞相对增多，有并发症时白细胞计数可增高，偶有类白血病反应。

（二）血清和尿淀粉酶测定　90%患者的血清淀粉酶轻至中度增高，尿中淀粉酶也增高。淀粉酶增高程度往往与腮腺炎肿胀程度成正比。此酶增高也可能与胰腺和小肠浆液造酶腺病变有关。

（三）血清学检测　①中和抗体试验：低效价 1：2 即提示现症感染。②补体结合试验：病程早期及第 2、3 周双份血清效价有 4 倍以上的增高或一次血清效价达 1：64 即有诊断意义。③血凝抑制试验：用鸡胚受病毒感染，其羊水及尿囊液可使鸡的红细胞凝集，腮腺炎患者恢复期血清有很强的抑制凝集作用，而早期血清的抑制作用较弱，如 2 次测定效价相差 4 倍以上，即为阳性。

（四）病原学检测

1. 检测特异性抗体　血清特异性 IgM 抗体效价增高是近期感染的诊断依据。常用 ELISA 法，此法敏感、特异、简便，对腮腺炎病毒感染后不表现腮腺炎，但呈脑膜脑炎或脑炎的病例，可检测脑脊液中特异性 IgM 抗体来明确诊断。测定 S 抗体和 V 抗体，S 抗体增高表明新近感染，S 抗体不增高而 V 抗体增高表明既往感染。

2. 分子生物学检测腮腺炎病毒 RNA　RT-PCR 和巢式 PCR 检测病毒 RNA 的敏感度高。此外基于 TaqMan 探针的一步法实时定量 PCR 可测定从 10～10^8 拷贝/ml 的病毒载量，该方法敏感度和特异度均高。

3. 病毒分离　腮腺炎肿大前 6 天至肿大后 9 天可从唾液中分离到病毒，并发脑膜脑炎或脑炎患者的脑脊液也常可分离到病毒。起病 2 周内的尿液可检测到病毒，因病毒血症很短暂，血中只在病初 2 日内可能测到。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断　根据流行情况、接触史及腮腺肿大的特征可作出诊断。不典型病例或可疑病例应依赖上述实验室检查方法，结合流行病学资料明确诊断。

（二）鉴别诊断

1. 化脓性腮腺炎　常为单侧性，局部红、肿、痛、热明显，拒按，后期有波动感，挤压腮腺可见脓性分泌物自腮腺导管口流出。外周血白细胞总数和中性粒细胞增高。

2. 颈部或耳前淋巴结炎　肿大不以耳垂为中心，局限于颈部或耳前区，为核状体，质坚硬、边缘清楚、压痛明显，表浅者可活动，伴有咽峡炎、耳部疮疖等。血象白细胞总数和中性粒细胞数增高。

3. 其他病毒感染所致腮腺炎　副流感病毒 1、3 型、柯萨奇病毒、流感病毒 A 型和单纯疱疹病毒，均可引起腮腺肿大和中枢神经症状，可进一步作病原学检查。

4. 症状性腮腺肿大　在糖尿病、营养不良、慢性肝病、慢性肾病或应用某些药物如碘化物、激素类等可引起腮腺肿大，为对称性，无肿痛，触之质软，组织检查主要为脂肪变性。

5. 其他原因所致的腮腺肿大　过敏性腮腺炎、腮腺导管阻塞，均有反复发作时，常肿大突然，消肿迅速。单纯性腮腺肿大多见于青春期男性，因功能性分泌增多，代偿性腮腺肿大，无其他症状。

6. 其他病毒所致脑膜脑炎　腮腺炎病毒感染所致脑膜脑炎可发生在腮腺肿大之前或可始终无腮腺肿大，难以与其他病毒所致者相鉴别。可借助病原学检测和结合流行病学资料来确诊。

【预后】

多数良好，个别伴有严重并发症如重型脑炎、心肌炎、肾炎等必须慎重处理，积极抢救。听力损害需引起重视，少数可留下耳聋和听力减退等永久性后遗症。

【治疗】

（一）一般治疗　对症和支持治疗。患者需卧床休息直至腮腺肿胀完全消退，注意口腔溃疡。饮食以软食为宜，并忌酸性食物，否则会加重腮腺疼痛。保证每天液体摄入量。可应用解热镇痛剂如对乙酰氨基酚以减轻局部疼痛和降温。氦氖激光局部照射对止痛、消肿有一定效果，高热、头痛、呕吐等可给予对症处理包括应用脱水剂。

（二）抗病毒治疗　早期应用利巴韦林有一定疗效。使用干扰素尚无可靠的循证学依据。

（三）并发症治疗　腮腺炎脑膜炎、脑炎患者治疗同其他病毒性中枢神经系统感染。并发睾丸炎者需卧床休息，用睾丸托带将睾丸位置抬高，局部冷敷，可考虑短期应用肾上腺皮质激素。胰腺炎大多较轻，可暂时禁食补液，必要时应用阿托品或东莨菪碱。

【预防】

尽早隔离患者至腮腺肿大完全消退为止，避免对易感者传播。由于腮腺炎病毒在腮腺肿大前已存在于唾液中，而且隐性感染者也可排病毒，仅靠隔离无法预防本病流行。

国外自 1996 年开始使用鸡胚细胞培养减毒活疫苗，小儿预防效果可达 97%，成人达 93%，腮腺炎病毒减毒活疫

苗与麻疹、风疹疫苗联合使用(MMR),结果满意,三者之间互不干扰。免疫后腮腺炎病毒的中和抗体可持续9.5年。目前全世界常用的疫苗株至少有10种以上,分别在鸡胚成纤维细胞、人二倍体细胞、鹌鹑胚成纤维细胞中培养传代所得。2007年12月卫生部公布《扩大国家免疫规划实施方案》把腮腺炎疫苗列入计划免疫,规定18～24月龄接种1剂次麻疹-腮腺炎-风疹联合减毒活疫苗(MMR)。流行性腮腺炎减毒活疫苗有良好免疫原性的免疫反应,抗体阳转率和保护率均较好,但为增加免疫的持久性,专家建议可在初免后3～4年进行加强免疫。

腮腺炎减毒活疫苗不能用于孕妇,不能用于先天性或获得性免疫功能低下者,也不能用于对鸡蛋蛋白过敏者。

人体免疫球蛋白、成人血液和胎盘球蛋白均无预防疾病的作用。

参考文献

1. 崔爱利,朱桢,王常银等. 中国2006—2008年流行性腮腺炎病毒的基因特征分析. 中国疫苗和免疫,2009,15(1):8-13.

2. 骆晓艳,朱向军,高志刚等. 天津市2005年流行性腮腺炎流行病学特征调查. 中国疫苗和免疫,2008,14(5):444-447.

3. 朱启镕,方峰. 小儿传染病学. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2009.

4. 傅传喜,梁建华,王大虎等. 疫苗对流行性腮腺炎保护效果的配对病例对照研究. 中国疫苗和免疫,2008,14(5):448-451.

5. 徐维祯,张国民,梁爽等. 流行性腮腺炎减毒活疫苗免疫学效果和保护效果的系统评价. 中国疫苗和免疫,2011,17(5):426-430.

第九节 天 花

黄玉仙

天花(variola,smallpox)是由天花病毒引起的,通过飞沫传染的一种烈性传染病。其传染性强,病情重,病死率高达20%～30%。临床上有严重的全身毒血症症状和成批出现的、离心分布的同期皮疹(自斑疹、疱疹、脓疱以至结痂、脱落)。1966年世界卫生大会决定每年耗资250万美元,规划10年消灭天花的方案。1967年执行,在世界卫生组织和全世界各国通力合作下,对天花进行了全球性监测和种痘,于1980年5月第33届世界卫生大会上,宣布全球已消灭天花。我国最后一例发生于1960年3月云南接近缅甸的边区,1977年10月在索马里发生的是世界上最后一次天花流行。目前天花已灭迹。但仍有几个问题需叙述。

(一)牛痘接种问题 由于天花已被消灭,且种痘有可能引起严重的不良反应,故婴儿出生后已不需要种痘,即使有猴痘发生的地方,如中非和西非某些国家,亦无须种痘。但自2001年美国"9.11"恐怖事件发生后,现在美国已在高危人群中又开始接种牛痘。

(二)天花疫苗的储备问题 虽然天花在人群中的传播已中断,很少有可能再次发生流行,但对于那些不可预测情况要有所准备,由于人群中不再接种疫苗,故人群均为易感者。世界卫生组织目前在瑞士安全可靠地存放了3050万剂天花疫苗作为应急储备。98%(Baxter公司捐赠的3000万剂ACAM2000TM天花疫苗)是第二代疫苗。剩余的储备为53万剂牛痘疫苗,即第一代疫苗,同时备有接种牛痘疫苗的分岔针。此外,通过虚拟储存机制,法国、德国、新西兰和美国等四个会员国已承诺在有额外需求的情况下向世界卫生组织提供2700万剂疫苗,以便急需。

(三)天花病毒保存株的销毁问题 现在全球仅在两处有高度安全措施的机构储存和研究天花病毒株:美国亚特兰大的疾病预防控制中心的世界卫生组织天花及其他痘病毒传染病合作中心及俄罗斯联邦新西伯利亚州科尔索沃的俄罗斯国家病毒学和生物技术国家研究中心,分别保存了来自世界各地的451株及120株病毒。这两个实验室每年向世界卫生组织秘书处递交年度报告,内容包括天花活病毒的使用和储存点的情况。为了防止天花病毒实验室意外逸出,造成天花再现的可能性,WHO曾多次讨论有关病毒株销毁问题。自1984年WHO第1次作出了要在1993年底销毁保存的天花病毒的决定以来,为了进行抗病毒药物及新型、安全疫苗的研究,找出有效防治天花的手段,WHO一再决定推迟病毒株的销毁,但需由WHO天花病毒研究咨询顾问委员会定期向大会报告研究的结果。根据2011年第六十四届世界卫生大会的决议,将于2014年在第六十七届世界卫生大会上审查天花病毒的研究现状,并将根据审查结果,讨论和确定销毁剩余的天花病毒储存的日期。因此天花病毒株销毁与否至今仍是每年世界卫生大会需要讨论的重要话题。

(四)目前有关天花病毒研究的成果 目前对天花病毒的研究包括病毒的基因组学、诊断技术、抗病毒药物、疫苗、动物模型及发病机制等方面。根据世界卫生组织报告,科学家已获得49个病毒株的全基因序列,实时聚合酶链反应技术已能在样本中检测到只有50拷贝的病毒含量,并能从其他相似病毒感染中区分出来,有足够的敏感度和特异性;已建立多种动物模型如缺陷的C57BL/6小鼠经鼻内途径对低剂量猴痘病毒敏感、大剂量猴痘病毒或天花病毒经静脉内接触途径在猴子身上模拟出类似出血性天花的模型、致死剂量可以低至5×10^2PFU牛痘病毒经鼻内途径感染绒猴等,动物模型的建立将有助于发病机制、抗病毒药物及疫苗的研究;西多福韦、ST-246(特考韦瑞)和CMX001(HDP-西多福韦)等三种化合物可以抑制天花病毒在培养细胞和多种动物模型(替代正痘病毒感染模型)中复制,并已获得美国FDA用于治疗正痘病毒感染的新药临床研究(IND)许可,而且这三种药物都用于治疗与痘苗病毒疫苗接种相关的不良事件,初步的药物人体实验正在进行中;抗天花免疫球蛋白(VIG)现已被美国疾病控制中心推荐唯一

11

作为用于治疗接种天花疫苗并发症的有效药物，新型的亚单位疫苗、减毒活疫苗及DNA疫苗正在研制中，其中通过细胞培养而获得的活疫苗ACAM2000安全性和有效性均已超过现有的天花疫苗，美国FDA已批准该疫苗可正式用于人的免疫接种。

参考文献

1. WHO/HSE/GAR/BDP/2010. 3. Scientific review of variola virus research, 1999—2010, 1-117.

2. WHO: Sixty-Fourth World Health Assembly, Tenth plenary meeting, 24 May 2011, WHA64(11): Smallpox eradication: destruction of variola virus stocks.

第十节　淋巴细胞脉络丛脑膜炎

翁心华　陈澍

淋巴细胞脉络丛脑膜炎(lymphocytic choriomeningitis, LCM)系LCM病毒所致的急性传染病。本病的经过可有流行性感冒样症状至脑膜炎、脑炎等程度不等的表现。正常人感染病程具自限性，预后良好，器官移植患者感染则具有很高的死亡率。本病实为动物源性的传染病，LCM病毒的天然宿主为褐家鼠。

【病原】

LCM病毒为RNA病毒，大小为40～60nm。在形态学和血清学上与拉沙病毒、Machupo病毒、Tacaribe病毒等相似，故亦属于沙粒病毒(*Arenavirus*)。病原体有许多致病性不同(亲不同组织性、毒力等)的型别，但各型具有相同的组特异性抗原。病毒在56℃1小时可被灭活。在乙醚、甲醛、紫外线及pH<7时均易被破坏。在50%甘油、-70℃可长期保存。本病毒在鸡胚或鼠胚成纤维细胞组织培养中能够生长，对小鼠、白鼠、豚鼠、田鼠、兔、猴等均具致病力。

【流行病学】

本病呈世界性分布，一般呈散发，以秋冬季为主，美国成年人的感染率约为5%。实验室的意外感染，可致本病的暴发流行。国内很少有本病的报道。

本病的传染源主要为小褐家鼠、田鼠，野生啮齿动物也可作为传染源。需要注意的是动物实验经常使用的各种大鼠、小鼠也可携带病毒。病鼠的尿、粪、唾液、鼻分泌物等中均含有病毒，使尘埃或食物受染，通过呼吸道及消化道使人感染；与病鼠的皮毛、排泄物接触也可感染发病；另有证据表明实体器官移植传播、母婴传播也是该病的传播方式。男女老幼均具易感性，年长儿童及青壮年的发病率较高；实验室工作者、动物饲养者等的患病机会较多，一次感染后(包括隐性感染)均可获较持久的免疫力。

【发病机制与病理】

本病的发病机制尚未完全阐明，病毒首先侵入呼吸道时，可在上皮细胞内大量繁殖，故不少患者表现为上呼吸道感染或“流感样”症状。病毒入血后导致病毒血症，可感染多个脏器，并能通过血脑屏障而感染脑膜细胞。本病死亡者极少；故很少有关其病理学改变的报告，主要的发现是脑肿胀、脑膜及脉络丛有淋巴细胞及单核细胞浸润，毛细血管出血、坏死等。但也曾有报告中枢神经系统并无病理改变，而病变仅见于肺、肝、肾与肾上腺等脏器。

【临床表现】

本病的潜伏期为6日至数周，临床表现多样。

(一)流感样型　起病大多急骤，发热可达39℃以上，伴有背痛、头痛、全身肌肉酸痛。部分患者诉有恶心、呕吐、畏光、淋巴结肿痛、腹泻、皮疹或咽痛、鼻塞流涕、咳嗽等症状。病程2周左右，偶有复发。病后乏力感可持续2～4周。

(二)脑膜炎型　可出现于“流感样”症状后(常有短暂缓解期)，或直接以脑膜炎症状开始。起病急，表现为发热、头痛、呕吐、脑膜刺激征等，除幼儿外，惊厥少见。神志一般无改变。病程约2周。

(三)其他　脑膜脑炎型、脑脊髓炎型等罕见，表现为剧烈头痛、谵妄、昏迷、惊厥、瘫痪、精神失常等。部分病例有神经系统后遗症，如失语、失聪、蛛网膜炎、不同程度的瘫痪、共济失调、复视、斜视等。本病偶可并发睾丸炎、腮腺炎、肺炎、关节炎、孕妇流产、先天性视力丧失等。

在器官移植或免疫缺陷的患者中本病表现为高热、肌痛、出血倾向等出血热样综合征，一般没有中枢神经系统表现，外周血以及脑、脾等脏器中均可分离到高滴度的病毒。血清免疫荧光试验、补体结合试验则持续阴性。

【实验室检查】

周围血象示白细胞总数正常或减少，淋巴细胞相对增多，每有异常淋巴细胞出现。血小板减少、轻度肝功能异常亦常见。脑膜炎型患者的脑脊液细胞数可增至(100～500)$\times10^6$/L，甚至1000×10^6/L以上，其中90%以上为淋巴细胞；蛋白质增多，但一般不超过1000mg/L；糖正常或稍减低，氯化物正常。压力正常或稍增高。

急性期患者血液或脑脊液接种于小白鼠脑或腹腔中，可分离出病原。血清免疫荧光试验在病程第1周即可阳性，有利于早期诊断。补体结合试验于病程10～14日呈阳性，滴度于5～8周达高峰，4～6个月内消失。中和试验仅用于流行病学调查。脑脊液恢复期测得特异性IgG水平达急性期4倍以上或者急性期测得IgM有一定诊断意义。近年有报道采用反转录PCR法以及基因重组的LCM核蛋白进行诊断，敏感度与传统方法相似，特异性更高。

【诊断与鉴别诊断】

有与田鼠、小白鼠接触史，住处有鼠或附近有同样患者，“流感样”症状暂时缓解后，继而出现脑膜刺激征，脑脊液中增多的细胞几乎全为淋巴细胞，氯化物正常而糖相对减少者等，均有重要参考价值。确诊有赖于血清学试验或病毒分离。

本病易与流感、其他病毒性呼吸道感染、各种病毒性脑膜炎、结核性脑膜炎等混淆，应依流行病学资料、血清学检查及病毒分离作出鉴别。因周围血液中可出现少量的异常细胞，故易与传染性单核细胞增多症合并脑膜炎的患者相混淆，但后者的异常淋巴细胞总数可达10%以上，且嗜异性凝集试验每呈阳性，EB病毒抗体(IgM型膜壳抗体)亦多为阳性。

【预后】

绝大多数顺利恢复，罕见死亡，伴脑炎者恢复较慢，并可有神经系统后遗症。免疫缺陷者、先天感染者、器官移植感染者预后相对不佳。

【治疗】

本病无特殊治疗。头痛较剧时给予对症处理，脑压增高者则可采用甘露醇等脱水剂。

器官移植等免疫缺陷者感染LCM可通过减少免疫抑制剂用量等方法尽快提高机体细胞免疫水平，并可加用利巴韦林抗病毒治疗。

【预防】

主要的预防措施为消灭家鼠，避免进食可能被鼠类污染的饮食，实验工作者应加强个人防护。患者无须隔离。

参考文献

1. Fischer SA, Graham MB, Kuehnert MJ, et al. Transmission of lymphocytic choriomeningitis virus by organ transplantation. N Engl J Med, 2006, 354(21): 2235-2249.

2. Peters CJ. Lymphocytic choriomeningitis virus-an old enemy up to new tricks. N Engl J Med, 2006, 354(21): 2208-2211.

3. Jamieson DJ, Kourtis AP, Bell M, et al. Lymphocytic choriomeningitis virus: an emerging obstetric pathogen? Am J Obstet Gynecol, 2006, 194: 1532-1536.

第十一节 水 痘

俞 蕙

水痘(chickenpox, varicella)是由水痘-带状疱疹病毒(*Varicella-zoster virus*, VZV)引起的一种传染性很强的急性传染病，皮肤和黏膜上分批出现斑疹、丘疹、疱疹和痂疹，皮疹呈向心性分布，全身症状较轻为此病特征。儿童期发病绝大多数症状较轻，但新生儿和免疫缺陷者发病后有时可致死。成人少见，但症状比儿童严重。

【病原】

VZV属疱疹病毒科，为双链的脱氧核糖核酸(DNA)病毒，直径150～200nm，为有包膜的三维对称20面体。病毒糖蛋白至少有8种，包括gE、gB、gH、gI、gC、gL、gK及gM，主要存在于病毒包膜和感染细胞的胞膜中，与病毒的致病性和免疫原性有密切关系。VZV仅对人有传染性，只有一个抗原血清型，与单纯疱疹病毒抗原有部分交叉反应。VZV具潜伏-活化特性，原发感染(水痘)后可潜伏在三叉神经节或脊髓背神经节内，激活后引起再感染(带状疱疹)。病毒在外界环境中的生活力很弱，能被乙醚灭活。

【流行病学】

(一) 传染源 患者是唯一的传染源，自发病前1～2天直至皮疹干燥结痂期均有传染性。

(二) 传播途径 主要通过空气飞沫经呼吸道传播，另可直接接触疱疹的疱浆而染病，传染性很强。在集体托幼机构中易感者接触后80%～90%可发病。

(三) 易感性 任何年龄均可感染，以婴幼儿和学龄前、学龄期儿童发病较多，6个月以下的婴儿较少见。孕妇患水痘时可感染胎儿，形成胎儿水痘综合征。使用免疫抑制剂或细胞毒药物的患者感染本病后病情严重且可致死。

本病全年均可发生，以冬、春季更多见。水痘在易感人群中的播散主要取决于气候、人口密度和医疗卫生条件等因素。

【发病机制与病理】

病毒经空气飞沫或直接接触而感染呼吸道黏膜和球结膜，在鼻咽部局部淋巴结增殖复制4～6天侵入血液，可能在肝、脾和其他单核-吞噬细胞系统复制，并向全身扩散。感染后有时以静止状态存留于神经节，复发感染时可表现为带状疱疹。

本病病变主要在皮肤的棘状细胞层，呈退行性变及细胞内水肿，形成囊状细胞，核内有嗜酸性包涵体，囊状细胞或多核巨细胞裂解加以组织液渗入即形成疱疹。真皮可有毛细血管扩张和单核细胞浸润。黏膜病变与皮疹类似。

抗VZV IgM在出疹时即已产生，持续约2个月；抗VZV IgG在病后4～8周达高峰，持续约6个月后渐下降并长期维持。特异性细胞免疫在抗病毒机制中可能起主要作用，包括特异性细胞毒性T细胞、NK细胞和抗体依赖性细胞毒作用。

【临床表现】

(一) 潜伏期 10～21天，一般14～16天。

（二）前驱期　成人于皮疹出现前1～2天可先有发热、头痛、咽痛、四肢酸痛、恶心、呕吐、腹痛等症状。小儿则皮疹和全身症状多同时出现。

（三）发疹期　皮疹首先在躯干、头部或面部出现，最后达四肢，其特点呈向心性分布。最开始的皮疹为粉红色小斑疹，数小时内变为丘疹，再经数小时变为疱疹。从斑疹→丘疹→疱疹→开始结痂，短者仅6～8小时。皮疹发展迅速是本病特征之一。水疱2～5mm大小，基部有一圈红晕，像是“玫瑰花瓣上的露水”。当水疱开始变干时红晕亦消退。皮疹往往很痒。疱疹初呈清澈水珠状，经24～48小时以后液体变得浑浊。疱疹壁薄易破，压之无坚实感。数日后从水疱中心开始干结，最后结痂，再经1～2周痂脱落。水痘皮损表浅，无继发感染者痂脱后不留瘢痕。因皮疹分批出现，故在病程中可见各期皮疹同时存在。口腔、咽部或外阴等黏膜也常见皮疹，并迅速变为水疱，随即破裂成小溃疡。

上述为典型水痘。轻型者皮疹不多，全身症状亦较轻。重者皮疹密布全身且可融合，甚至累及内脏。成人水痘常属重型。

不典型水痘少见，可有以下几种类型：

1. 出血性、进行性和播散性水痘　病程长达2周以上，主要见于免疫缺陷患者或使用免疫抑制药物治疗的患者，疱疹内有血性渗出，正常皮肤上可出现瘀点及瘀斑。常并发血小板减少而致鼻出血、消化道出血和血尿，严重者发生弥散性血管内凝血（DIC），病死率可达20%。

2. 先天性水痘综合征或新生儿水痘　孕母在妊娠20周前感染水痘，2%胎儿可发生先天性水痘综合征，表现为出生体重低、瘢痕性皮肤病变、肢体萎缩、视神经萎缩、白内障、智力低下等，容易继发细菌感染。孕母在分娩前或分娩后1周内患水痘，常可引起新生儿水痘。若孕母患病至分娩的相距时间<7天，新生儿常于生后5～10天发病，会导致新生儿播散性水痘，甚至死亡，病死率高达30%。

3. 大疱性水痘　疱疹融合成为大疱，皮疹处皮肤及皮下组织坏死而形成坏疽型水痘。

【并发症】

（一）继发皮肤细菌感染　是较常见的并发症。常见的致病菌为金黄色葡萄球菌及化脓性链球菌，包括局部皮疹化脓性感染、蜂窝织炎、急性淋巴结炎、丹毒、败血症等。

（二）神经系统并发症　常见的为脑炎，多发生在病程第3～8天，少数见于出疹前2周或出疹后3周，症状和脑脊液所见与一般病毒性脑炎相仿，病死率为5%～25%。其他少见的神经系统并发症有横断性脊髓炎、周围神经炎、视神经炎等。

（三）原发性水痘肺炎　多见于成人、免疫缺陷者和新生儿。轻者可无症状或只有干咳，重者有咯血、胸痛、气急、发绀等。肺炎症状多见于出疹后2～6天，亦可见于出疹前或出疹后10天。X线检查可确诊。

（四）其他　Reye综合征常发生于水痘后期，伴呕吐、不安和激惹，进展到脑水肿。由于阿司匹林也被认为与Reye综合征有关，因此国外认为水痘感染时最好禁用阿司匹林退热。少见的并发症有心肌炎、肾炎、肝炎、关节炎、胰腺炎、睾丸炎等。

【实验室检查】

（一）血象　白细胞总数正常或减少，淋巴细胞增高。

（二）病毒学检查

1. 电子显微镜检查　取新鲜疱疹内液体直接在电镜下观察疱疹病毒颗粒。

2. 病毒分离　在起病3日内，取疱疹内液体接种人胚羊膜组织，病毒分离阳性率较高。

（三）免疫学检查　常用的为补体结合试验。水痘患者于出疹1～4日血清中即出现补体结合抗体，2～6周达高峰，6～12个月后逐渐下降。

（四）分子生物学检查　PCR方法检测VZV DNA，为敏感和快速的早期诊断手段。

【诊断与鉴别诊断】

根据水痘接触史和典型皮疹特征，不难做出临床诊断。必要时可选做实验室检查明确诊断。重症患者及并发细菌感染时，需和下列疾病鉴别。

（一）脓疱疮　好发于鼻唇周围或四肢暴露部位，初为疱疹，继成脓疱，然后结痂。无分批出现的特点，黏膜处不常见，无全身症状。

（二）手足口病　系肠道病毒感染所致，夏秋季多见，多发生于婴幼儿，手掌、足底部位出现疱疹，口腔黏膜疱疹和溃疡。皮疹疱液少，疱壁厚而稍坚硬，疱疹不痛、不痒、不结痂，病程1周左右痊愈。

（三）丘疹样荨麻疹　系梭形水肿性红色丘疹，丘疹中心有针尖或粟粒大小的丘疱疹或水疱，扪之较硬。分布于四肢或躯干，不累及头部或口腔，不结痂，但有奇痒感。

（四）带状疱疹　VZV原发感染后常以静止状态留存于感觉神经内，此时血中特异抗体滴度持续处于低水平。潜伏期后或再感染时，病毒重新复制，特异性抗体升高。疱疹沿一定的神经干径路分布，不对称，不超过躯干的中线。局部有显著的刺痛和灼热感，偶有病灶播散或引起其他并发症。

（五）单纯疱疹病毒感染　单纯疱疹病毒感染也可引起水痘样皮损，这类播散性的单纯疱疹病毒感染常继发于异位皮炎或湿疹等皮肤病，确诊有赖病毒分离。

（六）急性脑病伴内脏脂肪变性（Reye综合征）　本病不多见，仅见于儿童。一般发生在水痘恢复期，可突然出现呕吐，意识障碍，肝大伴转氨酶升高，血氨升高，血糖和脑脊液糖有时降低。肝、肾、脑有明显脂肪变性伴重度脑水肿，

病死率高，需与水痘脑炎相鉴别。

【预后】

水痘预后一般良好。痂脱落后大多无瘢痕，但在痘疹深入真皮层以及有继发感染者，可留有浅瘢痕，通常出现在前额与颜面，呈椭圆形。重症水痘或并发重型脑炎、肺炎者可导致死亡。接受免疫抑制剂或细胞毒药物治疗者发生的水痘和新生儿水痘患者的病情均较重，病死率高。

【治疗】

水痘一般忌用肾上腺皮质激素，因其他疾病原已用激素的水痘患者，在情况许可时，应尽快减至生理剂量或逐渐停用。

（一）一般治疗和护理　患者应隔离至全部疱疹干燥结痂为止，一般不少于病后2周。勤换衣服，勤剪指甲，保持皮肤清洁，防止因抓破水疱而引起继发感染。局部可涂搽莫匹罗星。

（二）抗病毒治疗　阿昔洛韦（无环鸟苷）是治疗水痘首选药物，剂量为每次5～10mg/kg，8小时1次，静脉滴注，滴注时间>1小时。疗程7天或直至48小时无新的皮损出现。口服用药适用于≥1岁无并发症者，80mg/(kg·d)，分4次，每次最大剂量为800mg，连用5天。

（三）免疫制剂　麻疹减毒活疫苗治疗水痘效果明显。水痘患者肌内注射，每日1次，共1～2次，可加速疱疹形成干痂，防止新疱疹出现。

（四）并发症治疗　水痘继发细菌感染时可选用适当的抗菌药物。并发脑炎者应给予对症处理，包括吸氧、降低颅内压、保护脑细胞、止惊等措施。肺炎应给予相应治疗。

【预防】

在集体机构中，对接触患者的易感者应检疫3周。被患者呼吸道分泌物或皮疹内容物污染的空气、被服和用具应采用通风、紫外线照射、暴晒、煮沸等方法消毒。

（一）主动免疫　Oka株水痘减毒活疫苗（Oka strain varicella attenuated live vaccine，VarV）是在许多国家被应用的疱疹病毒疫苗。1995年3月，美国食品药品管理局批准水痘减毒活疫苗用于未患过水痘的12月龄以上者，1次剂量为0.5ml皮下注射，12～15月龄初种，4～6岁复种；13岁以上儿童和成人注射2次，间隔4～8周。接种1剂疫苗后，血清抗体阳性率超过95%。

我国尚未将水痘疫苗接种纳入计划免疫中，但在部分省市的部分地区开展过水痘疫苗的试点接种，接种后的随访发现对接种者的保护率为73%，国产和进口疫苗的保护率及安全性相似。

（二）被动免疫　水痘-带状疱疹免疫球蛋白（VZIG）是用高效价水痘痊愈期血清制备的，在接触水痘患者4天内立即注射有预防效果，而皮疹出现后再接种不会改变疾病的病程。可用于高危易感人群（无水痘病史的免疫抑制者、生前5天内或生后2天内母亲患水痘的新生儿）接触后预防。新生儿剂量为125U，其他年龄组每10kg体重125U（最大剂量625U），肌内注射。高危新生儿给予被动免疫后，约半数仍会发病，但病情通常较轻。

参考文献

1. 胡昱，陈雅萍，李倩等. Oka株水痘减毒活疫苗流行病学保护效果Meta分析. 中国疫苗和免疫，2011，17(5)：431-435.

2. Shapiro ED，Vazquez M，Esposito D，et al. Effectiveness of 2 dose of varicella vaccine in children. J Infect Dis，2011，203(3)：312-315.

3. Leung J，Harpaz R，Baughman AL，et al. Evaluation of laboratory methods for diagnosis of varicella. Clin Infect Dis，2011，51(1)：23-32.

第十二节　单纯疱疹

王月华　王侠生

单纯疱疹（herpes simplex）由单纯疱疹病毒引起。祖国医学称为“热疮”。

【病原】

单纯疱疹病毒（*Herpes simplex virus*，HSV）是一种双链线形DNA病毒，人类是唯一的天然宿主。根据其抗原性质的不同，可有多种型别，其中HSV-1主要引起头面部皮肤、黏膜感染；HSV-2主要引起生殖器和肛门感染。两者有50%的同源性。

【流行病学与发病机制】

本病经直接或间接地接触患者疱液、唾液、生殖器分泌物而传染。分为以下两种感染方式：

（一）原发感染　发生在无免疫力的人群中，如婴幼儿。多为隐性感染，仅约10%出现症状，表现为疱疹性湿疹、疱疹性牙龈炎、角膜结膜炎甚或疱疹性脑炎、肝炎等。由于HSV不诱导人体产生永久免疫力，故一旦抵抗力减弱时，潜伏的HSV会复制繁殖而发病。

（二）复发感染　原发感染后潜伏在局部感觉神经节细胞中的病毒，受某些因素激活，导致一至多处皮疹复发。口腔附近的单纯疱疹复发率可达50%。生殖器疱疹复发率可高达95%。有细胞免疫低下或缺陷的患者病情较严重。

近年发现HSV-1和HSV-2分别与唇癌和宫颈癌有关，从宫颈癌脱落细胞中检出HSV-2抗原及HSV-2基因片段并有特异性mRNA存在。

【病理】

表皮内水疱，早期为多房性，后期为单房性。疱内见气

球状细胞即圆形肿胀的表皮细胞，无棘突，胞质嗜酸性。胞核内可见 3～8μm 大小嗜酸性包涵体。超微结构可区分 HSV-1 和 HSV-2。

【临床表现】

原发性皮疹好发于皮肤和黏膜交界处如口角、唇缘等部位。常在急性发热性疾病时伴发。起初局部有灼热或痒感，数小时后患处皮肤潮红，继而出现一至数群粟粒样成簇水疱，多不融合。疱壁薄液清、易成糜烂面，数日结痂脱落而愈。可留暂时性色素沉着。病程约 7～10 天。皮损严重或伴继发感染者，可有发热和局部淋巴结肿大，愈后可留有浅瘢痕。

孕期头 3 个月发生原发感染者可影响胎儿的生长发育。新生儿疱疹常严重，可出现多种脏器如肝、中枢神经系统受累而迅速致死，但皮肤则仅有少数水疱或不出现水疱。

复发性单纯疱疹常见于成人。可在原发或其他部位反复发作，多在面部及生殖器，也可在臂、肩、下胸腰等处。疱疹较原发的小，发生前后有灼热或疼痛。女阴处损害则因局部潮湿及摩擦等因素，水疱常不明显，呈浸渍糜烂面或浅溃疡，可伴局部淋巴结肿大。

【诊断与鉴别诊断】

根据反复在皮肤、黏膜交界处发生成簇水疱，有一定诱因，病程较短，不难诊断。如病变较广泛时，应与带状疱疹和水痘相鉴别（见本章第十三节“带状疱疹”）。必要时可作疱液涂片、组织培养接种、免疫荧光检查。感染初的 8 周可测得血清抗体 IgG、IgM。PCR 法可检测 HSV 的特异亚型，该法的敏感度高，有助于明确诊断和确定病毒类型。

11

【防治】

以缩短病程、防止继发感染和复发为主。局部可外涂 1%樟脑 5%硫黄炉甘石洗剂、阿（喷）昔洛韦乳膏或 5%咪喹莫特凝胶等。

病重者，可注射丙种球蛋白或干扰素，并以阿昔洛韦 10mg/kg 静脉滴注，每 12 小时一次。对阿昔洛韦或同系药耐药患者可选用膦甲酸钠。但需注意药物对肾及骨髓的损伤。

患生殖器疱疹的产妇，剖宫产可预防新生儿感染。

参考文献

郭芳，王得新. Ⅰ型和Ⅱ型单纯疱疹病毒感染的抗病毒治疗. 中国现代神经疾病杂志，2011，11(5)：499-503.

第十三节　带状疱疹

王月华　王侠生

带状疱疹（herpes zoster）是由水痘-带状疱疹病毒感染所致，病变以沿周围神经分布的群集疱疹和神经痛为特征。祖国医学称为“缠腰火丹”。

【病原】

本病的病原属 DNA 疱疹病毒，与水痘病毒一致，称为水痘-带状疱疹病毒（*Varicella-zoster virus*，VZV），具嗜神经和皮肤的特征。

【流行病学与发病机制】

本病在婴幼儿等无或低免疫力的人群中，病毒经呼吸道黏膜入侵引起原发感染，发生水痘或呈隐性感染。病毒感染后长期潜伏在脊神经或脑神经的神经节细胞中，被某些因素激活后，病毒从一或数个神经节沿各自支配的周围神经到达皮肤，引起复发感染，即带状疱疹。

本病散发。老人、局部创伤、系统性红斑狼疮、淋巴瘤、白血病、人类免疫缺陷病毒（HIV）感染者以及较长期接受糖皮质激素、免疫抑制剂和放疗的患者等明显易感，且病程迁延，病情较重，后遗神经痛（post-herpetic neuralgia，PHN）也较突出。

【病理】

水疱位于表皮深层，疱内及边缘处可见明显肿胀的气球状表皮细胞。变性的细胞核中可见嗜酸性核内包涵体。病变处相应的神经节、脊髓后柱节段性脊髓灰白质、神经后根均有剧烈炎症反应。真皮内的感觉神经纤维在皮疹出现后不久也出现明显变性。

【临床表现】

常先有轻度的前驱症状，如发热、乏力、局部淋巴结肿痛及患处皮肤灼热、感觉过敏或神经痛等。

典型皮损为红斑上成簇不融合的粟粒至黄豆大丘疹、丘疱疹、水疱，疱液清，疱壁紧张，围以红晕。皮损沿外周神经呈带状分布，数日后水疱干涸结痂，可有暂时性色素沉着，多无瘢痕。因机体免疫状态不同，表现常各异，并有不同名称：有神经痛而无皮疹者称无疹性带状疱疹；仅有红斑、丘疹而不发展为水疱的称顿挫性；发生大疱的为大疱性；出血的为出血性；坏死明显的为坏疽性；皮损因病毒血源播散的称泛发性；累及内脏如肺、肝或脑部时称带状疱疹性肺炎、肝炎或脑炎。极少数可累及两个以上神经节产生双侧性或同侧有数支不同神经分布的损害。

神经痛包括 PHN 为本病的特征之一，老年患者则呈阵发性加剧，在皮损消退后可持续数月或更久。患儿痛感较轻或无。

带状疱疹病毒最易侵犯胸、腹部皮肤，该部位多因肋间神经病变所致，易于诊断。而其他部位的脊神经多与附近的几个脊神经相联合而形成颈、臂、腰、骶髂神经丛，该四个神经丛再分出许多周围神经，分别支配颈、上肢、下肢和会

阴部皮肤。颈部、腰骶部神经发病后，需从皮损部位来推断脊神经病变区域。

脑神经常累及三叉神经和面、听神经。老年人多累及三叉神经，其中又以眼支最多见，常有剧痛，皮损位于单侧额面部，鼻尖部出现皮疹者易合并眼炎，重者可失明。上颌支受累时，悬雍垂和扁桃体可出现水疱，下颌支受累时，则在舌前、颊黏膜等处出现水疱。面、听神经受病毒侵犯后，外耳道或鼓膜出现水疱并可有耳鸣、耳聋、眩晕、恶心、呕吐、眼球震颤及患侧面瘫、舌前 2/3 处味觉消失等症状，又称为耳带状疱疹，由此组成的面瘫、耳痛和外耳道疱疹三联症又称 Ramsay-Hunt 综合征。

脑神经或颈神经节被病毒侵犯后如向上蔓延，可产生带状疱疹性脑膜脑炎，引起头痛、呕吐、惊厥等症状。

此外，病毒由脊髓后根神经侵及自主神经的内脏神经纤维后，可产生相应系统的症状，如胃肠炎、膀胱炎、腹膜炎、胸膜炎等表现。

本病病程一般约 2～3 周。泛发或复发者常提示有免疫功能缺陷，应注意潜在免疫缺陷性疾病、获得性免疫缺陷综合征（AIDS）及恶性肿瘤的可能性，尤其是年轻人反复发作更应警惕 AIDS。

【诊断与鉴别诊断】

根据单侧沿外周神经分布的成簇水疱性损害伴有神经痛，诊断不难。本病应与单纯疱疹相鉴别。应注意带状疱疹前驱期及无疹性带状疱疹时易误诊为肋间神经痛、胸膜炎或急腹症等。

【防治】

以抗病毒、消炎、止痛和局部对症治疗为主。

（一）全身疗法

1. **抗病毒药物** 阿昔洛韦口服 0.2～0.4g，4～5 次/日，连服 7 日或静滴，后者按 10mg/kg 计算，每 8 小时 1 次，共 7～10 天。或伐（泛）昔洛韦口服（0.3g，1 日 2～3 次，连服 7 日）。或溴夫定口服 125mg，每日一次，连续七天，在疱疹产生的 48～72 小时内可迅速抑制病毒复制，有利于阻止皮损扩散，缩短病程、镇痛和预防 PHN 的发生，有助于免除或减少糖皮质激素和镇痛剂的应用。老年、肾功能不全者无须减量用药。

2. **止痛剂** 可采用罗通定、布桂嗪、卡马西平、阿米替林、加巴喷丁、普瑞巴林等甚或吗啡类镇痛剂等。严重的可作普鲁卡因局部封闭。

3. **免疫调节剂** 转移因子、α-干扰素、胸腺素或丙种球蛋白等可酌情选用，以减轻症状，缩短病程。

4. **糖皮质激素** 对老年和眼受累患者，早期给予中等剂量泼尼松（20～40mg/d）10～14 天，有缓解神经痛及预防 PHN 等作用。

5. **针刺** 取合谷、曲池；阳陵泉、足三里、三阴交等穴位。亦可用耳针，均具止痛效果。

（二）局部疗法 以干燥、消炎为主，如疱未破时可外涂硫黄炉甘石洗剂，1 日多次，也可采用阿（喷）昔洛韦乳膏，若疱已破溃，酌情以 3%硼酸液湿敷，1 日 3～5 次。

（三）物理疗法 氦氖激光、紫外线照射及频谱电疗等均有一定的消炎及止痛效果。

参考文献

Levin MJ, Gershon AA, Dworkin RH, et al. Prevention strategies for herpes zoster and post-herpetic neuralgia. J Clin Virol, 2010, 48(1): S14-19.

第十四节 巨细胞病毒感染

卢洪洲

巨细胞病毒（*Cytomegalovirus*，CMV）亦称细胞包涵体病毒，由于受感染细胞肿大，具有巨大的胞浆及核内包涵体故名。CMV 是人类疱疹病毒 5 型，分布广泛，可以引起肺、视网膜、泌尿生殖系统、中枢神经系统、肝脏、血液循环系统及胃肠道系统等病变，并可能与恶性肿瘤的发生有关。HIV/AIDS 患者 CMV 感染的发病率可高达 90%。

【病原】

CMV 又称为涎病毒，属人疱疹病毒科 β 亚科，具有严格的种属特异性，仅在人二倍体成纤维细胞中缓慢生成和传代，是人疱疹病毒科中最大、结构最复杂的病毒。CMV 呈球形，直径约 200nm，核心为 230kb 的线性双链 DNA，含有编码 200 余种蛋白的基因，其壳体由含 162 个壳粒的正 20 面体构成。它有 1 个血清型，可分 3 个以上亚型。CMV 对外界抵抗力差，65℃加热 30 分钟、紫外线照射 5 分钟、乙醚等均可使之灭活，亦不耐酸。实验室中反复的冻融或 -20℃以下低温均影响 CMV 的感染性。10%的家用漂白粉可使其感染性明显降低。CMV 广泛存在于全身各组织器官内，可直接导致宿主细胞损伤，主要侵犯上皮细胞，全身主要脏器、腺体及神经系统均可累及。

【流行病学】

（一）传染源 传染源是患者及病毒携带者。已发现在血液、唾液、眼泪、尿液、精液、粪便、子宫颈和阴道分泌物、乳汁等均存在 CMV。病毒能经由乳汁、唾液及尿排出，可持续数周到几年。

（二）易感人群 CMV 遍布世界各地，人对其有广泛的易感性。人是 CMV 的唯一宿主。血清学调查表明，40%～100%的成人有 CMV 抗体，其流行无季节性。其易感性因国家及经济状况而异。在亚洲和非洲 90%的人口受过感染，大多数人在青少年时期即有抗体，而西方国家则较晚。调查还表明，低经济收入人群易感性高。70 岁左右

人群比20岁左右人群易感。女性的易感年龄在20～30岁间，男性则在35岁以后，到50～60岁，男女基本相同。体内虽已产生循环抗体，但病毒仍能够持续或间断排出，说明是慢性或隐性感染。只有当宿主免疫状态失去平衡，如器官和骨髓移植、艾滋病、癌症、妊娠以及应用免疫抑制剂等，潜伏的病毒得以复活。

（三）传播途径　①先天性感染（宫内感染）：妊娠期，病毒可通过胎盘传播给胎儿。②获得性感染（围生期感染）：如宫颈分泌物中的病毒可经产道传播给新生儿。③乳汁传播：乳汁中的病毒，可在母乳喂养时直接传给婴儿。④接触排毒者的唾液、尿、眼泪后也可被感染。⑤同源性CMV感染：输血和器官移植均可造成CMV感染，多次输血或一次大量输血会使感染的危险性增加，输入含白细胞血液则危险性更高，器官或骨髓移植术后CMV感染率也高。⑥性交传播：病毒常常存在于泌尿生殖道的分泌物、精液或宫颈分泌物中，所以通过性交可直接传播。

（四）流行状况　在发达国家，20%的幼儿出生前接触过CMV，发展中国家其感染率更高，在非洲感染率接近100%。根据调查，在人生命过程中可有两个感染高峰期：第一在围生期，根据某些经济发达国家调查，围生期感染率（由尿排毒率测知）为36%～54%，其后感染率缓慢增长；第二高峰在生育期，可能与性活动有关，该期的宫颈和精液病毒检出率均较高。血清学检查显示健康人群CMV抗体阳性率为80%～100%，男女无明显差异，说明CMV感染甚为普遍。

【发病机制】

目前认为，CMV在人体中常潜伏在血管内皮细胞和平滑肌细胞内，当病毒活化并攻击靶细胞时，先以其衣壳黏附于靶细胞膜上，其后病毒基因和宿主细胞的基因融合，继而宿主细胞出现变性，体积增大，呈现为巨细胞化，进而崩解，导致局部坏死及炎症。病毒感染后人体细胞会释放花生烯酸。其后在环氧化合酶的催化作用下，产生大量环氧物质（ROS），后者促发与免疫和炎症反应相关的细胞及病毒基因的高度表达，终使炎症反应加重，并出现免疫紊乱。

在免疫紊乱方面，具体表现为CMV能抑制淋巴细胞和单核细胞产生淋巴因子的能力；降低细胞对淋巴因子，如对IL-1，IL-2的反应；降低抗原特异的杀伤性T淋巴细胞的功能。儿童及成年人感染CMV后，外周血中出现能抑制细胞毒的"活化T淋巴细胞"，如该T淋巴细胞功能受损，则导致CMV增殖并引起多种症候群。使用对T细胞作用强的免疫抑制剂后，易发生CMV感染，也证明T淋巴细胞功能的重要性，先天性感染的严重程度也与T细胞对CMV的应答能力相关。

此外，CMV可作为辅助因子，使潜伏感染的HIV活化。AIDS患者的CMV可感染一切脏器，并产生严重的临床症状。

【临床表现】

（一）先天性感染　约25%先天性感染的患儿在出生后有明显的感染症状，典型表现为肝脾大、持续性黄疸、皮肤瘀点、小头畸形、脉络膜视网膜炎、智力低下和运动障碍等。上述表现可单独存在，可伴有生长迟缓及烦躁等，有时发热，体温自微热至40℃不等。中枢神经系统、内耳和眼脉络膜受累是先天性感染的特点，在出生后即刻或不久可见患儿神情淡漠、呼吸窘迫和抽搐，可在数日或数周内死亡。因出生时仅有少数患儿有症状，故确诊较难。多数于出生后数月至数年才出现症状，表现为各种先天畸形，痉挛、两侧瘫痪、癫痫样抽搐、视神经萎缩、耳聋及抵抗力下降等。无症状先天性CMV感染的患儿较少，体格发育虽正常，但有先天畸形及听力损害。

（二）获得性感染　多为自限性疾病，临床表现一般较轻，虽然多数婴儿为亚临床感染，但其症状的发生率仍较成人为高，表现为肝、脾和淋巴结肿大、皮疹、支气管炎或肺炎等，也可出现肝炎。与先天性感染患儿不同，神经系统极少被侵犯。儿童通过呼吸道感染，感染后长期携带病毒，偶可出现迁延性肝炎或间质性肺炎。多次输注新鲜血液的患儿，也可患病，表现酷似传染性单核细胞增多症，但检测EB病毒衣壳抗原的嗜异凝集反应和IgM抗体始终阴性，偶可引起溶血性贫血或感染性末梢神经炎。

正常成人表现为隐性感染，无任何症状，偶可发生单核细胞增多症，表现为发热、淋巴细胞增多、并可见异形淋巴细胞，可在疾病1～2周始出现，预后多良好，与EB病毒导致的传染性单核细胞增多症相似，嗜异凝集反应多为阴性，但可出现免疫异常，如冷球蛋白、类风湿因子以及抗核抗体的一过性阳性。

（三）免疫缺陷者的CMV感染　免疫缺陷可见于AIDS、器官移植、妊娠、肿瘤放疗和化疗、恶病质、外科手术等。临床表现多种多样，从无症状到病情严重甚至可能导致死亡，器官移植相关性CMV感染的发病率和病情多取决于受者免疫抑制的程度和器官移植的种类。部分感染由器官供体和输入血液中的病毒所致，但免疫抑制使体内潜伏的病毒活化是主要原因。感染通常发生于移植后1～4个月内。使用抗淋巴细胞抗体或抗T细胞抗体者，其CMV感染的发病率更高。肾移植受者的CMV感染发病率较低，病情也较轻，但接受抗淋巴免疫球蛋白治疗者往往比较严重。骨髓移植受者CMV感染最严重的后果是间质性肺炎，发生率达40%，病死率达90%。

以下介绍AIDS合并CMV感染的几个表现。

1. 巨细胞病毒性视网膜炎　临床出现眼前漂浮物、畏光、视野缺损、视力下降甚至丧失时，应警惕此病的可能，及时请眼科医生进一步检查眼底，特殊表现详见相关参考书。

2. CMV脑炎　CMV脑炎主要见于$CD4^+$ T淋巴细胞计数$<50/\mu l$的艾滋病患者，CMV脑炎有两种类型：一为

痴呆型脑炎，患者表现为亚急性起病的痴呆，伴有周期性谵妄、意识模糊及淡漠，有局灶性神经系统受损表现。另一为脑室脑炎。脑室内的室管膜细胞 CMV 感染导致患者出现进行性谵妄、脑神经受损及脑室扩大。痴呆型脑炎较为多见。CMV 脑炎导致的死亡多发生在出现临床表现后 4～6 周内。

3. CMV 多发性神经根炎　CMV 感染可发生急性多发性腰骶神经根炎，一般发生在 HIV 感染晚期，且多伴有其他部位的 CMV 感染。腰骶神经根炎在少数情况下可以是 AIDS 的首发临床表现。患者通常出现发热、根性背痛、鞍区感觉异常、下肢进行性的无力和括约肌功能障碍(尿失禁或尿潴留等)，偶尔还可出现胸段感觉平面及脑神经麻痹。

4. 肺部感染　CMV 肺炎主要表现为干咳、呼吸困难、活动后气促、低氧血症等，早期肺部体征少而症状重。肺部 X 线检查常显示两肺部呈间质性、网状及结节状浸润，局限性节段型、结节型或肺泡型病变则少见。

5. 胃肠道感染　5%～15%的艾滋病伴发的食道炎、胃肠炎由 CMV 引起，食道炎可导致吞咽疼痛、厌食等。小肠及结肠均可感染 CMV，结肠感染常见慢性、间歇性腹痛、腹泻，可为血性便。

CMV 感染在其他免疫缺陷患者中引起的临床症状，常首先表现为长时间发热、不适、食欲减退、乏力、盗汗以及关节或肌肉疼痛。患者可出现肝功能异常、白细胞减少、血小板减少以及异形淋巴细胞增多等。

【实验室检查】

目前的检查方法包括传统的病毒分离，新的方法含抗原、抗体检测及分子生物学方法等。

(一) 病毒分离培养　为 CMV 实验室诊断的金标准，但获得结果均需 3 周以上，无法用于快速检测，标本中病毒量低时可出现假阴性。

(二) 病毒抗原检测　PP65 抗原是 CMV 复制时最早产生的抗原。多型核白细胞中的 PP65 抗原是活动性感染的重要标志。该抗原一般在症状出现前 7～14 日即可测到，以单克隆抗体，通过免疫荧光或免疫酶化学染色识别含有该抗原多肽的白细胞，以阳性细胞数来诊断 CMV 感染。此法操作简单，灵敏度高，可以定量。

(三) 聚合酶链反应(polymerase chain reaction，PCR)　分定性、半定量及荧光定量 PCR，后者具有敏感性及特异性强、检测过程自动化、无须扩增以及污染少等特点，为 CMV 检测方法的首选。荧光定量 PCR 检测结果可预测临床转归，如 DNA 量在 10^3 拷贝/μl 以下的患者无临床症状，此法尚可监测抗 CMV 疗效。

(四) 血清学检测　CMV IgM 抗体出现在感染早期，3～4 周达最高水平，通常在 3～4 个月内降至最低水平甚至消失。CMV IgM 抗体阳性提示近期感染或潜伏性感染被激活。

【诊断与鉴别诊断】

如果出现以下表现，应考虑 CMV 感染的可能：①妊娠母亲围产期出现可疑 CMV 感染，如肝炎、肺炎、异形淋巴细胞增多等；②新生儿出现先天性畸形、新生儿肝脾大、持续性黄疸、皮肤瘀点、神经系统症状及发育障碍；③患儿出现肝、脾及淋巴结肿大，白细胞增多伴异形淋巴细胞增多；④健康人群中发现单核细胞增多样表现，而嗜异凝集反应和 EB 病毒 IgM 抗体始终阴性；⑤免疫受损患者出现胃肠道、中枢神经系统及视网膜炎病变，尤其是在恶性肿瘤大剂量化疗后、器官移植术后应用免疫抑制剂及 AIDS 等免疫缺陷的患者中；⑥免疫缺陷患者出现原因不明的间质性肺炎或肝炎等。

先天性 CMV 感染主要发生于新生儿和婴幼儿，见到黄疸、肝脾大、皮肤瘀点、小头畸形、颅内钙化等应注意与弓形体病败血症、先天性胆道梗阻、乳儿肝炎、全身性单纯疱疹、先天性白血病及先天性风疹综合征等鉴别；后天获得性 CMV 感染应与 EB 病毒所致的传染性单核细胞增多症、病毒性肝炎、肺炎等鉴别。

目前需关注艾滋病合并 CMV 感染的鉴别，CMV 视网膜炎需与 HIV 本身所致视网膜炎、弓形体视网膜脉络膜炎、结核性及念珠菌性视网膜炎相鉴别。

CMV 肺炎在临床及影像学上很难与其他病毒性肺炎区别，诊断还是有赖于上述实验室技术。CMV 脑炎需与单纯疱疹脑炎相鉴别，但脑脊液检查无特异性，仍需实验室诊断。

【预后】

CMV 感染的预后与患者的感染年龄、免疫功能状态和感染部位有关。围产期感染可导致新生儿先天畸形、智力低下及流产、早产、死胎，以及新生儿巨细胞病毒性肝炎等。先天性 CMV 感染可能导致胎儿畸形，并对智力及听力有远期影响。获得性及正常健康人 CMV 感染多为自限性疾病，症状较轻或无症状，预后一般良好。免疫缺陷患者的 CMV 感染与免疫功能状态严重相关，病情从轻到重甚至死亡，AIDS 患者的 CMV 感染容易累及多脏器，并进一步加重免疫抑制，若不及时治疗，预后一般较差。

【治疗】

CMV 感染的治疗常比较困难，因此应特别强调早期诊断及治疗。如果在妊娠早期发现有原发 CMV 感染时，应尽快终止妊娠。妊娠中、晚期感染者应进一步检查胎儿有无畸形而采取相应的治疗措施。免疫力低下是成人 CMV 感染的主要原因，且 CMV 又可影响宿主的免疫功能，使免疫功能进一步受到抑制，因此提高患者的免疫功能在 CMV 感染的治疗中已达共识。如器官移植术后患者更换、撤除或减少免疫抑制剂的用量，AIDS 患者给予

HAART以重建患者免疫功能等。

（一）抗CMV药物应用

1. 更昔洛韦　全身用药有两个阶段，即诱导和维持阶段。诱导剂量为5mg/kg，每日2次静脉滴注，两周后改为维持剂量5mg/kg，每日1次，每周静滴5～7日。维持阶段也可口服更昔洛韦，每次500mg，每日6次，或1000mg，每日3次。更昔洛韦的主要副作用是骨髓抑制，其他不良反应包括消化系统症状、肝损伤、神经毒性及肾损害。

2. 膦甲酸　诱导期静脉滴注50mg/kg，每日2次，2～3周后改为维持治疗，即每日1次。静脉滴注时应用5%的葡萄糖稀释成12g/L，滴注时间不少于1小时。局部可玻璃体注射1200～2400μg，每周1次。膦甲酸的副作用有粒细胞减少、血小板减少、乏力、恶心及皮疹等。

3. 西多福韦　由于其细胞内的半衰期长，可间歇用药，3～5mg/kg，每周1次静脉滴注，2周后改为隔周1次。西多福韦最主要的不良反应是肾毒性，故用药期间必须静脉补充大量的生理盐水并口服丙磺舒，丙磺舒可以减少西多福韦通过肾脏的排出量。

4. 福米韦生　作为二线药物，适用于对其他治疗药物不能耐受或疗效不佳的CMV视网膜炎患者，主要用于玻璃体内注射，可给予165μg玻璃体内注药，每周1次，共3周作为诱导治疗，以后每2周注射1次进行维持治疗。不良反应主要是前房炎症反应和眼压升高。

5. 其他药物　洛布卡韦和阿德福韦等抗病毒药物对CMV的作用正在研究中。中药"金叶败毒制剂"和"解毒胶囊"等治疗CMV感染也取得了良好的效果。

（二）HIV/AIDS合并CMV感染的治疗

1. 视网膜炎　常选用更昔洛韦、膦甲酸等，疗程较长。长期维持治疗可引起CMV耐药，也加重了患者的经济负担。经抗反转录病毒治疗，患者$CD4^+$ T淋巴细胞计数升高后虽中断抗CMV治疗，但CMV视网膜炎复发率低。因此，有学者建议如符合以下条件可考虑中断维持治疗：①视网膜炎完全静止(视网膜和脉络膜的瘢痕静止无发展，无边界浑浊和视网膜白花，视网膜色素上皮萎缩区扩展不超过750μm)；②$CD4^+$ T淋巴细胞计数升高并超过75～150个/μl至少3个月；③再发间隔延长和至少经18个月的HAART治疗；④HIV病毒载量＜200～30 000拷贝/ml，病毒血症减轻，机体对CMV特异性淋巴增殖反应(LPR)恢复。当炎症复发时应先以同种药物的诱导量治疗2周，如患者对2周的诱导治疗无反应则应持续至6周，在6周的诱导治疗后CMV视网膜炎未缓解，应考虑更换其他药物或与其他药物联合应用。

手术治疗：视网膜脱离是CMV视网膜炎的常见并发症，其治疗方法包括激光光凝术、巩膜加压术、玻璃体切除术合并注入硅油等。

2. 肺部感染　常用抗CMV的药物主要有更昔洛韦、膦甲酸及西多福韦等，HAART治疗至关重要。单独应用更昔洛韦的肺炎疗效不佳，病死率高，联合应用免疫球蛋白，可提高存活率。

3. CMV脑炎　更昔洛韦可能对缓解症状有效。剂量如前述。如果第一次诱导失败，可以重复诱导。诱导结束后再行维持治疗：可选择更昔洛韦加用膦甲酸。膦甲酸的剂量是：诱导期加大至90mg/kg，静脉注射，每12小时一次，共2～3周，维持剂量90～120mg/kg，每日1次。也可采用缬更昔洛韦，诱导期为900mg口服，每日2次，共21天，维持阶段900mg口服，每日1次。经过HAART治疗后如患者$CD4^+$ T淋巴细胞计数持续(≥6个月)＞100～150个/μl则可终止维持治疗，但仍应进行随访观察以防止复发。

高效价CMV免疫球蛋白中CMV中和抗体的滴度是普通人免疫球蛋白的5～8倍。抗病毒治疗联合CMV免疫球蛋白可显著提高器官移植受者的治疗疗效，其机制与中和抗体有关。

【预防】

器官移植、骨髓移植及AIDS患者，可以选择更昔洛韦、缬更昔洛韦、伐昔洛韦或膦甲酸钠进行预防用药，而AIDS患者，当$CD4^+$ T淋巴细胞计数少于50个/μl或高HIV RNA载量时，应及时进行抗CMV预防用药，对于$CD4^+$ T淋巴细胞计数少于200个/μl的AIDS患者，应定期检查眼底。一旦出现CMV感染，应积极治疗，在疾病控制之后需终生服药以预防复发。经HAART治疗有效的患者若其$CD4^+$ T淋巴细胞计数大于100个/μl且持续6个月以上时，可以考虑停止预防给药。丙氧鸟苷(ganciclovir，DHPG)有防止CMV扩散的作用，如与高滴度抗CMV免疫球蛋白合用，可明显降低骨髓移植术后CMV肺炎的死亡率。

CMV传播途径为接触含病毒的唾液、尿液或其他体液而传播，或由性交及哺乳、移植器官及输血而传播。因此患者的分泌物和排泄物需进行严格的消毒；严格筛选CMV血清学阴性血或血制品；加强孕妇、婴儿及免疫缺陷患者的个人防护；加强产前及围生期CMV筛查；CMV高效免疫球蛋白的应用。其他预防措施包括：育龄期妇女进行有意识的身体锻炼，提高机体免疫力，以减少CMV对胎儿的严重危害。孕妇、慢性消耗性疾病及免疫缺陷等患者要远离传染源。

国外研制的各种CMV病毒活疫苗，能诱导产生抗体，但免疫效果未确定，且不能排除疫苗的致癌潜能，因此临床广泛应用还有待解决。

参考文献

1. 卢洪洲. 艾滋病及其相关疾病临床路径. 上海：上海科学技术出版社，2011.

2. Uhlin M, Mattsson J, Maeurer M. Update on viral infections in lung transplantation. Curr Opin Pulm Med, 2012, 18(3):

264-270.

3. Boeckh M. Complications, diagnosis, management, and prevention of CMV infections: current and future. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2011(1): 305-309.

4. Lemonovich TL, Watkins RR. Update on cytomegalovirus infections of the gastrointestinal system in solid organ transplant recipients. Curr Infect Dis Rep. 2012, 14(1): 33-40.

5. Shi Y, Lu H, He T, et al. Prevalence and clinical management of cytomegalovirus retinitis in AIDS patients in Shanghai, China. BMC Infect Dis, 2011, 11: 326.

第十五节　传染性单核细胞增多症

翁心华　陈澍

传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis)是一种单核-巨噬细胞系统增生性疾病，多为急性、自限性病程，以不规则发热、淋巴结肿大、咽痛、周围血液单核细胞增多、出现异常淋巴细胞为主要表现，预后良好。个别情况下症状持续或退而复现，并伴严重的血液系统疾病或间质性肺炎、视网膜炎等严重并发症，称为慢性活动性EB病毒感染(chronic active Epstein-Barr virus infection, CAEBV)。

在青年与成年发生的EB病毒原发性感染者，约有半数表现为传染性单核细胞增多症，少数情况下EB病毒感染可引起淋巴异常增殖性疾病(lymphoproliferactive disorders, LPD)或淋巴组织细胞增生性噬血综合征(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)。非洲儿童的Burkitt淋巴瘤(BL)和鼻咽癌仅发生在曾感染过EB病毒的患者，且在BL和鼻咽癌的肿瘤细胞中均带有EB病毒的DNA以及病毒决定的核抗原，故认为EB病毒可能是BL和鼻咽癌的重要致病因素。

【病原】

EB病毒(*Epstein-Barr virus*)为本病的病原，电镜下EB病毒的形态结构与疱疹病毒组的其他病毒相似，但抗原性不同。EB病毒为DNA病毒，完整的病毒颗粒由类核、膜壳、壳微粒、包膜所组成。类核含有病毒DNA；膜壳是20面体立体对称外形由管状蛋白亚单位组成；包膜从宿主细胞膜衍生而来。EB病毒对生长要求极为特殊，仅在非洲淋巴瘤细胞、传染性单核细胞增多症患者血液、白血病细胞和健康人脑细胞等培养中繁殖，因此病毒分离困难。

EB病毒有6种抗原成分，即膜壳抗原(viral capsid antigen, VCA)、膜抗原、早期抗原(early antigen，可再分为弥散成分D和局限成分R)、补体结合抗原(即可溶性抗原S)、EB病毒核抗原(nuclear antigen)、淋巴细胞检查的膜抗原(lymphocyte detected membrance antigen, LYDMA)，前5种均能产生各自相应的抗体；LYDMA则尚未测出相应的抗体。

【流行病学】

本病分布广泛，多呈散发性，亦可引起流行。病毒携带者和患者是本病的传染源。经口密切接触为主要传播途径，飞沫传播虽有可能，但并不重要。虽有证据表明生殖道分泌物可带有少量EBV，但性接触不是主要传播方式。发病以15～30岁的年龄组为多，6岁以下多呈不显性感染。全年均有发病，以晚秋初冬为多。一次得病后可获较持久的免疫力。

【发病机制与病理】

本病的发病原理尚未完全阐明。病毒进入口腔先在咽部、唾液腺的上皮细胞内进行复制，继而侵入血液循环而致病毒血症，并累及淋巴系统的各组织和脏器。因B细胞表面具EB病毒的受体(CD21)，故先受累，急性期每100个淋巴细胞就有1个感染病毒。B淋巴细胞可长期携带病毒，EB病毒可使被感染B细胞永生化(immortalization)，并形成细胞系。在EB病毒血清学阳性的健康人中，约0.005%的循环B细胞带有EB病毒。此时病毒基因不再自主复制，VCA和EA也不再表达，以逃避机体免疫系统的识别和清除，导致病毒的潜伏感染。病毒侵入B细胞后导致其抗原性改变，继而引起T细胞的强烈反应，后者可直接对抗被EB病毒感染的B细胞。周围血中的异常淋巴细胞主要是T细胞。$CD4^+$ T细胞减少，$CD8^+$ T细胞增加。

在感染的控制中，细胞免疫可能较体液免疫发挥更重要的作用。在疾病早期，NK细胞、非特异的细胞毒T细胞(CTL)对控制EB病毒感染的B淋巴细胞的增生扩散十分重要；在疾病后期，HLA限制的CTL可特异性的破坏病毒感染的细胞。

研究认为EB病毒感染T/NK细胞，且感染细胞克隆增生是CAEBV发病的关键，被染T细胞可出现活化异常及细胞因子紊乱，可导致噬血综合征等严重血液系统疾病，其机制尚不清楚。

对本病的病理变化尚了解不多。其基本的病理特征是淋巴组织的良性增生。淋巴结肿大但并不化脓，肝、脾、心肌、肾、肾上腺、肺、中枢神经系统均可受累，主要为异常的多形性淋巴细胞浸润。

【临床表现】

(一)典型表现　潜伏期5～15日不等，多数为10日。起病急、缓不一，近半数有前驱症状，其主要症状有以下几种。

1. 发热　除极轻型的病例外，均有发热，体温自37.8～41.1℃不等，大多数病例<38.9℃，可呈弛张、不规则或稽留型，热程自数日至数周。病程早期可有相对缓脉。

2. 淋巴结肿大　发生率很高，多于起病2周后达高峰。全身淋巴结皆可被累及，以颈淋巴结最为常见，腋下、

腹股沟次之，胸廓、纵隔、肠系膜淋巴结偶亦可累及。直径1～4cm，呈中等硬度，分散而不粘连，无明显压痛，不化脓，两侧不对称。肿大淋巴结消退徐缓，通常在3周之内，偶可持续较长的时间。

3. 咽峡炎　多数患者有咽、腭垂、扁桃体等充血、水肿或肿大，少数有溃疡或假膜形成。患者每有咽痛，腭部可见小出血点，牙龈也可肿胀，并有溃疡。喉及气管阻塞罕见。一般于起病2周内消退。

4. 肝脾大　约10%病例有肝大，儿童更常见，肝功能异常者比例较高，约9%患者出现黄疸。大多数病例有脾大，病程早期即可出现，持续3～4周，大多仅在肋缘下2～3cm，国人偶可发生脾破裂。

5. 皮疹　成人约10%的病例出现皮疹，儿童的发生率可达1/3，呈多形性，偶呈出血性。多见于躯干部，常在起病后1～2周内出现，3～7日消退，不留痕迹，未见脱屑。比较典型者为黏膜疹，表现为多发性针尖样瘀点，见于软、硬腭的交界处。

6. 神经系统症状　神经系统极少被累及，表现为急性无菌性脑膜炎、脑膜脑炎、脑干脑炎、周围神经炎等。预后大多良好，病情重危者痊愈后也多不留后遗症。

（二）慢性活动性EB病毒感染　日本等亚洲国家多见，西方国家较少。病程持续超过6个月，主要表现为发热、肝脾大、肝功能异常、血小板减少、淋巴结病、皮疹（包括牛痘样水疱）等。约32%的患者会出现蚊咬过敏，表现为蚊虫叮咬后局部皮肤的红斑、水疱及溃烂同时伴有高热。偶可出现腹泻和视网膜炎。

【实验室检查】

（一）血象　病初起时白细胞计数可以正常。发病后10～12日白细胞总数常有升高，高者可达（30～60）×10⁹/L，第3周恢复正常。淋巴细胞比例升高至50%以上可见于70%左右的病例，以发病第2、3周为高峰。在发病的第1～21日可出现异常淋巴细胞（10%～20%或更多），血小板计数可减少，极个别患者有粒细胞缺乏或淋巴细胞减少，大多见于病程的第1个月内。可能与异常免疫反应有关。

（二）骨髓象　缺乏诊断意义，但可除外其他疾病如血液病等。可有异常淋巴细胞出现（有认为可能系周围血液稀释所致）。中性粒细胞核左移，网状细胞可能增生。CAEBV有时尚可见噬血现象。

（三）嗜异性凝集试验　敏感性在81%～95%之间，与年龄有关，儿童阳性率较低。其原理是患者血清中常含有属于IgM的嗜异性抗体，可和绵羊、山羊、马、牛红细胞凝集。抗体在体内持续的时间平均为2～5个月。较晚出现嗜异性抗体者常常恢复较慢。少数病例（约10%）的嗜异性凝集试验始终阴性，大多属轻型，尤以病儿为多。

正常人、血清病患者以及少数患淋巴网状细胞瘤、单核细胞白血病、结核病、自身免疫疾病、巨细胞病毒感染、弓形虫病及风疹等患者，其嗜异性凝集试验也可呈阳性结果（除血清病外，抗体效价均较低），但可用豚鼠肾和牛红细胞吸收试验加以鉴别。嗜异性凝集素效价1∶50～1∶224有临床价值，1∶80以上具诊断价值。若逐周测定效价上升4倍以上，则意义更大。

（四）EB病毒抗体测定　人体受EB病毒感染后，可以产生膜壳抗体、抗膜抗体、早期抗体、中和抗体、补体结合抗体、病毒相关核抗体等，各种抗体出现的时间与意义详见表11-6-9与图11-6-5。联合检测敏感性95%～99%，特异性86%～100%。

表11-6-9　各种EB病毒抗体的出现时间及其评价

	出现时间	阳性率(%)	持续时间	评价
膜壳抗体				
IgM型	出现临床症状时	100	4～8周	灵敏性与特异性高，但操作困难
IgG型	出现临床症状时	100	终身	滴定较高，可终身存在，宜用于流行病学调查
早期抗体				
抗-D抗体	发病后3～4周达高峰	70	3～6个月	与病情严重度有关，在鼻咽癌患者中可测到
抗-R抗体	发病后2周～数月	低	2个月至>3年	见于Burkitt淋巴瘤
病毒相关核抗体	发病后3～4周	100	终身	较迟出现，有助于嗜异性抗体阴性病例的诊断
补体结合抗体	发病后3～4周	100	终身	较迟出现，有助于嗜异性抗体阴性病例的诊断
中和抗体	发病后3～4周	100	终身	技术上难度高

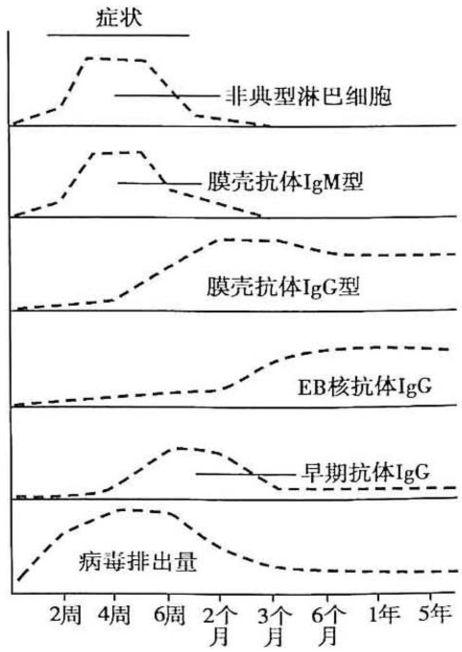


图 11-6-5　EB 病毒抗体消长与病程的关系

（五）Real-time PCR 技术　已经用于临床诊断，其敏感性 95%，特异性 97%，但费用相对昂贵，限制了其应用。

【诊断与鉴别诊断】

散发病例易被忽视，诊断以临床症状、典型血象以及阳性嗜异性凝集试验为主要依据，尤以后两者较为重要，当出现流行时，流行病学资料有重大参考价值。当嗜异性凝集试验阴性时，VCA-IgG、VCA-IgM、EBNA-IgG 阳性在多数病例中也具有相同价值。

在开展血清学检查有困难时，根据血象结合临床也可作出诊断。典型血象及嗜异性凝集试验在病程的第 2 日即有改变或呈阳性，但显著变化一般见于第 1～2 周间，嗜异性凝集试验甚或在数月后始升达有意义的水平，故必须强调多次重复检查的重要性，1～2 次阴性结果不能否定诊断。

CAEBV 的诊断标准并不统一，目前美国 NIH 采用的诊断标准如表 11-6-10。

表 11-6-10　CAEBV 的诊断标准

持续 6 个月以上的相关临床及血清学表现	1. 从 EBV 原发感染开始症状一直持续 2. EBV 抗体滴度异常（VCA-IgG≥1：5120，EA 抗体≥1：640 或 EBNA＜1：2）
主要脏器受损的组织学标志	1. 淋巴结炎；2. 噬血现象；3. 脑膜脑炎；4. 持续性肝炎；5. 脾大；6. 间质性肺炎；7. 骨髓增生不良；8. 视网膜炎
EB 病毒检测阳性	1. 受损组织中 EBV 的 DNA、RNA 或抗原检测阳性 2. 外周血中 EBV DNA 检测阳性
满足上述每一项中至少 1 条并排除任何免疫缺陷包括 HIV 感染即可诊断	

巨细胞病毒病的临床表现酷似本病，该病肝、脾大是由于病毒对靶器官细胞的作用所致，传染性单核细胞增多症则与淋巴细胞增生有关。巨细胞病毒病中咽痛和颈淋巴结肿大较少见，血清中无嗜异性凝集素及 EB 病毒抗体，确诊有赖于病毒分离及特异性抗体测定。本病也需与急性淋巴细胞性白血病相鉴别，骨髓细胞学检查有确诊价值。儿童中本病尚需与急性感染性淋巴细胞增多症鉴别，后者多见于幼儿，大多有上呼吸道症状，淋巴结肿大少见，无脾大；白细胞总数增多，主要为成熟淋巴细胞，异常血象可维持 4～5 周；嗜异性凝集试验阴性，血清中无 EB 病毒抗体出现。

【并发症】

典型传染性单核细胞增多症约有 30% 患者可并发咽峡部溶血性链球菌感染。急性肾炎的发生率可高达 13%，临床表现似一般肾炎。脾破裂发生率约 0.2%，通常多见于疾病的 10～21 日内。约 6% 的患者并发心肌炎。脑炎发生率 1%，常在病初 2 周内发生。另有研究表明 EB 病毒感染和多发性硬化相关。

大约 24% 的 CAEBV 的患者在病程中可合并出现噬血综合征，表现为高热、肝脾淋巴结肿大、黄疸、肝功能异常、全血细胞减少及凝血病，骨髓和淋巴结中可见吞噬红细胞和有核血细胞的现象。部分患者可在病程中发展为恶性淋巴瘤或白血病。此类患者预后凶险，可出现神经系统症状、肝衰竭、消化道溃疡或穿孔，另有主要表现为激素依赖炎症性肠病的报道。

值得重视的是 EB 病毒感染后可引起的 CAEBV、HLH、淋巴瘤等淋巴细胞增生性疾病，这些疾病可相互转化或互为因果或并列存在。因此对尚未合并 CAEBV 的患者长期随访很重要。

【预后】

典型病例预后大多良好。病程一般为 1～2 周，但可有复发。部分患者表现为慢性疲劳综合征（chronic fatigue syndrome），以中年女性居多，表现为持续性严重乏力、低热、轻度淋巴结肿大、咽炎，可持续数周或数月，发生率 0.4%～1%。有研究发现亲异鼠白血病病毒（xenotropic murine leukaemia virus）在慢性疲劳综合征患者中携带率

67%（正常对照3.7%），但意义不明。另外，在其他一些病毒感染后也可能出现该症状，故EB病毒或该病毒可能并非其直接原因。本病病死率为1%～2%，死因为脾破裂、脑膜炎、心肌炎、气道梗阻、出血、继发感染等。有先天性免疫缺陷者感染本病后，病情迅速恶化而死亡。无论成人或儿童，CAEBV的预后均不好，发病年龄在8岁以上且合并严重并发症者预后更差，半数以上在5年内因严重并发症死亡。

【治疗】

本病的治疗为对症性，疾病大多能自愈。急性期特别是并发肝炎时应卧床休息。抗生素对本病无效，仅在咽部、扁桃体继发细菌感染时可加选用，一般以采用青霉素为妥，疗程7～10日。若给予氨苄西林，约95%患者可出现皮疹，通常在给药后1周或停药后发生，可能与本病的免疫异常有关，故氨苄西林在本病中不宜使用。有认为甲硝唑及克林霉素（氯林可霉素）对本病咽峡炎症可能有帮助，提示合并厌氧菌感染的可能，但克林霉素亦可导致皮疹。肾上腺皮质激素对咽部及喉头有严重病变或水肿者有应用指征，可使炎症迅速消退，及时应用尚可避免气管切开。激素也可应用于有中枢神经系统并发症、血小板减少性紫癜、溶血性贫血、心肌炎、心包炎等。

应随时警惕脾破裂发生的可能，及时确诊，迅速补充血容量，输血和进行脾切除，常可使患者获救。

阿昔洛韦（aciclovir）及其衍生物在体外试验中有拮抗EB病毒的作用，但此类药物不必常规地应用于一般的传染性单核细胞增多症患者，唯有伴口腔毛白斑病的艾滋病者以及有充分证据说明是慢性进行性EB病毒感染者可考虑应用此类制剂。干扰素的疗效不明了。

CAEBV目前尚无有效的治疗方案，阿昔洛韦、干扰素等抗病毒治疗疗效并不确切，合并HLH者可按HLH-94方案化疗，合并恶性淋巴瘤或白血病者可按常规方案化疗；近来有报道造血干细胞移植可有效抑制病毒载量，被认为是治疗CAEBV的有效措施。

【预防】

本病尚无有效的预防措施。有主张急性期应呼吸道隔离，其呼吸道分泌物宜用含氯石灰（漂白粉）、氯胺或煮沸消毒，但也有认为隔离患者并无必要。患者恢复后病毒血症可能长达数月，故如为献血员，其献血期限至少必须延至发病后6个月。本病免疫预防尚在探索中。

参考文献

1. 华正豪，顾静文．成人传染性单核细胞增多症30例临床分析．中华传染病杂志，2008，26(5)：2-45.

2. Delecluse HJ, Feederle R, O'Sullivan B, et al. Epstein Barr virus-associated tumours: an update for the attention of the working pathologist. J Clin Pathol, 2007, 60(12): 1358-1364.

3. Thomas R, Macsween KF, McAulay K, et al. Evidence of shared Epstein-Barr viral isolates between sexual partners, and low level EBV in genital secretions. J Med Virol, 2006, 78(9): 1204-1209.

4. Auwaerter PG. Recent advances in the understanding of infectious mononucleosis: are prospects improved for treatment or control? Expert Rev Anti Infect Ther, 2006, 4(6): 1039-1049.

5. Lombardi VC, Ruscetti FW, Das Gupta J, et al. Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. Science, 2009, 23; 326(5952): 585-589.

第十六节　肠道病毒所致各系统感染

俞蕙　刘湘云

肠道病毒（*Enterovirus*，EV）包括脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒（*Coxsackievirus*，Cox）、埃可病毒（*ECHO virus*，ECHO）以及陆续发现的新型肠道病毒。本节主要叙述除脊髓灰质炎以外的各类肠道病毒与人类疾病的关系。这些病毒在世界各地广泛地引起散发或流行性发病，波及全身各个系统，不同年龄人群均可受染，儿童尤为多见。临床表现复杂多样，虽大多属轻症，但也可危及生命。肠道病毒可引起无菌性脑膜炎、脑炎、类脊髓灰质炎、心肌炎、疱疹性咽峡炎、流行性急性眼结膜炎、流行性胸痛、手足口病、呼吸道感染、婴儿腹泻、出疹性疾病等。

【病原】

EV属于微小RNA病毒科（*Picornavirdae*）的肠道病毒属，具有不少共同的理化生物学特点。病毒呈圆球状颗粒，直径30nm，体积很小，在电镜下形态与其他微小RNA病毒相似，病毒核酸内核为单股正链RNA，相对分子量为$(2.3～2.8)\times10^6$，其基因组由约7500个核苷酸组成，长约7.5kb。有4种衣壳蛋白VP_1、VP_2、VP_3和VP_4，呈20面体，立体对称。病毒颗粒裸露，无囊膜。EV抗乙醚、乙醇等消毒剂，耐酸，对氧化剂如游离氯、高锰酸钾等都甚敏感，在pH 3～10很稳定，低温－70～－20℃仍保持活力，长期存活，在自来水中存活2～168天，在土壤中存活25～125天。不能耐高温，56℃ 30分钟灭活，煮沸立即死亡。在干燥环境及紫外线照射下极不稳定，紫外线0.5～1小时即死亡，也可被3%～5%甲醛、酚和放射线灭活。

目前除脊髓灰质炎病毒以外的EV被分为HEV A～D4个组别，共有86种血清型（见表11-6-11）。除少数型别外，肠道病毒各型之间一般无交叉免疫。

根据病毒衣壳蛋白VP1序列的差异，EV71有A、B、C三个基因型，含11个亚型，如B型和C型又进一步分为B1～B5和C1～C5多个亚型。

表 11-6-11　人类肠道病毒分型

组别	血　清　型	合计
A 组	CoxA2～8、10、12、14、16 和 EV71、76、89～91	16
B 组	CoxA9，CoxB1～6，E1～7、9、11～21、24～27、29～33 和 EV69、73～75、77～88、93、97、100～101	55
C 组	CoxA1、11、13、15、17～22、24 和 EV96	12
D 组	EV68、70、94	3
合计		86

【流行病学】

患者及带病毒者为传染源。EV 主要从粪便排出，可持续几周到 1～2 年，也可从咽部排出，但时间短，约持续 1～2 周，患者血液、脑脊液、胸腔积液、皮疹疱液、唾液、尿及骨髓中都可分离出病毒。本病主要经粪-口传播，也可经呼吸道或由污染的手、食品、衣服、用具等传播。

EV 传播极广，隐性感染远较显性感染为多，其比例为 100∶1。EV 所引起的人类疾病终年可见，但以夏秋季为多。各年龄组人群均可受染，以婴幼儿和儿童为多，人群监测证实 1 岁以下婴儿感染率比儿童和成人高 7 倍；但也有主要侵犯成人的流行报道。同一地区每年流行的病毒型别常有变动，此为其流行的特点。

近年来由 EV 所致的婴幼儿手足口病在中国大陆各地流行，病情危重者出现脑干脑炎、肺水肿、肺出血而死亡。重症病例主要因 EV71 感染所致，以 C4 基因型为主。自 2008 年 5 月 2 日起中国卫生部已将手足口病纳入丙类传染病进行传染病报告和管理。2008、2009 及 2010 年中国大陆报告的病例数分别为 488 955 例，1 155 525 例及 1 774 669 例，死亡分别为 126 例，313 例及 905 例，发病和死亡数均居丙类传染病的第一位，成为严重危害儿童健康的主要传染病之一。

【发病机制与病理】

病毒从咽部或肠道侵入，于局部黏膜及淋巴组织中繁殖，并从局部排出，此时可出现局部症状。继而病毒又侵入局部淋巴结，并由此进入血液循环导致病毒血症。病毒经血液循环侵入全身网状内皮组织、深层淋巴结、肝、脾、骨髓等处大量繁殖，再次进入血液循环后，病毒随血流进入中枢神经系统、皮肤黏膜、心脏、呼吸器官，肝、胰、肌肉等处而引起病变。

不同 EV 株对组织的嗜性不同，此乃因各种病毒所需的宿主细胞受体各异，因而引起多种多样的临床疾病。中枢神经系统病变和脊髓灰质炎相似，但一般较轻，以脑膜炎症为多见。脑炎患者有灶性单核细胞浸润及退行性变。柯萨奇 B组病毒感染在新生儿常引起广泛病变，涉及脑、肝、心病变以灶性坏死为主，伴淋巴细胞及中性粒细胞浸润。心肌炎患者常有间质淤血及炎性细胞积聚、心肌纤维灶性坏死、心包炎性浸润等。肌肉可见细胞浸润和肌纤维坏死。

EV71 是一种高度嗜神经病毒，脑干可能是 EV71 作用最主要的靶部位。尸检样本中发现在中枢神经系统和非中枢神经系统组织中，病毒主要侵犯脊髓灰质脑干，下丘脑，丘脑底及齿状核，引起广泛炎症。肺水肿/肺出血是儿童感染 EV71 引起死亡的主要原因，有研究表明肺水肿的机制是由于 EV71 破坏内侧、腹部和尾部的延髓，从而导致交感神经过度激活，导致血液转移到肺部。此外，由于细胞因子的异常激活，导致肺血管通透性增加并引起类似急性呼吸窘迫综合征的严重炎症反应。此外，EV71 可诱导中枢神经系统 IFN-γ、IL-6 等炎症介质释放，引起血管壁平滑肌细胞血管细胞黏附分子-1（VCAM-1）表达上调。

人体感染 EV 后，产生 3 种特异免疫抗体。唾液及肠道局部可产生分泌型 IgA、血清特异性 IgM 抗体和血清特异性 IgG 中和抗体。最早出现者为 IgM 抗体，感染后 1～3 日即可出现，维持数周，IgM 抗体阳性表示新近感染；而 IgG 中和抗体增高表示既往感染。IgG 能通过胎盘传至胎儿，使之获得被动免疫，IgM 则不能通过胎盘。

【临床表现】

EV 在人类引起的感染，临床表现多种多样，同型病毒可引起不同的临床综合征；而不同型别 EV 又可引起相似的临床疾病。

（一）无菌性脑膜炎、脑炎及瘫痪性疾病

1. 无菌性脑膜炎　CoxA7、9 及 B1～6 型引起者常见；E4、6、9、11、14、16、25、30、31、33 型及 EV71 型也曾引起暴发流行，而 E2、3、5 型多引起散发病例。

EV 无菌性脑膜炎的临床表现与其他病毒引起者差异不大，年长儿童和成人常诉发热、头痛、呕吐、腹痛、咽痛、畏光，常伴皮疹。小婴儿神经系统症状可不明显，但时有惊厥。患者起病后 1～2 日可出现脑膜刺激征。脑脊液细胞数增加，一般在（100～200）$\times 10^6$/L，偶可高达 1000×10^6/L 以上，初起时中性粒细胞占多数，后则以单核细胞为多，蛋白增多，糖和氯化物略低或基本正常。脑脊液中可分离到 EV。无神经系统症状的患者脑脊液细胞数也可增加。病程一般 5～10 日，大多不发生瘫痪，有时可见暂时性肌力减退，体力恢复较慢。成年患者偶见脑膜刺激征，可持续数周甚至数月。

2. 脑炎　夏季脑炎中有15%系Cox引起。CoxA2、5、7、9及B2～4型病毒均可引起脑炎，E4、6、9、11、30型也可引起，尤以E9型多见。

EV引起的脑炎临床表现为发热、神志障碍、惊厥、昏迷、平衡失调等，常伴脑电图异常。脑脊液检查细胞数常$<100\times10^6$/L，以单核细胞为主，亦可始终正常，蛋白略增多，糖正常，脑脊液中可分离到病毒。CoxB组病毒可在新生儿及婴儿中引起播散性脑炎，常与心肌炎、肝炎等同时存在。病情多危重，起病急，频发惊厥，易发生呼吸衰竭和心力衰竭，甚至死亡。

3. 瘫痪性疾病　普种脊髓灰质炎疫苗后，由脊髓灰质炎病毒引起的瘫痪已显著减少，而其他EV引起的麻痹症却时有发现。CoxA7、9、10，B1～5，E4、6、9、11、14、30以及EV71型均可引起。临床上以肢体软瘫为主，一般症状轻，恢复快，极少留下后遗症，但大流行中也可遇到重症引起延髓麻痹者。另有报告CoxA 2、5、6、9型及E6、22型能引起多发性神经根炎。

（二）心脏疾病（急性心肌炎和心包炎、心律失常等）　主要由CoxB1～5型等引起，心脏病变中有1/3～1/2由其所致，CoxA4、14、16和E1、6、9、19、22、30型病毒也可引发。大多发生于新生儿和婴儿，偶见于年长儿童和青壮年，成人大多为散发，心脏病变临床表现可轻可重，轻者无自觉症状，重者可突发心功能衰竭。一般常先有短暂发热、上呼吸道感染症状，约1～7日后出现乏力、胸前痛，脉速、气促等心脏疾病症状，现归纳为以下各类型。

1. 急性心肌炎伴心功能衰竭　多见于新生儿，成人也可发生，起病突然，有阵咳、面色苍白、发绀及呼吸困难，迅速出现心力衰竭，心音低钝，脉搏浅速，肝脏急剧增大，伴肺水肿。急性心包炎与心肌炎同时发生。心电图呈低电压，心动过速、T波倒置和ST段压低等。急性心肌炎时血清心肌酶常增高。

2. 心律失常　临床表现以过早搏动，心动过速或各类传导阻滞为主，心电图检查有助确诊。轻者恢复快，数周后心律失常即消失，但也可持续数月不愈，甚至反复发作达数年之久。此型最为多见。

3. 猝死　多见于青壮年，常在夜间发生，尸检证实为心肌缺血，广泛心肌坏死或梗死，可在心肌细胞内检测出EV抗原。

4. 慢性心肌病　由CoxB引起的慢性心肌病变，涉及心脏传导系统，心内膜、心瓣膜或心包膜，可造成弹性纤维增生症、慢性心肌病、狭窄性心包炎等。胎儿期感染可导致先天性心脏病，如先天性钙化型全心炎等。

（三）流行性肌痛或称流行性胸痛（epidemic pleurodynia, Bornholm disease）　大多由CoxB1～6型引起，CoxA1、4、6、9、10型及E1、2、6、9型也可引发。常在局部地区暴发流行，多见于儿童和青壮年，家庭成员可同时或相继发病。潜伏期多为2～5日，最长2周。主要临床表现为发热（可达39～40℃）和阵发性肌痛，可累及全身肌肉，而以腹部肌最多见，尤以膈肌受累为多。肌痛轻重不一，重者甚至可引起休克，肌肉活动时肌痛加剧，儿童肌痛稍轻，胸部摄片无异常。肌痛多在4～6日（12小时～4周）后自行消失。该病可间歇反复发作，但多能自愈。

（四）疱疹性咽峡炎（herpangina）　主要由CoxA所引起，其中以A1～6、8、10、16、22型为多见，CoxB1～5型也可致病，也有报告E3、6、9、16、17、25型以及EV71型可引起本病，该病遍及世界各地，呈散发流行，传染性很强，多见于夏秋季节。主要见于婴幼儿和儿童，潜伏期平均约4日，表现为发热、咽痛，吞咽时咽痛更突出。咽部充血，在咽部、上颚、悬雍垂或扁桃体上可见散在灰白色疱疹，直径约1～2mm，四周围以红晕，疱疹溃破形成黄色溃疡，少则1～2个，多可达10余个，多见于扁桃体、软腭垂，一般4～6日后自愈。

（五）手足口病（hand foot and mouth disease, HFMD）自1957年新西兰首先报道此病之后，欧、美、亚洲都有报告，主要为CoxA5、9、10、16，CoxB2、5型以及EV71引起，尤以coxA16、EV71为多见。亚太地区在20世纪70年代发生HFMD的暴发与流行。新加坡在1972年和1981年发生2次HFMD暴发，分别有104人和742人发病，主要致病原均为CoxA16。日本于1973年和1978年发生2次EV71相关HFMD流行，但流行中有神经并发症者并不多。90年代后期，HFMD的暴发或流行在亚太地区表现得非常活跃。如1997年4月，马来西亚发生EV71流行，有2628例病例，其中39例为急性脊髓灰质炎样麻痹或无菌性脑膜炎，30多例患儿死亡。澳大利亚（1999年）和新加坡（2000年）共报告3790例病例，死亡3例。1998年我国台湾地区发生EV71感染大暴发，共报告129 106例HFMD和疱疹性咽峡炎病例，其中405例为有中枢神经系统感染的重症病例，78例死亡。2000年台湾地区再次暴发，有80 677人感染，291例重症，41例死亡；2001年又发生389例重症感染，55例死亡。患者以5岁以下小儿为多，约占80%以上，成人也有患病，多轻症。此病传染性强，常引起局部流行，托幼机构可发生局部暴发。四季都可发病，以5～8月为发病高峰季节。

临床表现：潜伏期2～5日，初起症状为低热，流鼻涕、厌食、口腔黏膜出现小疱疹，常分布于舌、颊黏膜、硬腭，也可在牙龈、扁桃体及咽部见到，不久疱疹溃破即成溃疡。在口腔炎同时皮肤可出现斑丘疹，很快转为小疱疹，以手足为多，常位于手背、指间，偶见于上臂、大腿、臀部和躯干，呈离心分布。小疱疹散在，较水痘疱疹为小，直径约3～7mm，疱壁厚质稍硬，由几个至数十个，2～3日内自行逐渐吸收消退，不留痂。预后一般良好，多治愈，但可复发。

重症HFMD病例多由EV71感染引起，病情凶险，病死率高。2011年卫生部手足口病临床专家组制定了《肠道病毒71型（EV71）感染重症病例临床救治专家共识（2011

年版)》。将 EV71 感染分为 5 期。第 1 期(手足口出疹期):主要表现为发热,手、足、口、臀等部位出疹(斑丘疹、丘疹、小疱疹),可伴有咳嗽、流涕、食欲缺乏等症状。部分病例仅表现为皮疹或疱疹性咽峡炎,个别病例可无皮疹。此期病例属于手足口病普通病例,绝大多数病例在此期痊愈。第 2 期(神经系统受累期):少数 EV71 感染病例可出现中枢神经系统损害,多发生在病程 1～5 天内,表现为精神差、嗜睡、易惊、头痛、呕吐、烦躁、肢体抖动、急性肢体无力、颈项强直等脑膜炎、脑炎、脊髓灰质炎样综合征、脑脊髓炎症状体征。脑脊液检查为无菌性脑膜炎改变。脑脊髓 CT 扫描可无阳性发现,MRI 检查可见异常。此期病例属于手足口病重症病例重型,大多数病例可痊愈。第 3 期(心肺功能衰竭前期):多发生在病程 5 天内。目前认为可能与脑干炎症后自主神经功能失调或交感神经功能亢进有关,亦有认为 EV71 感染后免疫性损伤是发病机制之一。本期病例表现为心率、呼吸增快,出冷汗、皮肤花纹、四肢发凉,血压升高,血糖升高,外周血白细胞(WBC)升高,心脏射血分数可异常。此期病例属于手足口病重症病例危重型。及时发现上述表现并正确治疗,是降低病死率的关键。第 4 期(心肺功能衰竭期):病情继续发展,会出现心肺功能衰竭,可能与脑干脑炎所致神经源性肺水肿、循环功能衰竭有关。多发生在病程 5 天内,年龄以 0～3 岁为主。临床表现为心动过速(个别患儿心动过缓),呼吸急促,口唇发绀,咳粉红色泡沫痰或血性液体,持续血压降低或休克。亦有病例以严重脑功能衰竭为主要表现,肺水肿不明显,出现频繁抽搐、严重意识障碍及中枢性呼吸循环衰竭等。此期病例属于手足口病重症病例危重型,病死率较高。第 5 期(恢复期):体温逐渐恢复正常,对血管活性药物的依赖逐渐减少,神经系统受累症状和心肺功能逐渐恢复,少数可遗留神经系统后遗症状。

(六) 急性流行性出血型眼结膜炎(acute epidemic hemorrhagic conjunctivitis)　从 1969 年发现此病后,在欧美、亚洲、日本、印尼、南亚都有流行性报告,我国华东各省及香港也有流行,病原经鉴定均属 EV70 型,而 1970 在新加坡的一次流行,都由 CoxA24 型引起。本病传染性强,常暴发流行,患病人数可高达数万至百万。小儿以及成人都可患病,家庭中传染迅速,70%成员可先后感染。可同时发生脑膜脑炎。潜伏期 1 日左右,临床主要表现为急性眼结膜炎,眼睑红肿,眼结膜充血,眼痛、流泪,伴有脓性分泌物,有时可有结膜出血,也可发生角膜炎,但极少累及巩膜和虹膜,双眼常同时受累。可有腮腺肿大,全身症状较少,大多在 1～2 周内自愈。眼分泌物中可分离到 EV,而从粪便或咽拭中则较少分离到病毒。

(七) 呼吸道系统感染　EV 常引起上呼吸道感染,如 CoxA21、24 及 B2～5 都曾引起轻型呼吸系统感染流行,CoxA21 大多在军营流行,E4、7、11、20、25、30 型等可引起流行性呼吸道病或咽炎,CoxB1、4 型可引起支气管炎,CoxA9、16 型和 B4、5 型,以及 E9、19 型能引起婴儿肺炎和毛细支气管炎等下呼吸道感染,EV68 型也可为肺炎和毛细支气管炎的病原。各型 EV 所致呼吸系统感染的临床表现与其他病毒感染引起者的症状体征差别相似,症状大多较轻,预后好,但也偶见重症,出现高热、呼吸困难、发绀、缺氧、甚至死亡。

(八) 出疹性疾病　在 EV 感染过程中常出现皮疹,CoxA2、4、9、16 型以及 B1、3、5 型与皮疹关系相当密切。E4、9、16 感染时发生皮疹尤为多见。婴儿和儿童受染时常出现皮疹,成人少见。潜伏期大多 3～6 日,起病常有发热和上呼吸道症状,如轻咳、咽痛等,而后出现皮疹,皮疹类型多样,有斑丘疹、风疹样或麻疹样皮疹,疱疹或荨麻疹等。

(九) 婴儿腹泻　EV 与腹泻关系密切,病毒以 E6、7、11、14、18 型为主,E18 型也曾引起产婴室腹泻流行。我国福建、上海、广西等地曾从腹泻患儿粪便中分离到 E1～3、7、18、24 型 CoxB5 型病毒,由 EV 引起的小儿腹泻临床表现与其他病毒性腹泻症状相似。

(十) 新生儿肠道病毒感染　新生儿期可发生 EV 全身严重感染,最多见为 CoxB2～5 及 E11 型病毒引起,少数由 CoxA3、9、16 病毒所致。大多从母亲处经胎盘感染胎儿,也可从医院婴儿室医务人员处获得,国内外都有新生儿室暴发流行报告。

(十一) 免疫力低下患者发生的慢性脑膜脑炎　无论先天性或继发性免疫力低下患者,如 B 淋巴细胞缺损、丙种球蛋白缺乏或各种严重联合免疫缺陷和接受脏器移植者感染 EV 均可引起慢性、持续性中枢神经系统病变。病初可无明显神经系统症状,仅感头痛、颈项僵直、运动乏力、嗜睡;后渐出现肢体震颤,步态不稳,共济失调,眼底水肿,甚至发生惊厥。症状体征轻重不一,病程中可出现波动。脑脊液中淋巴细胞增多,蛋白量高于一般无菌性脑膜炎,脑脊液检出 EV 可持续数月到数年之久,但粪便中阳性率较低。尸检时脑膜、肝、脾、肾、心肌、骨骼肌、骨髓中也可检出病毒。故本病系 EV 直接侵犯组织脏器所致。中枢神经系统有慢性脑膜和脑组织炎症,大多数患者预后不佳。

(十二) 其他　EV 尚可侵犯腮腺、胰腺、肝脏、睾丸等器官,引起相应的临床表现。EV 感染与风湿病、肾炎、溶血尿毒症、糖尿病等有一定关系,对 CoxB4、5 型病毒与 1 型糖尿病的发病关系研究尤多,认为 CoxB 感染通过促进胰腺 β 细胞的自身免疫反应或阻碍 β 细胞再生而激发 1 型糖尿病的发生。

【实验室检查】

(一) 周围血象　白细胞计数大多正常,分类以淋巴细胞为主。在某些 EV 感染时白细胞计数可升高。

(二) 病毒分离　一般采集咽拭及粪便进行病毒分离和鉴定,尚可从患者的脑脊液、胸腔积液、心包积液、血液中或活检、尸检的组织中分离到病毒。标本可接种于 WHO

推荐的敏感细胞进行组织培养，观察细胞病变。同时用几种组织培养细胞进行分离以提高阳性率。阳性标本再以特异性免疫血清做中和试验进行型别鉴定。疑有 CoxA 组或 B 组病毒感染者，应将标本经皮下、腹腔或脑内途径接种乳鼠，以提高病毒分离率。

（三）血清免疫学检查 采集病初及恢复期双份血清，测定病毒型特异性抗体水平，一般用中和试验、补体结合试验、酶联免疫吸附试验等方法，其中以中和试验最为可靠，中和试验阳性消失最慢，型特异性也较强，恢复期抗体水平比早期有≥4 倍上升，则诊断意义极大。因 EV 型别众多，血清学中和试验工作量大，只有当某地出现已知型别 EV 流行时，用此法进行诊断比较理想。

（四）分子生物学方法 近年来有新的飞跃，即采用分子生物学技术进行病毒基因扩增和氨基酸或核苷酸测序鉴定分子生物学型别，可应用 cDNA 探针、RNA 探针或寡核苷酸探针，尤以后两者为优。从患者血液、脑脊液中可测出 EV RNA，阳性率高，能在 24 小时内得到结果。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断 EV 感染临床表现复杂多样，因健康人群粪便带 EV 者不少，因此诊断必须十分慎重，一般要符合以下标准才能确诊。

1. 从患者体液（血液、胸腔积液、心包液、脑脊液、尿液等）或活检组织、尸检组织中分离出 EV 或用 PCR 检测出 EV RNA 才具诊断价值，只从咽拭或粪便中分离到 EV 不能确诊。

2. 疾病恢复期（起病后 3～4 周）血液中抗体较疾病早期有≥4 倍增高，则有新近感染的可能，以中和抗体测定最为可靠。

3. 临床出现流行性肌痛、疱疹性咽峡炎、手足口病、急性心肌炎、无菌性脑膜炎、急性流行性眼结膜炎等特殊症候群，并从咽拭或粪便中重复分离到同一型 EV。

（二）鉴别诊断

1. 无菌性脑膜炎 应与其他病原引起的脑膜炎相鉴别。

（1）流行性腮腺炎合并脑膜脑炎：多流行于冬春季节，常伴双侧腮腺或颌下腺肿大，血清淀粉酶增高，但 CoxB3、E6、9 型也可引起腮腺肿大，不过多为单侧肿大，病程较流行性腮腺炎短。

（2）脊髓灰质炎：如伴有瘫痪较易诊断，其他 EV 感染也可引起瘫痪，较少见，且大多为轻症，不留后遗症。

（3）乙型脑炎：多发生于夏季，有蚊子叮咬史，居住环境中有养猪。起病急，常伴高热、神志改变。病初外周血白细胞增多，以中性粒细胞为主。血和脑脊液乙型脑炎病毒 IgM 阳性有利于鉴别。

（4）流行性脑脊髓膜炎及其他化脓性脑膜炎：轻症及重症已治疗者尤需加以鉴别，起病急，脑膜刺激征明显。外周血白细胞总数及中性粒细胞均增高。脑脊液白细胞升高，以中性粒细胞为主，蛋白增高，糖和氯化物降低，脑脊液或血液中如能找到致病菌可确诊。

（5）结核性脑膜炎：起病缓慢，有其他结核病症及结核接触史，脑脊液蛋白增高，糖和氯化物明显降低，有薄膜形成，可找到结核杆菌。

（6）隐球菌脑膜炎：起病呈亚急性，脑脊液离心后墨汁涂片找隐球菌及乳胶凝集试验测隐球菌抗原有利于鉴别。

（7）婴儿脑型脚气病（维生素 B_1 缺乏症）以及其他原因引起的脑病（如中毒性脑炎）：均应注意勿与 EV 脑炎相混淆，详细病史及仔细体检至关重要。

EV 引起的无菌性脑膜炎虽不易与其他病原所致者进行临床鉴别，但如发生在夏秋，有流行趋势，伴皮疹，肌痛，口、咽部疱疹，心肌炎等 EV 感染常见症候群，则颇有助于诊断。

2. 流行性肌痛 胸痛显著时应与胸膜炎、心绞痛、心肌梗死等鉴别，胸片及心电图检查有助于诊断。腹部疼痛时酷似阑尾炎，成人尚需除外胆囊炎、胆结石症、胃溃疡穿孔、急性胰腺炎等。本病肌痛一般局限于浅表部位，无深部压痛或反跳痛。此外，腹部炎症常伴外周血白细胞计数和中性粒细胞增加，而本症大多正常。

3. 急性心肌炎、心包炎 新生儿心肌炎常与其他急性感染、败血症、肺炎等不易鉴别，如迅速出现心功能衰竭症状或心律失常，应疑及 EV 感染。伴有皮疹，血清转氨酶升高以及脑脊液有改变者，更有助于诊断。年长儿青春期发生心肌炎、心包炎，应首先除外风湿病，后者常有关节炎症状，抗链球菌溶血素“O”试验阳性等有助于鉴别。中年以上成人发生心肌炎需与冠心病相鉴别。

4. 疱疹性咽峡炎 需与单纯疱疹病毒引起的口腔炎鉴别。EV 引发的疱疹性咽峡炎常发生流行，其口腔疱疹常限于口腔后部。单纯疱疹口腔炎多为散发病例，疱疹可发生在口腔任何部位，但以皮肤黏膜交界处如唇边为多见。

5. 出疹性疾病 本症多形性皮疹中斑丘疹需与风疹、麻疹的皮疹相鉴别。EV 引起的皮疹在疹退后无色素沉着和脱屑。E16 型感染皮疹在热退后出现，应与幼儿急疹相区别。猩红热样皮疹需与猩红热鉴别。HFMD 需与水痘鉴别，前者疱疹形态较水痘为小，疱壁较厚，多分布于手、足、臀部，少见于躯干。

【预后】

EV 感染绝大多数病情较轻，一般都可顺利康复。成人患急性心肌炎可发生猝死，个别患者病程迁延或反复发作，可导致慢性心肌病。新生儿全身感染影响心、肝、脑等重要脏器时，病情危重，预后差。中枢神经系统感染很少发生瘫痪，轻瘫恢复快，极少留下后遗症。少数 3 岁以下婴幼儿 EV71 感染引起危重型 HFMD，病情凶险，病死率高。

【治疗】

对EV感染迄今尚无特效疗法，主要为一般治疗和对症治疗。急性期应卧床休息隔离。有呕吐、腹泻、食欲缺乏者要注意水、电解质平衡，对发生惊厥及严重肌痛者，可适当给予镇静剂和止痛剂。出现急性心肌炎伴心力衰竭时，积极抢救，及早采用抗心衰抗休克治疗。在疾病早期和轻症一般不主张应用肾上腺皮质激素，病情严重可适当应用，可考虑早期应用免疫球蛋白。

EV71感染重症HFMD病例从第2期发展到第3期多在1天以内，偶尔在2天或以上。从第3期发展到第4期有时仅为数小时。因此，应当根据临床各期不同病理生理过程，采取相应救治措施。第1期：无须住院治疗，以对症治疗为主。门诊医生要告知患儿家长细心观察，一旦出现EV71感染重症病例的早期表现，应当立即就诊。第2期：使用甘露醇、利尿药等脱水降低颅内高压；适当控制液体入量；对持续高热、有脊髓受累表现或病情进展较快的病例可酌情应用丙种球蛋白。密切观察体温、呼吸、心率、血压及四肢皮肤温度变化等可能发展为危重型的高危因素，尤其是3岁以内、病程5天以内的病例。第3期：应收入ICU治疗。在第2期治疗基础上，阻断交感神经兴奋性，及时应用血管活性药物，如米力农、酚妥拉明等，同时给予氧疗和呼吸支持。酌情应用丙种球蛋白、糖皮质激素，不建议预防性应用抗菌药物。第4期：在第3期治疗基础上，及早应用呼吸机，进行正压通气或高频通气。肺水肿和肺出血病例，应适当增加呼气末正压（PEEP）；不宜频繁吸痰。低血压休克患者可应用多巴胺、多巴酚丁胺、肾上腺素和去甲肾上腺素等。严重心肺功能衰竭病例，可考虑体外膜氧合治疗。第5期：给予支持疗法，促进各脏器功能恢复；肢体功能障碍者给予康复治疗；个别病例需长期机械通气治疗以维持生命。

【预防】

重视环境卫生和个人卫生，加强体格锻炼，均有助于防止本病。孕妇切忌与患者接触，婴儿尽量哺母乳，有报告母乳中含抗EV抗体。也有报告采用普种脊髓灰质炎减毒活疫苗，使其发生肠道干扰作用以控制其他EV感染的流行，这是一种非特异性预防措施。由于EV型别甚多，制备特异疫苗有一定困难，有人主张对一些与大流行有关的EV型别和引起严重心肌炎的EV型别选择性地制备相关疫苗。

参考文献

1. 常昭瑞，张静，孙军玲等. 中国2008—2009年手足口病报告病例流行病学特征分析. 中华流行病学杂志，2011，32(7)：676-680.

2. 严秀峰，俞蕙. 肠道病毒71型所致手足口病发病机制研究进展. 中华儿科杂志，2010，48(12)：916-918.

3. 卫生部手足口病临床专家组. 肠道病毒71型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识. 中华儿科杂志，2011，49(9)：675-678.

4. 黄敬孚. 重症肠道病毒71型感染患儿神经系统损害的诊治. 中国小儿急救医学，2011，18(1)：11-13.

5. Sun LM，Zheng HY，Zheng HZ，et al. An enterovirus 71 epidemic in Guangdong Province of China，2008：epidemiological，clinical，and virogenic manifestations. Jpn J Infect Dis，2011，64：13-18.

6. Rhoades RE，Tabor-Godwin JM，Tsueng G，et al. Enterovirus infections of the central nervous system. Virology，2011，411：288-305.

7. Ooi MH，Wang SC，Lewthwaite P，et al. Clinical features，diagnosis，and management of enterovirus 71. Lancet Neurol，2010，9：1097-1105.

第十七节　脊髓灰质炎

朱启镕　刘湘云

脊髓灰质炎(poliomyelitis)是由脊髓灰质炎病毒(*Poliovirus*)引起脊髓灰质的炎症。该病毒属肠道病毒属，也是该属的病毒中最早被发现者。临床主要表现有发热、咽炎、肢体疼痛，部分患者发生弛缓性瘫痪，由于脊髓前角运动神经受损而留有后遗症，重症患者可因呼吸肌麻痹或脑脊髓炎而死亡。我国自执行脊髓灰质炎疫苗的免疫预防后发病率逐年下降，现已消灭了本土野毒株所致的脊髓灰质炎。

【病原】

脊髓灰质炎病毒属于微小RNA病毒科(*Picornaviridae*)的肠道病毒属(*Enterovirus*)。脊髓灰质炎病毒呈球形，直径27～30nm，按其抗原性的差异分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ 3个血清型，三型病毒结构相同，但无交叉免疫。该病毒的特性同其他肠道病毒(详见本章第十六节"肠道病毒所致各系统感染")。

该病毒衣壳蛋白也含VP_1、VP_2、VP_3及VP_4 4种。依脊髓灰质炎病毒VP_1区内部结构之异，可将其分为不同血清型。其抗原决定簇可以诱导中和抗体，它是全基因组中最活跃的部分，也是测序首选区，其中的核苷酸在野毒株中改变较明显，在疫苗株中相对稳定。VP_1区核苷酸序列的检测是脊髓灰质炎流行病学的重要依据。

脊髓灰质炎病毒可用人胚肾细胞、人胚肺细胞，也可用HeLa细胞及猴肾细胞接种后分离病毒和制备疫苗。

【流行病学】

脊髓灰质炎疫苗尤其是口服脊髓灰质炎病毒疫苗(oral poliovirus vaccine，OPV)在控制脊髓灰质炎中发挥了重要作用。1988年，仍有脊髓灰质炎野病毒流行的国家有125个，病例约35万，至2001年脊髓灰质炎发病率下降了99%。在WHO设的6个地区中，1994年美洲区宣布消灭

了脊髓灰质炎；2000 年 10 月中国所在的西太平洋地区宣布为无脊髓灰质炎区。而 2011 年发生了输入野病毒，我国报告脊髓灰质炎病例共 20 例，死亡 1 例。但中国仍无本土野病毒流行；欧洲区自 2001 年以来未发现脊髓灰质炎野病毒；其他 3 个地区中仍有 10 余个国家和地区报告脊髓灰质炎病例，以非洲区、中东地区最为突出。2010 年全球共有 19 个国家检测到脊髓灰质炎野病毒病例，其中与中国接壤的国家：巴基斯坦 144 例、印度 42 例、阿富汗 25 例、塔吉克斯坦 458 例、俄罗斯联邦 14 例、哈萨克斯坦 1 例、尼泊尔 6 例。目前我国防控脊髓灰质炎野病毒输入的任务十分艰巨。

此外，OPV 虽在全球消除脊髓灰质炎中发挥重大作用，但是疫苗所含病毒可引起感染，该问题受到各国的关注。OPV 是减毒活疫苗，疫苗株发生变异和重组后，可引起疫苗相关麻痹性脊髓灰质炎（vaccine associated paralytic poliomyelitis，VAPP）或疫苗衍生株麻痹型脊髓灰质炎（vaccine derived paralytic poliomyelitis，VDPP），发生率均在 1/200 万～1/100 万，多见于免疫功能低下或有免疫缺陷的儿童。

（一）传染源 为患者和隐性感染者，潜伏期末即可从鼻咽部分泌物和粪便中检出病毒，病后一周内排毒最多，持续 3～6 周，少数可长达 3～4 个月。

（二）传播途径 病初可通过呼吸道飞沫传播，但为时短暂。主要是通过粪-口途径传播。粪便中含病毒量多，持续排毒时间长，可污染水、食物、手和玩具等。

（三）易感性 人群普遍易感，6 个月以下婴儿可从母体获得抗体，好发年龄 4 个月至 5 岁，占 90%以上，病后可获型特异性持久免疫力。

本病在亚热带和热带地区流行无明显季节性，而温带地区，夏秋季呈流行高峰，发病率显著高于冬春季节。

【发病机制与病理】

（一）发病机制 脊髓灰质炎病毒感染后的致病与感染病毒的量、毒力和宿主特异性免疫反应的强弱相关。病毒侵入咽部和肠道后先在局部淋巴组织内增殖。此时多无症状，但可刺激机体产生特异抗体，阻止病毒增殖，使感染中断，呈无症状感染。在少数患者病毒可侵入血液循环，形成第一次病毒血症，病毒进入全身淋巴组织和单核-吞噬细胞内继续增殖，后病毒再次入血（即第二次病毒血症），此时出现发热等前驱期症状，若机体特异性抗体能清除病毒则使疾病停止发展，成为顿挫型。若病毒量大、毒力强或机体免疫力弱，则病毒通过血脑屏障侵入中枢神经系统，侵犯脊髓和脑干，沿神经轴索侵犯脊髓前角灰质细胞。病变轻者仍可不引起瘫痪（无瘫痪型），病变严重者则可引起瘫痪（瘫痪型），甚至脊髓炎和脑炎。

（二）病理改变 脊髓灰质炎病毒为嗜神经病毒，可引起中枢神经系统广泛病变，但以脊髓病变最重，尤以颈段和腰段为甚，以脊髓前角运动神经元损害为主，其次为脑干和小脑神经核。病灶呈多发性散在分布，可见神经细胞染色质等细胞器溶解、细胞核浓缩及坏死，周围组织充血、水肿，血管周围炎症细胞浸润，神经胶质纤维增生。

【临床表现】

潜伏期 5～14 日（3～35 天），按症状轻重及有无麻痹分四型。

（一）隐性感染（无症状型） 占感染者 90%～95%，因不产生症状，不侵入中枢，咽部、粪便可分离到病毒，感染 2～4 周后中和抗体可≥平均水平的 4 倍。

（二）顿挫型（轻型） 约占 4%～8%，出现发热、咽部充血、头痛、乏力、恶心、腹泻等。症状持续 1～3 日自行恢复，病毒未侵袭中枢神经组织。

（三）无麻痹型 约占 1%，出现顿挫型症状，且症状稍重，体温高、头痛、烦躁、肌痛。克-布征阳性，深、浅反射活跃→减弱或消失，脑脊液（CSF）细胞数稍高。发热持续 3～5 日内热退，脑膜刺激征及病理反射 1 周后消失，病毒侵入中枢，出现神经系统（NS）症状，但能完全恢复，不发生麻痹。

（四）麻痹型 约占 1%～2%，在无麻痹型临床基础上累及脊髓前角灰质、脑及中枢系统，出现麻痹，此型按其病理又分为五期。

1. 前驱期 发热 1～4 日，症状与顿挫型相似，儿童伴上呼吸道及胃肠症状为主。

2. 麻痹前期 经 1～6 日热退后再度升高或持续下降时出现脑膜刺激征、颈背强直、全身或四肢肌痛、脑积液呈无菌性脑膜炎样改变。此期持续 2～3 日。

3. 麻痹期 典型者在第 2 次发热 1～2 日高峰时或开始下降时（称双峰热）发生麻痹，逐渐加重，至热退尽麻痹不再进展。麻痹期按主要病变部位分四型：

(1) 脊髓型：最为多见，为下运动神经元性，呈急性弛缓性瘫痪（acute flaccid paralysis，AFP），单肢尤以下肢多见，近端大肌群轻，远端大肌群为重。麻痹肌群分布不对称，无感觉障碍，麻痹后腱反射消失。

(2) 延髓型（脑干型）：麻痹者占 6%～25%，常与脊髓型同时发生，因危及呼吸中枢、血管运动中枢及脑神经而病情危重。

(3) 脑炎型：主要见于婴幼儿，常呈高热、谵妄、惊厥、嗜睡、昏迷、神志不清、肌张力增强。

(4) 混合型：兼存上述各型混合，常见脊髓型与脑干型的混合。

4. 恢复期 麻痹后 1～2 周麻痹肢体逐渐恢复，从远端麻痹肌开始，腱反射也逐渐复常，轻者 1～3 个月即可恢复，重者需 12～18 个月。

5. 后遗期 指起病满 2 年，受损肌群因神经损伤而不能恢复，持久麻痹，肌肉挛缩，导致骨骼发育受阻，肢体畸

形，如足内翻、外翻及下垂等，脊柱弯曲、跛行等。

口服脊髓灰质炎减毒活疫苗后许多国家由野毒株引起的脊髓灰质炎已经灭迹，但都出现了一些由疫苗株引起的急性弛缓性麻痹病例，此乃因疫苗病毒 VP_1 区的核苷酸在人体肠道内复制过程中发生碱基突变，导致其神经毒力回升，引起疫苗相关麻痹型脊髓灰质炎和出现疫苗衍生脊髓灰质炎病毒感染，易发生于免疫功能低下者，周围免疫力差的易感者亦可发生。

【并发症】

累及呼吸肌时患者可发生支气管肺炎、肺不张、肺水肿等。累及消化系统时因胃肠道肌麻痹可发生胃扩张、肠麻痹而致麻痹性肠梗阻。累及泌尿系统常易发生尿潴留，并发泌尿道感染。长期瘫痪麻痹不起者易有压疮、肾结石，骨质脱钙和骨骼萎缩等。

【实验室检查】

（一）血液常规和脑脊髓液检查　血中白细胞正常或增多，早期可以中性为主。脑脊液白细胞数麻痹前期轻度增加以单核细胞为主，热退后细胞数较快恢复正常，而蛋白质可持续地稍有增加。

（二）病原学检查

1. 病毒分离　起病 1 周内从咽部和在出现麻痹后 14 日内采集 2 份粪便标本，2 份间隔至少 24 小时，每份标本粪便量 5～8g，冷藏送实验室易分离到病毒。急性期从血液、脑脊液中也可分离病毒，但阳性率低。

2. 特异性抗体检查　血清和脑脊液中检测特异性 IgM 抗体，若阳性提示近期感染。早期和恢复期双份血清检测，若恢复期血清特异性 IgG 抗体呈≥4 倍增高，则有辅助诊断意义。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

1. 流行病学资料　在流行季节、流行地区，尤其是未接种过脊髓灰质炎疫苗的易感者。

2. 临床特征　有发热、咽痛、多汗、烦躁、肌肉酸痛、颈背强直。当在热度下降起或双峰热型第二峰热度下降时出现不对称性肌张力减退，腱反射减弱至消失，但无感觉障碍。患本病的可能性极大，确诊则需有病原学证据。

3. 实验室检查依据　当血、脑脊液脊髓灰质炎 IgM 抗体阳性和（或）血清脊髓灰质炎 IgG 抗体双份前后≥4 倍升高，具有临床诊断价值。经咽部、血液、脑脊液或粪便中分离到脊髓灰质炎病毒则可确定诊断。

（二）鉴别诊断　脊髓灰质炎发生的急性弛缓性瘫痪（AFP）应与以下疾病进行鉴别。

1. 感染性多发性神经根炎（吉兰-巴雷综合征）　多见于年长儿急性起病，不发热，弛缓性瘫痪呈上行性、对称性，多伴有感觉障碍，腱反射减弱或消失。常伴有面神经、舌神经麻痹，重者亦常有呼吸肌麻痹。脑脊液呈典型的蛋白细胞分离现象。肌电图为神经源性损害。瘫痪可以恢复，后遗症少。

2. 急性横贯性脊髓炎　急性起病，常有脊髓休克期，急性弛缓性瘫痪呈典型截瘫，受损脊平面下除麻痹外，伴感觉障碍及尿潴留或失禁。脑脊液中淋巴细胞和蛋白含量轻度增加。

3. 家族性周期性瘫痪　有家族史及既往发作史，瘫痪突然发生，发展迅速，呈全身性和对称性。发作时血钾低，补钾后很快恢复，但可反复发作。

4. 少年型重症肌无力　四肢及躯干易疲劳性无力，常可伴眼外肌无力，经休息或用胆碱酯酶抑制剂后症状减轻或消失。甲基硫酸新斯的明药物试验阳性。血中抗烟碱型乙酰受体（nAChR-Ab）阳性。

5. 其他病毒感染引起的急性弛缓性瘫痪　常见有柯萨奇、埃可病毒等其他肠道病毒感染引起。有感染起病史，但大多瘫痪程度较轻、范围较小，不呈流行，多无后遗症。需依赖病原学及血清免疫学检测来确诊。

6. 婴幼儿假性瘫痪　因局部损伤、骨折、骨髓炎、关节炎或维生素 C 缺乏引起的骨膜下血肿等，不愿移动肢体而误诊为瘫痪。需详细询问病史及进行肢体检查，结合 X 线摄片以明确诊断。

【预后】

流行地区和国家，病死率高达 5%～15%，主要死于呼吸肌麻痹和脑干炎症而引起的呼吸衰竭。严重病例可留有难以恢复的后遗症，其主要表现为肢体瘫痪，肌肉萎缩和肢体畸形，从而不能站稳，行走跛行等。

【治疗】

本病至今仍无有效的抗病毒药物，对症治疗和病情监护十分重要。

（一）前驱期及瘫痪前期　主要对症支持治疗如镇静剂、解热止痛剂，尽量避免肌内注射、手术等刺激及损伤，以减少瘫痪的发生。保证足够的体液量及电解质，给予营养丰富适于消化的饮食。卧床至热退尽后 1 周，仍需避免运动 1～2 周，康复后 60 天仔细体检有无轻微肌力、肌张力异常。

（二）瘫痪期　生命体征监测维持呼吸、血压平稳，保持气道通畅。鼓励进食，给予足够的水和营养，不能进食需静脉供给。保持功能体位，防止肢体受压。

瘫痪停止进展后，应用加兰他敏兴奋肌肉促进肌张力，50%葡萄糖及维生素 C 有助于减轻神经水肿，地巴唑对血管平滑肌有松弛作用可丰富受损肌肉的血供。

发现呼吸肌受累，给予吸氧，必要时采取辅助呼吸。累及颅部按病情轻重监测血气和电解质，及时纠正并维持电

解质酸碱平衡，给予降低颅内压、止痉、复苏等救治措施。

（三）恢复期及后遗症期　应加强对麻痹肌群的功能锻炼，可用针灸、按摩、推拿、理疗等康复手段促进麻痹肌肉的恢复。如因严重后遗症导致脊柱、肢体畸形，可行手术矫治。

【预防】

（一）控制传染源　发现患者和疑似者应及时隔离，临床医护人员应配合疾控人员做好主动搜索，并主动报告疫情。对患者自发病之日起隔离40天，初起2周内要注意呼吸道及消化道隔离。患者的分泌物、排泄物必须消毒后才倾倒。有密切接触史者，行医学观察20天。

（二）切断传播途径　加强公共环境卫生，培养良好的个人卫生习惯，规范洗手。加强饮食、饮水卫生及管理工作。

（三）保护易感人群　维持高水平的免疫覆盖率，对外来人群查漏补种，重点地区开展强化免疫接种是预防输入野病毒传播的最有效措施。

1. 口服脊髓灰质炎减毒活疫苗（OPV）　国家计划免疫的3型混合口服减毒活疫苗，其免疫程序为婴儿生后2、3、4月龄时各服1剂，4岁时再加强1次，服疫苗两周后就可产生中和抗体。口服疫苗宜在冬春季服用，以确保在夏秋季已获得免疫，并免受其他肠道病毒感染干扰。口服疫苗时宜在空腹时，不可用热水送服。口服此疫苗不良反应很少，偶有低热、腹泻，均能自限。严重营养不良、活动性结核病、佝偻病和患有急、慢性心、肺、肾疾病患者忌用。凡存在免疫功能低下、患肛旁脓肿的患儿，均应禁服减毒活疫苗，尚需避免与服苗者接触。

2. 灭活脊髓灰质炎疫苗（IPV）　不会引起疫苗相关病，可适用于免疫功能低下儿童。WHO第58届世界卫生大会在确定全球消灭脊髓灰质炎目标的同时，提出全球逐步停用OPV的时间表。IPV的免疫原性和安全性均很理想，可以取代OPV，并可与白喉-破伤风-百日咳疫苗（DTP）以联合疫苗形式接种。各国家的IPV常规免疫方法有2种，一是以IPV取代OPV，二是联合使用IPV和OPV（1～3剂使用IPV，随后使用OPV）。迄今有30个国家单用IPV，10个国家使用IPV加OPV的序贯程序。均于1周岁内接种2～3剂，最后1剂接种后6～12个月至少加强1剂。我国尚未把IPV列入计划免疫。联合疫苗中含有IPV如5联苗（DTP+IPV+b型流感嗜血杆菌疫苗Hib），有不少优点，目前尚在评估中。

3. 被动免疫　属接种禁忌的流行区易感儿童，或与脊髓灰质炎患儿密切接触者，可及时使用人体免疫球蛋白，以提高被动免疫力，可维持2～4周，每月一次连用2个月，可暂免发病或减轻症状。

（四）加强监测　我国已建立网络信息报告系统，直达城市街道社区卫生中心和农村医疗基层单位，工作重点为易感人群的统计和免疫接种的落实，目的在于维持人群高免疫水平。此外还建立了急性弛缓性瘫痪病例的直报系统，成立省市级AFP的专家诊断和治疗机构。

参考文献

1. 王宏洋，周晓明，袁正宏. 我国五十余年来传染病发病情况与防治的文献复习. 中华传染病杂志，2011，29(2)：121-123.

2. 陈志慧，徐闻青. 脊髓灰质炎病毒 VP_1 区的基因变化及疫苗衍生脊髓灰质炎病毒的流行情况. 国际生物制品学杂志，2010，33(1)：20-24.

3. 中华人民共和国卫生部. WS 294-2008 脊髓灰质炎诊断标准(2009-06-15实施). 2008.

4. WHO. Polio vaccines and polio immunization in the pre-eradication era：WHO position paper. WER，2010，85(23)：213-228.

5. Bonnet MC，Dutta A. World wide experience with inactivated poliovirus vaccine. Vaccine，2008，26(39)：4978-4983.

第十八节　黄　热　病

卢洪洲

黄热病（yellow fever）是黄热病病毒引起的急性传染病，经伊蚊传播，主要流行于非洲和中、南美洲。全球每年约有20万黄热病病例，3万人死亡，重症者病死率50%。目前全球约9亿人受到该病的威胁。临床特征有发热、剧烈头痛、黄疸、出血和蛋白尿等。黄热病可分为城市型和丛林型两种。中国至今未发现病例，但应警惕。

病原为黄热病病毒（*Yellow fever virus*），属黄病毒科（*Flaviviridae*）的黄病毒属（*Flavivirus*）（过去的虫媒病毒B组），与同属的登革热病毒等有交叉免疫反应。

主要传染源为患者及隐性感染者，特别是发病4日以内的患者。丛林型的主要传染源为猴及其他灵长类。

城市型以埃及伊蚊为唯一传播媒介，以人-埃及伊蚊-人的方式流行。丛林型的媒介蚊种比较复杂，在非洲伊蚊、辛普森伊蚊、趋血蚊属（*Hemagogus*）、煞蚊属（*Sabethes*）等，以猴-非洲伊蚊或趋血蚊属等-猴的方式循环。人因进入丛林中工作而受染。蚊吮吸患者或病猴血后经9～12日即具传染性，并可终身携带病毒。

黄热病病毒感染后，5%～20%出现临床疾病，其余为隐性感染。

起病急骤，伴有寒战，继以迅速上升的高热、剧烈头痛、全身疼痛、显著乏力、恶心、呕吐、便秘等。呕吐物初为胃内容物，继呈胆汁样。患者烦躁焦虑、颜面绯红、结膜充血、舌红绛、皮肤干燥。心脉率初与发热平行增速，以后渐转为相对缓脉。本期持续约3日，期末有轻度黄疸、蛋白尿等。

一般于病程第4日进入中毒期，部分病例可有短暂（数小时至1日）的症状缓解期，体温稍降复升而呈鞍形。本期仍有高热及心率减慢，黄疸加深，黄热病因此得名。患者神志淡漠、面色灰白、呕吐频繁。蛋白尿更为显著，伴少尿。

本期的突出症状为各处出血现象如牙龈出血、鼻出血、皮肤瘀点和瘀斑，胃肠道、尿路和子宫出血等。呕吐物为黑色变性血液。心脏常扩大，心音变弱，血压偏低。严重患者可出现谵妄、昏迷、顽固呃逆、尿闭等，并伴有大量黑色呕吐物。可发生休克、心脏损害、多脏器衰竭及 DIC 等。本期持续 3～4 日，死亡大多发生于本期内。

体温于病程 7～8 日下降至正常，症状和蛋白尿逐渐消失，但乏力可持续 1～2 周甚至数月。在本期内仍需密切注意心脏情况。一般无后遗症。

IgM 抗体、血凝抑制抗体及中和抗体在发病后 5～7 日内出现。采用 ELISA 方法检测发病早期血清中的病毒抗原，有助早期诊断，此方法特异，敏感性较高，可在数小时内获结果，在一般实验室均可采用。

本病的病死率达 20%以上，重症者病死率因不同流行区域和时间而异，可达 30%～90%。

本病无特殊治疗，卧床休息至完全恢复为止，即使轻症病例也不可忽视，以防止心血管系统突然发生变化，活动量宜逐渐增加。饮食以流质或半流质为宜，发生频繁呕吐时禁食，并于静脉内适量补液，给予 5%～10%葡萄糖盐水或血浆，但需注意水、电解质和酸碱平衡。

预防工作的重点在于预防接种，年龄在满 9 个月以后皮下注射一剂活性减毒黄热病疫苗，7～10 日后出现抗体，国人赴流行国家前应接种疫苗。

来自疫区之船舶、飞机、车辆之检疫依国际卫生规则规定办理。来自黄热病疫区的猴子及其他野生灵长类必须检疫。自疫区或途经疫区的旅客在入境前必须预先接种疫苗并携有正式的国际预防接种书，否则即需接受检疫 6 日，国际预防接种证书的时效自接种后 10 日起算，10 年为有效期。其间若曾再注射，则自当时算起 10 年。

参考文献

WHO. Yellow fever. Geneva：WHO. 2011.

第十九节　病毒性出血热

病毒性出血热（viral hemorrhagic fever）是一种通过蚊媒、蜱媒、动物源性或传播途径未明等 4 种方式传播的急性全身性的自然疫源性疾病，临床上以发热伴出血和休克为特征，伴或不伴急性肾功能损伤。致病机制和病死率不同。目前发现能引起病毒性出血热的病原包括纤丝病毒科（*Filoviridae*）、沙粒病毒科（*Arenaviridae*）、布尼亚病毒科（*Bunyaviridae*）、黄病毒科（*Flaviviridae*）中 25 种以上的不同病毒，其中不少出血热病毒已被美国 CDC 列为生物恐怖的病原。我国目前仍以流行性出血热为主，近年又出现发热伴血小板减少综合征，因此新的引起病毒性出血热的病原体正在被不断发现中。

一、流行性出血热

黄玉仙　王嘉瑞

流行性出血热（epidemic hemorrhagic fever，EHF）是由汉坦病毒引起的、经鼠传播的自然疫源性疾病。临床上以发热、低血压、出血、肾脏损害等为特征，主要病理变化是全身小血管和毛细血管广泛性损害，是我国较常见的急性病毒性传染病。1982 年世界卫生组织（WHO）将具有发热、出血和肾脏损害为特征的病毒性疾病统称为肾综合征出血热（hemorrhagic fever with renal syndromes，HFRS），包括我国的流行性出血热、朝鲜半岛的朝鲜出血热、前苏联的出血性肾炎、芬兰的流行性肾病及前南斯拉夫的流行性肾炎等。

【病原】

本病毒属布尼亚病毒科（*Bunyaviridae*）汉坦病毒属（*Hantavirus genus*），现统称为汉坦病毒（*hantavirus*，HV）。1976 年韩国学者李镐汪等首次从韩国出血热疫区的黑线姬鼠肺组织中分离到该病毒，我国学者于 1981 年和 1982 年也相继从黑线姬鼠和褐家鼠体内分离到了汉坦病毒。本病毒为有包膜、单链负股的 RNA 病毒，呈圆形、卵圆形或长形，直径为 70～210nm。病毒基因组 RNA 分大（L）、中（M）、小（S）三个基因片段，分别编码 RNA 多聚酶、包膜糖蛋白 G1 和 G2 及核衣壳蛋白。包膜糖蛋白含中和抗原和血凝抗原，前者可诱导机体产生中和抗体，后者引起低 pH 依赖性细胞融合，对病毒进入细胞胞质起重要作用。核衣壳蛋白含补体结合抗原，抗原性强，可刺激机体产生强烈的体液及细胞免疫应答，且其抗体出现最早，在病程第 2～3 日即能检出，可用于早期诊断。汉坦病毒目前至少可分成 30 个血清型，不同鼠类携带不同血清型，所致出血热的临床表现轻重不一。如Ⅰ型汉滩病毒（*Hantaan virus*），主要宿主动物是姬鼠，又称野鼠型，所致疾病属重型；Ⅱ型汉城病毒（*Seoul virus*），主要宿主动物是褐家鼠，又称家鼠型，所致疾病属中型；Ⅲ型普马拉病毒（*Puumala virus*），主要宿主动物是欧洲棕背䶄，又称普马拉型，病者属轻型；Ⅳ型希望山病毒（*Prospect Hill virus*），主要宿主是美国田鼠，但迄今未见人致病。以上四型均经 WHO 汉坦病毒参考中心认定。其余血清型如泰国病毒（*Thai virus*），主要宿主动物是泰国板齿鼠，不致病；多布拉伐-贝尔格莱德病毒（*Dobrava-Belgrade virus*），主要宿主动物是斯洛文尼亚黄喉姬鼠，引起重型 HFRS；而 1993 年在美国西南部暴发流行的汉坦病毒肺综合征（hantavirus pulmonary syndrome，HPS），是辛柏若型病毒（*Sinvirus*），主要宿主动物是美国鹿鼠，病变以肺部损害为主，病死率高达 50%～70%。我国主要流行Ⅰ型和Ⅱ型病毒，但最近还报告有普马拉型、沟型病毒和大别山型病毒存在。汉坦病毒可在人肺癌 A549

细胞、非洲绿猴肾 VeroE6 细胞、人胚肺二倍体细胞、地鼠肾细胞、大白鼠肺原代细胞、长爪沙鼠肾细胞、人外周血白细胞、人脐静脉血管内皮细胞等生长培养，但以 VeroE6 细胞最为适宜。汉坦病毒对脂溶剂敏感，如乙醚、氯仿、丙酮、苯、氟化碳、去氧胆酸盐等均可灭活该病毒。一般消毒剂及戊二醛、水浴 60℃ 1 小时及紫外线照射 30 分钟也可灭活病毒。

【流行病学】

（一）传染源　鼠类是主要传染源，鼠密度的消长与人群发病率基本一致。黑线姬鼠和欧洲棕背䶄分别是亚洲和欧洲地区的主要传染源。在国内农村的主要传染源是黑线姬鼠和褐家鼠。东北林区则为大林姬鼠。城市的主要传染源是褐家鼠，实验动物的主要传染源是大白鼠。此外，黄胸鼠、小家鼠、巢鼠、普通田鼠等亦可为本病的传染源。近年来已在猫、狗、猪、兔、臭鼩鼱等动物中分离出本病毒或抗原。此外，在青蛙、蛇及鸟类也检出 HV，说明本病毒的宿主动物范围较广。要注意通过鸟类远距离传播本病毒的可能。由于臭鼩鼱、猫等为自然带毒动物，故在疫区不宜提倡养猫。

（二）传播途径　本病的传播途径迄今还未完全阐明。可能有如下 3 种：①虫媒传播：革螨、小盾恙螨为出血热疫区黑线姬鼠鼠窝和鼠体的优势螨种。早在 20 世纪 40 年代日本学者就将寄生在黑线姬鼠上的革螨制成悬液，注入人体，可产生典型的流行性出血热临床表现。螨能自然感染、叮刺传播和经卵传递 HV（病毒主要定位在螨的卵巢、支肠细胞等组织内），成为病毒的储存宿主。②动物源传播：是本病的主要传播方式。人类由于接触带病毒的宿主动物或其排泄物而感染。呼吸道是传播本病的重要途径。黑线姬鼠感染后第 10 日，其唾液、尿和粪便开始有病毒排出，尿排毒时间较长。带病毒的排泄物以气溶胶形式通过呼吸道被吸入而使人类致病；其次是通过消化道传播，人摄入被鼠排泄物污染的食物或水后，病毒经破损的口腔黏膜进入人体而致病；另可通过与动物的接触传播，被鼠咬伤或破损伤口接触带病毒的鼠类排泄物、血液后可导致感染。秋季是黑线姬鼠繁殖季节，其带毒排泄物污染土壤和农作物，秋收农民破损皮肤接触的机会增多，病毒可经过皮肤伤口引起感染。③垂直传播：在患病孕妇所流产胎儿的肝、肾、肺等脏器内，能分离到本病毒。说明该病毒可经胎盘垂直传播。

（三）人群易感性　人群普遍易感，但以青壮年、农民多见。据统计，2006—2010 年，我国发病人群中 16～59 岁者占 81.87%，男女之比 3.2∶1，农民占 66.83%。儿童发病极少见。隐性感染较少。发病后 2 周血清抗体可达高峰，持续时间较长。感染Ⅰ型病毒后，中和抗体可维持 1～30 年，感染Ⅱ型病毒后，中和抗体只可维持 2 年；Ⅰ型病毒感染者对Ⅱ型病毒有一定的交叉免疫力，Ⅱ型病毒感染者对Ⅰ型病毒免疫力不强。

（四）流行特征　本病分布广泛，世界 5 大洲 78 个国家的人或动物均有汉坦病毒感染，但主要分布于欧、亚两大洲，包括中国、朝鲜、日本、前苏联、芬兰、前南斯拉夫等。该病在我国 20 世纪 30 年代初现于黑龙江流域，后蔓延至除青海和新疆外的其余 32 个省、市。世界上 90% 的病例发生在中国，但自 2005 年以来，报告病例数逐年减少，年发病数已降至 1 万左右。2006—2010 年中国 HFRS 疫情分析报告显示，发病总数为 53 471 例，黑龙江、吉林、辽宁、山东、陕西、浙江、湖北、河南等 8 省市发病率居全国前 8 位，发病数占全国报告病例数的 80.44%。近年欧洲部分国家 HFRS 的流行日渐严重，如芬兰 2008 年报告病例数达 3259 例，德国 2007 年报告发病数 1678 例。俄罗斯联邦自 1995 年以来每年发病数均在 7000～9000 例间。HFRS 已居俄罗斯联邦人兽共患病毒性疾病发病数的首位。流行季节呈双峰和单峰两种类型，双峰型系指 5～6 月份有一小峰，10～12 月有流行高峰；单峰型只有 10～12 月一个高峰，野鼠型以秋、冬季为多，家鼠型以春、夏季为多。除季节性流行外，一年四季均可发病。在我国，家鼠型疫情逐年增多，野鼠型则相对减少，疫区逐渐由野鼠型、家鼠型趋向混合型。

【发病机制与病理】

（一）发病机制　流行性出血热的发病机制迄今仍未完全阐明。近年来研究提示汉坦病毒感染为本病发病的启动因子，病毒感染后激发机体的免疫反应并产生免疫病理损害，从而导致一系列复杂的病理生理过程，产生发热、低血压休克、出血和肾衰竭等临床经过。目前主要有如下学说：

1. **病毒学说**　主要依据是：①患者早期有病毒血症期，且有相应的症状。②不同血清型的病毒，所致症状的严重程度不同。研究者观察到机体对不同血清型病毒的易感性不同；而病情的轻重又与病毒抗原差异及其毒力强弱有关。③病毒呈泛嗜性感染，在肝、肺、肾、骨髓、胸腺、脾、淋巴结等细胞及全身器官的血管内皮细胞均能检出病毒抗原，病毒抗原分布多的脏器病理损害较重，反之较轻，提示脏器组织病变严重程度与病毒分布的数量有关。④近期研究发现，β_3 整合素是致病性汉坦病毒感染的主要受体，并且可能参与了血管屏障功能的维持。致病性 HV 与整合素 $\alpha_{\gamma}\beta_3$ 结合，抑制了 β_3 整合素介导的内皮细胞迁移，也抑制了整合素 $\alpha_{\gamma}\beta_3$ 的调节功能，进而影响了血管内皮细胞的通透性。αⅡbβ_3 整合素是血小板表面主要受体，通过与病毒相互作用，血小板的功能受到影响，导致血小板的减少。致病性 HV 还可增强内皮细胞对于 VEGF 介导的通透性的反应性。

2. **免疫学说**　主要依据是：①患者早期血液特异性 IgE 和组胺均明显增高，嗜碱性粒细胞脱颗粒试验阳性。组胺增加可引起毛细血管扩张和血管通透性增加，产生皮

肤、黏膜充血及水肿，提示Ⅰ型变态反应参与发病。②患者早期血清补体下降，血中存在特异性循环免疫复合物，免疫组化提示抗原为病毒抗原，应用IFA在镜下可见小血管、毛细血管、肾小球及肾小管基底膜等均有特异性免疫复合物沉积，同时存在补体裂解片段，表明Ⅲ型变态反应也参与发病，引起血管和肾损害；还有研究发现在血小板、红细胞表面、内皮细胞内及表面均有免疫复合物沉积，电镜观察肾组织除颗粒状IgG沉着外，肾小管基底膜存在线状IgG沉积，提示Ⅱ型变态反应参与血小板的减少和肾小管的损害。另外Ⅳ型免疫反应可能也参与发病。③研究者还观察到患者非特异性细胞免疫呈抑制状态，特异性细胞免疫则明显增强。在发热期即可发现T细胞的激活，自发性T细胞功能低下。另外，由于$CD8^+$ T淋巴细胞的扩增导致了急性期外周血中CD4/CD8 T细胞比值下降或倒置，HFRS的严重程度与$CD8^+$ CTL的数量密切相关。在动物实验中发现能产生病毒特异性$CD8^+$ T细胞的感染小鼠可清除病毒，表明细胞免疫也参与发病，但在清除病毒的同时，也损伤了大量的靶细胞。在HFRS急性期，血浆IFN-γ、TNF-α、IL-2、IL-6、前列腺素、内皮素等水平都有所提高，而且，TNF-α的增高程度与HFRS的严重程度有关，提示细胞因子，炎症介质等大量释放也参与了发病，近期体外研究发现，静脉内皮细胞经汉滩病毒(HTNV)感染后，可上调TLR4受体表达，引起IFN-β、TNF α、IL-6分泌增加，并通过非依赖MyD88信号通路，使核转录因子由胞浆转运到胞核，表明机体的固有免疫TLR4在宿主的抗病毒免疫中也起着重要作用。

（二）病理生理

1. 休克早期　由HV及免疫复合物的共同作用所致，两者引起全身小血管和毛细血管的广泛性损害，加上血管活性物质的作用，致血管扩张、通透性增加、血浆外渗和有效循环血量下降。在疾病早期，补体旁路途径先被激活，促使肥大细胞和受损血小板释出血管活性物质、凝血因子等，也加重了血管扩张和通透性增加。随着病情的发展，补体经典途径也被激活，加上红细胞表面免疫复合物的沉积以及无氧代谢等均进一步加重血管损害，有效循环血量迅速下降，引起低血压或休克。以上诸因素均有助于DIC形成，微循环淤滞加重，促使休克向纵深发展。

2. 出血　多种因素参与出血的发生。①小血管损伤：在病毒、免疫复合物及休克等因素作用下，血管内皮细胞肿胀、变性甚至坏死，导致小血管损伤而出血。②血小板减少和血小板功能障碍：因病毒侵犯骨髓使骨髓巨核细胞成熟障碍，血小板生成减少；免疫复合物沉积在血小板表面，经激活补体后导致血小板破坏；血管损伤后需大量血小板去修补，以及DIC等均消耗了大量血小板。上述因素引起出血。另外，血小板的黏附、凝聚及释放功能的降低均影响血液的凝固，使受损的毛细血管和小血管渗血或出血不止。③凝血机制的异常：由于DIC形成消耗了大量凝血因子，导致凝血因子不足和凝血障碍，从而引起出血。此外，DIC引起的继发性纤溶亢进，使纤维蛋白原降解产物增多，由于它们具有强烈的抗凝血作用而导致出血。另外，肝素的合成增加、灭活和排泄障碍，使血中游离肝素增加，引起出血。

3. 急性肾衰竭　其原因包括：①肾血流障碍：由于血浆外渗，血容量减少和血液浓缩，使肾血流量不足，以致肾小球滤过率急剧下降，引起少尿。②肾脏的免疫损伤：肾小球和肾小管基底膜有免疫复合物沉积，补体激活后可使肾小球基底膜和肾小管上皮细胞受损，导致肾衰竭。③肾间质水肿和出血：血浆外渗引起肾间质水肿、肾髓质充血和出血，从而压迫肾小管，使尿量减少。④肾缺血性坏死：低血压休克和DIC导致肾血管微血栓形成，使肾实质细胞产生缺血性坏死。⑤肾素、血管紧张素Ⅱ的激活：使肾动脉收缩，肾皮质血流减少，肾小球滤过率减少。⑥肾小管管腔阻塞：肾小管管腔被尿蛋白、管型等阻滞或阻塞，使尿液排出受阻。

（三）病理　本病的基本病理变化是全身小血管(包括小动脉、小静脉和毛细血管)的广泛性损害，血管内皮细胞肿胀、变性，甚至坏死。重者管壁可发生纤维蛋白样坏死和破裂等，内脏毛细血管高度扩张淤血，导致血栓形成，引起各组织、器官的充血、出血、变性甚至坏死，以肾脏、垂体前叶、肾上腺皮质、右心房内膜、皮肤等处病变尤为显著。

【临床表现】

潜伏期8～39日，一般为2周。约10%～20%的患者有前驱症状，表现为上呼吸道卡他症状或胃肠道功能失调。临床上可分为发热期、低血压期、少尿期、多尿期、恢复期五期，但也有交叉重叠。

（一）发热期　起病急骤，有畏寒、发热，体温一般在39～40℃之间，热型以弛张型为多，少数呈稽留型或不规则型，体温越高、热程越长，则病情越重。头痛、腰痛、眼眶痛等“三痛”症状明显，畏光、视力模糊，极度乏力。同时伴有恶心、呕吐、腹痛、腹泻等消化道症状。颜面及眼眶区有明显充血，似酒醉貌，上胸部潮红。球结膜水肿、充血，有出血点或出血斑。软腭、腋下可见散在针尖大小的出血点，有时呈条索状或抓痕样。肋椎角有叩痛，尿中含大量蛋白质，镜下可见红细胞、白细胞及管型。本期一般持续3～7日。

（二）低血压休克期　一般于病程第4～6日出现，也可出现于发热期。轻者血压略有波动，持续时间短。重者血压骤然下降，甚至不能测出。休克早期患者的皮肤潮红、温暖、出汗多，以后出现脸色苍白、发绀、四肢厥冷，口渴、呕吐加重，尿量减少，脉搏细速，可出现奔马律或心力衰竭。同时有烦躁不安、谵语、摸空等精神症状，重者有狂躁、精神错乱等。若休克长时间不能纠正，可向DIC、脑水肿、ARDS和急性肾衰竭等方向发展。本期一般持续1～3日。

（三）少尿期　多出现于病程第5～7日。尿量明显减少(24小时内少于400ml)，甚至尿闭(24小时尿量少于

50ml）。此期胃肠道症状、神经精神症状和出血症状最为显著。患者有口渴、呃逆、呕吐、腹痛、谵语、摸空、幻觉、抽搐、鼻出血、呕血、便血、咯血、尿血、肋椎角叩痛显著等，皮肤、黏膜出血点增多。血压大多升高，脉压增大。病情严重者可出现尿毒症、酸中毒、高钾血症等。由于尿少或尿闭加上血浆等的大量再吸收，可出现高血容量综合征而引起心力衰竭、肺水肿等。本期一般持续1～4日。

（四）多尿期　多始于病程第10～12日。由于循环血量增加，肾小球滤过功能改善，肾小管上皮细胞逐渐修复，但再吸收功能仍差；加之少尿期在体内潴留的尿素等代谢产物的排泄，构成渗透性利尿的物质基础，故出现多尿和夜尿症。此期可分为：①移行期：尿量每日由500ml增至2000ml，此期尿量虽增加，但血肌酐、尿素氮仍上升，症状加重；②多尿早期：尿量每日超过2000ml，氮质血症无改善，症状仍重；③多尿后期：每日可排出超过3000ml低比重的尿液，并逐日增加，甚至可达10 000ml以上，全身症状明显好转。尿液的大量排出可导致失水和电解质紊乱，特别是低钾血症，同时易继发细菌感染。本期一般持续数日至数周。

（五）恢复期　一般在病程的第4周开始恢复，尿量逐渐回复正常，夜尿症消失，尿浓缩功能恢复。一般情况好转，除软弱外，无明显自觉症状。整个病程约1～2个月。

以上各期并非每一病例都有，重者可前2期或3期交叉重叠，轻者或非典型者可跃期，仅有发热期和多尿期。野鼠型临床表现较典型，病情经过较重，出现休克、出血、肾脏损害者较多见，病死率高。家鼠型临床表现多不典型，经过较轻，较少出现休克、出血、肾脏损害，病程较短，多数患者发热后直接进入多尿期或恢复期，病死率低。

临床分型按病情轻重本病可分为四型。

（1）轻型：①体温在38℃左右，中毒症状轻；②血压基本在正常范围；③除皮肤和（或）黏膜有出血点外，其他处无明显出血现象；④肾脏损害轻微，尿蛋白在＋～＋＋，没有明显少尿期。

（2）中型：①体温39～40℃，全身中毒症状较重，有明显的球结膜水肿；②病程中收缩压90mmHg，或脉压＜26mmHg；③皮肤、黏膜及其他部位有明显出血现象；④肾脏损害明显，尿蛋白可达"＋＋＋"，有明显的少尿期。

（3）重型：①体温≥40℃，全身中毒症状及外渗现象严重，或出现中毒性精神症状者；②病程中收缩压＜70mmHg，或脉压＜20mmHg，并呈现临床休克过程者；③出血现象较重，如皮肤瘀斑、腔道出血；④肾脏损害严重，少尿持续在5日以内，或尿闭2日以内者。

（4）危重型：在重型基础上，出现以下任何严重症候群者：①难治性休克；②出血现象严重，有重要脏器出血；③肾脏损害极为严重，少尿期超过5日，或尿闭2日以上，或尿素氮超过42.84mmol/L；④心力衰竭、肺水肿；⑤出现脑水肿、脑出血或脑疝等中枢神经系统并发症；⑥严重继发感染。

【并发症】

主要有严重的腔道出血、急性心力衰竭、急性呼吸窘迫综合征、自发性肾脏破裂；脑水肿、脑出血或脑疝等中枢神经系统并发症；支气管肺炎及其他继发感染等。

【实验室检查】

（一）血、尿常规　外周血白细胞总数增多，可达$(15\sim30)\times10^9$/L，分类中早期以中性粒细胞为主，以后淋巴细胞增多，并出现较多的异常淋巴细胞；从发热至低血压期因血液浓缩，红细胞总数和血红蛋白升高；血小板明显减少。尿常规中有明显的蛋白、红细胞、白细胞、管型等。

（二）血液生化　多数患者在低血压休克期，少数患者在发热后期开始出现血肌酐、尿素氮增高，移行期末达高峰，多尿后期开始下降。部分患者血ALT、AST也有轻度升高。

（三）凝血因子　凝血酶时间、凝血酶原时间、纤维蛋白原、白陶土部分凝血活酶时间、鱼精蛋白副凝试验（3P试验）、纤维蛋白（原）降解产物等可有不同程度的异常。

（四）血清学检测　主要包括IgM捕获ELISA法、IgM捕获法胶体金标记试纸条快速检测法、间接ELISA法（检测特异性IgG抗体）、免疫荧光试验（IFAT，检测双份血清IgG抗体）。若患者血清中抗HV-IgM阳性（1∶20阳性）或IgG双份血清（间隔1周以上时间采集）滴度4倍以上升高有诊断意义。IgM抗体的捕获法胶体金标记试纸条快速检测法，通常在加入待检血清后5～15分钟即可获得结果，因此是当前检测时限最短的实验室诊断方法。尤其适于基层医疗单位和现场流行病学调查。在血清学检测中，传统所采用的抗原多数来自于病毒感染的鼠脑或培养细胞，产量低且安全性差。由于核衣壳蛋白抗原性强，抗体出现最早，近年来采用分子生物学技术，以在原核或真核细胞中表达的汉坦病毒重组核衣壳蛋白为抗原，提高了血清学诊断的特异性和敏感性。

（五）病毒核酸检测　采用RT-PCR、PCR-ELISA、实时荧光定量PCR或DNA微阵列技术等分子生物学方法检测患者血或尿中病毒核酸，具有特异性强、敏感度高等特点，有助于疾病的早期诊断。

【诊断与鉴别诊断】

根据流行病学资料、临床表现和实验室检查结果可作出诊断。

（一）流行病学　包括流行地区、流行季节、与鼠类直接和间接接触史，进入疫区或两个月以内有疫区居住史。

（二）临床表现　包括早期典型的临床表现和病程的5期经过。早期典型的临床表现为起病急、发热、头痛、眼眶痛、腰痛、酒醉貌、球结膜水肿、充血、出血、软腭、腋下有

出血点，肋椎角有叩击痛及肾功能损害。病程的5期经过包括发热期、低血压休克期、少尿期、多尿期及恢复期。

（三）实验室检查　外周血象白细胞总数及分类中异常淋巴细胞增多，红细胞总数和血红蛋白上升，血小板明显减少。尿变化显著，血肌酐、尿素氮增高。血特异性抗体或HV-RNA阳性。无特异性实验诊断条件的医疗单位，在流行病学、临床表现、常规实验室检查和病期经过4项中3项阳性者，也可确诊为本病。

（四）鉴别诊断　本病早期应与上呼吸道感染、流行性感冒、败血症、伤寒、钩体病相区别。有皮肤出血斑者应与血小板减少性紫癜区别，蛋白尿应与急性肾盂肾炎、急性肾小球肾炎相区别。腹痛应与急性阑尾炎、急性胆囊炎相区别；消化道出血应与溃疡病出血相区别，咯血应与支气管扩张、肺结核咯血相区别。本病有典型临床表现和独特的病期经过，以及血清学检测等，均有助于鉴别。

【预后】

本病的病死率一般在1%～1.5%左右，与病型轻重、治疗是否及时、得当密切相关。在我国Ⅰ型病毒感染者的病死率要高于Ⅱ型病毒感染者的病死率。重型患者主要死亡原因是难治性休克、出血（主要是脑出血和肺出血）等。

【治疗】

早诊断、早休息、早治疗、就地或就近治疗是本病治疗的关键。

（一）发热期的治疗

1. 一般治疗　患者应卧床休息，给予高热量、高维生素半流质饮食。本病因血管损害引起血管通透性增加，血浆外渗，电解质丢失，加上高热、食欲缺乏、呕吐等导致摄入量不足，使有效循环血量减少、电解质平衡失调、血液胶体渗透压和晶体渗透压下降。应补充足够的液体，输液应以盐液为主，宜用平衡盐液、葡萄糖盐水等，每日1000～2000ml静脉滴注，疗程3～4日。早期输液可使病情减轻。在无肾功能损伤者，可适量选用20%甘露醇，具有扩容、减轻组织水肿、利尿作用。

2. 抗病毒治疗　早期抗病毒治疗，有利于减轻病毒引起的病理损伤，阻断病程的进展。利巴韦林是广谱抗病毒药物，主要通过抑制肌苷酸6-磷酸脱氢酶，阻断肌苷酸转变为鸟苷酸，从而抑制病毒核酸合成。剂量为10～15mg/(kg·d)，分2次溶于葡萄糖液静脉滴注，疗程5～7日。

3. 预防DIC　目前常用的药物有：①丹参，是活血化瘀药物之一，丹参能增加红细胞膜表面电荷，防止红细胞凝集，降低血液黏滞度，防止弥散性血管内凝血（DIC）和抑制纤溶的发生；能解除血管痉挛，提高微循环灌注量，促进血液循环。丹参注射液24g溶于葡萄糖液中静脉滴注，每日1～2次，疗程3～4日。②10%右旋糖酐40，500ml/d，静脉滴注。中毒症状重者或渗出明显者，应定期随访凝血时间，若出现高凝状态，可用小剂量肝素。

4. 肾上腺皮质激素　具有降温、抗炎、抗渗出、解除中毒症状等作用，对高热中毒症状重者，可选用氢化可的松100～300mg/d加入液体中静脉滴注，连用3～5日。

（二）低血压期的治疗　一旦休克发生，应积极补充血容量，调整血浆胶体渗透压，纠正酸中毒，调节血管舒缩功能，防止DIC形成，提高心脏搏出量等。

1. 补充血容量　早期补充血容量是治疗低血压休克的关键性措施，常用溶液为10%右旋糖酐40，有扩充血容量、提高血浆渗透压、抗血浆外渗、减少红细胞与血小板间的聚集、疏通微循环、改善组织灌注和渗透性利尿等作用。用法：首次可用200～300ml快速滴注，维持收缩压在100mmHg左右，然后根据血压、脉压大小，血红蛋白值、末梢循环和组织灌注的动态变化，决定滴注速度和用量。一般以每日输注500～1000ml为宜。超过此数量时，可配用平衡盐液或5%葡萄糖盐水、葡萄糖液等，每日补液总量一般不超过2500～3000ml。出现下列指征时表示血容量已补足：①患者安静、清醒，症状改善，四肢温暖；②血压稳定在100mmHg上下，脉压>30mmHg，脉搏有力，心率保持在每分钟80～100次；③末梢循环良好；④血红蛋白接近基础水平，血液浓缩现象消失；⑤尿量>25ml/h。

2. 调整血浆胶体渗透压　休克时，血浆胶体渗透压明显降低，血管内液体大量流向组织间隙，造成血管内血容量急剧下降，组织间隙组织液迅速增加。重型休克或血管渗出现象特别显著者，若单纯输晶体液，血浆胶体渗透压将进一步下降，大量液体又迅速渗出血管外，以致造成血压不稳和内脏、浆膜腔进行性水肿的恶性循环，还易诱发肺水肿等。对此类患者在用一般抗休克方法治疗无效时，应及时输25%白蛋白10～20g，血浆300～400ml，以提高血浆胶体渗透压，稳定血压，有利于休克的逆转，由于本期有血液浓缩，不宜输全血。

3. 纠正酸中毒　休克时常伴有代谢性酸中毒。后者可降低心肌收缩力和血管张力，并可影响血管对儿茶酚胺的敏感性，因此纠正酸中毒是治疗休克的一项重要措施。一般首选5%碳酸氢钠，用量不宜过大（24小时内用量不超过800ml），以防钠潴留而加重组织水肿和心脏负担。近年来观察本病在发热期和低血压休克早期常以呼吸性碱中毒为主，严重休克或少尿期则以代谢性酸中毒为主，故应根据血pH或血气分析选用合适的药物。

4. 血管活性药物的应用　如休克得不到纠正，应及时加用血管活性药物，以调整血管舒缩功能，使血流重新畅通，从而中断休克的恶性循环。血管活性药物有血管收缩药和血管扩张药两类，可根据休克类型来选用。

（1）血管收缩药物：适用于血管张力降低的患者。出血热休克以小血管扩张为主的温暖型休克多见，故一般多采用血管收缩药。常用的有去甲肾上腺素、间羟胺等。①去甲肾上腺素：能兴奋血管的α受体，使血管收缩，以皮

肤、黏膜血管收缩最为明显。冠状血管则舒张。本药尚有兴奋心脏受体的作用，使心肌收缩力加强，心搏出量增加。常用剂量为 0.5～1mg 静脉滴注。②间羟胺（阿拉明）：主要作用于 α 受体，与去甲肾上腺素相似。本药可被肾上腺素能神经末梢摄取，进入突触前膜附近囊泡，通过置换作用，促使囊泡中储存的去甲肾上腺素释放。本药不易被单胺氧化酶 C（MAO）破坏，故作用较持久，但连续应用可使囊泡内去甲肾上腺素耗尽，而使效应减弱或消失。其升压作用较去甲肾上腺素弱而持久，能兴奋心脏、增加心脏搏出量。常用量为 10mg 静脉滴注。

（2）血管扩张药物：适用于冷休克病例，应在补足血容量的基础上应用。①α 受体阻断药：以甲磺酸酚妥拉明（苄胺唑啉）为代表，可解除内源性去甲肾上腺素所致的微血管痉挛和微循环淤滞，亦可解除高浓度去甲肾上腺素等所致的肺微循环阻滞，使肺循环血液流向体循环，故可防止由去甲肾上腺素引起的肺水肿和肾脏并发症。本品作用时间短，易于掌握，常用量为 0.1～0.2mg/kg 加入 100ml 葡萄糖液中静脉滴注。②受体兴奋剂：常用者为多巴胺等。多巴胺为去甲肾上腺素的前身，对心脏有受体兴奋作用，对周围血管有轻度收缩作用，但对内脏如肝、胃肠道、肠系膜、肾脏等的小动脉及冠状动脉有扩张作用。用后可使心肌收缩力加强，心搏出量增多，肾血流量和尿量增加，动脉压轻度增高，并有抗心律失常作用。常用量为 10～20mg 静脉滴注，滴速为每分钟 2～5μg/kg。

（3）血管活性药物的联合应用：一种血管活性药物的效果不明显时，可考虑缩血管药物和扩血管药物合用，如去甲肾上腺素＋酚妥拉明、间羟胺＋多巴胺、去甲肾上腺素＋多巴胺等，有利于疏通微循环，并增强升压效果。

5. 强心药物的应用　适用于心功能不全而休克持续者。强心药物可增强心肌收缩力、增加心搏出量，改善微循环，促进利尿等。常用者为去乙酰毛花苷 0.2～0.4mg 加于葡萄糖液 40ml 稀释后静脉缓慢推注。

（三）少尿期的治疗　患者出现少尿现象时，必须严格区别是肾前性抑或肾性少尿，确定肾性少尿后，可按急性肾衰竭处理。

1. 一般治疗　少尿期患者血液中血浆胶体渗透压仍处于较低水平，患者常伴有高血容量综合征和细胞脱水现象。出现中枢神经系统症状的患者，应作血液渗透压监测，以区别高渗性脑病抑或低渗性脑水肿。有高血容量综合征伴有低胶体渗透压的患者，若输液不当易诱发肺水肿。通常给高热量、高维生素半流质饮食，限制入液量，可根据患者排出量决定摄入量；即前一日尿量、大便与呕吐量加 400ml。当发生少尿或无尿时，液体要严格控制，24 小时进液量不宜超过 1000ml，并以口服为主。

2. 功能性肾损害阶段的治疗　利尿药的应用：呋塞米（速尿）是作用于肾小管的近端和远端的利尿药物，抑制钠、水的再吸收，而发挥较强的利尿作用。用法为每次 20～200mg 静脉推注。

3. 肾脏器质性损害阶段的治疗

（1）导泻疗法：可使体内液体、电解质和尿素氮等通过肠道排出体外，对缓解尿毒症、高血容量综合征等有较好效果，但必须无消化道出血者可用：①20% 甘露醇 250～350ml 一次口服，效果不显时，可加用 50% 硫酸镁 40ml 同服；②大黄 30g、芒硝 15g，将大黄泡水后冲服芒硝，也可与甘露醇合用。

（2）透析疗法：腹膜透析或血液透析，目前大多采用血液透析。透析可替代肾脏的部分排泄功能，去除血中尿素氮和过多的水分，纠正电解质和酸碱平衡失调，为肾脏修复和再生争取时间。应用指征：①无尿 1 日，经静脉注射呋塞米（速尿）或用甘露醇静脉快速滴注无利尿反应者；②高钾血症；③高血容量综合征；④严重出血倾向者。透析时应注意透析液的渗透压，如低于血液渗透压，可使透析液流向血液，易引起肺水肿和心力衰竭；透析脱水过快、或休克刚过、血容量不足的患者，易引起休克，应及时停止脱水，并给予输液或输血；有出血倾向患者进行血液透析时，应减少肝素的应用。

4. 出血的治疗　少尿期出血现象最为突出，出血明显者需输给新鲜血或血小板。前者含有功能正常的血小板和凝血因子，有利于止血。血小板明显低下者，应输大量正常新鲜血小板。有鼻出血者可针刺合谷、迎香穴，强刺激，留针 30 分钟。消化道出血者的治疗同溃疡病出血，如反复大量出血内科疗法无效时，可考虑手术治疗。

5. 抽搐的治疗　引起抽搐的常见原因为尿毒症和中枢神经系统并发症等。除针对病因治疗外，立即静脉缓慢推注地西泮（安定）10mg，肌内注射 5% 苯妥英钠 5ml。抽搐持续发作者可用异戊巴比妥（阿米妥钠）0.2g，稀释后缓慢静脉推注，可使抽搐迅速停止。异戊巴比妥（阿米妥钠）止痉作用强，但可引起血压下降和呼吸抑制，故在注射过程中应密切观察血压和呼吸变化。抽搐反复发作者可加用盐酸氯丙嗪（冬眠灵）、异丙嗪（非那根）、盐酸哌替啶（度冷丁）各 25mg 置于葡萄糖液中静脉滴注。

6. 继发感染的治疗　多见为呼吸道和泌尿道感染，可根据病情和致病菌种类及其药敏试验而选用抗菌药物。有急性肾衰竭者应选用对肾脏无毒性或低毒的抗菌药物，剂量应予适当调整。

（四）多尿期的治疗　多尿主要引起失水和电解质紊乱，如低钾血症等。应补充足量的液体和钾盐，以口服为主，静脉为辅，过多静脉补液易使多尿期延长。患者恢复后，需继续休息 1～3 个月，病情重者，休息时间宜更长。体力活动需逐步增加。

【预防】

（一）灭鼠和防鼠　灭鼠是防止本病流行的关键，在流行地区要组织群众，在规定的时间内同时进行灭鼠。灭鼠

时机应选择在本病流行高峰(5～6 月份和 10～12 月份)前进行。春季应着重灭家鼠,初冬应着重灭野鼠。灭鼠常用方法有机械法和毒饵法等。防鼠要注意床铺不靠墙,睡高铺,屋外挖防鼠沟等。

(二) 灭螨和防螨　要保持屋内清洁、通风和干燥,经常用杀虫剂喷洒灭螨。清除室内外草堆。

(三) 做好消毒工作　对发热患者的血、尿和宿主动物尸体及其排泄物等,均应进行消毒处理,防止污染环境。

(四) 疫苗接种　20 世纪 80 年代以来,国内外学者进行出血热疫苗的研制。迄今研制的疫苗有灭活疫苗、基因工程疫苗(包括以痘苗病毒为表达载体的重组痘苗病毒活病毒、多肽疫苗及核酸疫苗)和减毒活疫苗。目前灭活疫苗已用于人群预防。我国研制的流行性出血热灭活疫苗有地鼠肾原代细胞疫苗(Ⅱ型和双价)、沙鼠肾原代细胞疫苗(Ⅰ型、Ⅱ型和双价)和乳鼠脑组织纯化疫苗(Ⅰ型)等,这些疫苗已在流行地区部分人群中试用,取得良好的效果,中和抗体阳转率达到 90%～100%,不良反应轻。免疫程序为:根据当地流行的出血热病毒血清型选择疫苗,0、14 日基础免疫 2 针后,第 6 个月强化 1 次。

二、新疆出血热

黄玉仙

新疆出血热(Xinjiang hemorrhagic fever,XHF)是发生在我国新疆地区的蜱传病毒性出血热,国际上又称克里米亚-刚果出血热(Crimean-Congo hemorrhagic fever,CCHF)。该病起病急,病死率高,临床上以发热、头痛、出血、低血压休克等为特征。

【病原】

本病病原体归类于布尼亚病毒科(*Bunyaviridae*)、内罗病毒属(*Nairovirus*),为单负链 RNA 病毒,呈圆形或椭圆形,有包膜,直径为 85～105nm,其基因组可分为大、中、小 3 个片段,分别编码 RNA 多聚酶、包膜糖蛋白 G1、G2 及核衣壳蛋白。该病毒对新生的小白鼠、大白鼠、金黄色地鼠均有致病力,并可在乳鼠脑、鸡胚体、地鼠肾、小白鼠肾、乳兔肾及 VeroE6 细胞中繁殖和交叉传代。对脂溶剂、乙醚、氯仿、去氧胆酸钠等敏感。在 pH 3.0 以下作用 90 分钟,56℃30 分钟均可灭活。低浓度甲醛可使其灭活而保持其抗原性。真空干燥后在 4℃可保存数年。

【流行病学】

本病主要分布于非洲、中东、东欧和亚洲干旱地区的 30 多个国家。1945 年首先发现于前苏联的克里米亚,1956 年又发现于非洲的刚果,对所分离的病毒鉴定,发现为同一个病毒属,故称克里米亚出血热(Crimean hemorrhagic fever,CHF)或克里米亚-刚果出血热(Crimean-Congo hemorrhagic fever,CCHF)。1965 年,该病在我国新疆的巴楚地区流行,所分离出的病毒当时命名为新疆出血热病毒,后经形态学及血清学证实该病毒同克里米亚-刚果出血热病毒相一致。1965 年在中国发现该病至今,在新疆南部地区有三次局部的暴发。1965—1999 年间新疆累计报告 CCHF 320 例,其中死亡 62 例,病死率 19.4%。2001 年巴楚县再次发生较大规模流行,报告 CCHF 51 例,死亡 3 例。其后,该地区报告病例减少,2003 年巴楚县发生患者 2 例,死亡 1 例。此后无病例报告。新疆塔里木盆地和准噶尔盆地为本病的自然疫源地。除新疆外,云南省 1982 年发现 CCHF 1 例;青海、海南、内蒙古、四川、安徽、黑龙江、辽宁、吉林等省(自治区)的动物或人群中也检测到 CCHFV 的抗体,但至今没有发现人 CCHF 病例,说明本病在我国西北和西南地区存在着较广泛的自然疫源地。该病传染源主要是疫区的绵羊和塔里木兔,此外,山羊、牛、马、骆驼、野兔、狐狸及野生陆食鸟也可能为本病的传染源。动物感染病毒后通常不发病。急性期患者也是传染源。亚洲璃眼蜱(Hyatomma asiaticum,一种硬蜱)是本病的主要传播媒介,蜱主要存在于胡杨树下的树枝落叶内,通过叮咬传播给人和动物,病毒可经蜱卵传代,故亚洲璃眼蜱也是本病毒的储存宿主。此外,带病毒的羊血或急性期患者的血液可通过接触破损的皮肤引起人类感染。摄入病毒污染的食物也可感染本病。在俄罗斯,曾怀疑有少数病例通过气溶胶形式传染,但最终未被证实。病毒也可通过母婴垂直传播。人群普遍易感,但以男性青壮年、农牧民居多,医务人员和病例护理者也是 CCHF 感染的高危人群,其感染途径主要是接触患者急性期感染血液所致。其他人群,如学生、牲畜屠宰或从事牲畜加工者也可因被携带 CCHFV 的蜱叮咬或接触污染血液而感染。疫区人群有隐性感染、发病后第 6 日出现中和抗体,两周达高峰,病后可获得持久免疫力。本病流行季节为 3～6 月份,4～5 月份为高峰,呈散发流行。

【发病机制与病理】

病毒进入机体后,经复制增殖产生病毒血症,病毒直接对血管内皮细胞、肝脏细胞、白细胞等造成损伤,引起一系列的临床改变。在死亡患者中,发现炎症因子如肿瘤坏死因子、白介素-8 等表达水平显著增高,提示细胞因子、炎症介质等的大量释放加重了本病的进展。本病的基本病理变化是全身毛细血管扩张、充血、通透性及脆性增加,导致皮肤黏膜以及全身各脏器组织不同程度的充血、出血,实质性器官肝、肾上腺、垂体等有变性、坏死,腹膜后有胶冻样水肿。

【临床表现】

潜伏期 2～10 日。起病急骤,寒战、高热、头痛、腰痛、全身痛、口渴、呕吐、面与胸部皮肤潮红、球结膜水肿、软腭和颊黏膜出血点,上胸、腋下、背部有出血点和出血斑、有鼻

出血。热程约1周。热退前后出现低血压休克、出血现象，如消化道出血、血尿、子宫出血等，病程约10～14日。无少尿期和多尿期经过。

【实验室检查】

血象中白细胞和血小板数减少，分类中淋巴细胞增多，有异常淋巴细胞。尿有蛋白。粪便隐血试验大多呈阳性。出血、凝血时间延长，血块收缩不良。病毒分离，取早期（发病前8日）患者血液可分离到病毒。血清学试验有补体结合试验、中和试验、反向被动血凝试验、间接免疫荧光试验、血凝抑制试验、酶联免疫吸附试验等，在发病第7～9日可检测到特异性IgM与IgG，双份血清抗体效价递增4倍以上者有诊断意义。也可用ELISA抗体捕捉法检测特异性IgM作早期诊断。近年来运用反转录-套式PCR方法检测血液中的病毒核酸，提高了病原体检测的敏感性和特异性。

【诊断】

主要依靠流行病学资料，包括在流行地区、流行季节有放牧或野外工作史，有与羊、兔、牛等或急性期患者接触史、蜱类叮咬史等。临床表现有急骤起病、寒战、高热、头痛、腰痛、口渴、呕吐、黏膜和皮肤有出血点，病程中有明显出血现象和（或）低血压休克等。实验室检查白细胞和血小板数均减少，分类中淋巴细胞增多，有异常淋巴细胞出现。采用间接免疫荧光试验（IFA）或酶联免疫吸附试验（ELISA）检测特异性IgM抗体或IgG抗体双份血清抗体效价递增4倍以上者可以确诊。IgM抗体可持续4个月，而IgG抗体至少可持续5年。本病应与流行性出血热鉴别，流行性出血热有一定流行地区，临床上有明显的肾脏损害和五期经过，血清学试验可以区别。

【预后】

本病病死率高，一般在25%左右。病程初期患者血清中病毒载量的高低与预后密切相关。重型患者有严重出血现象、休克或肺水肿者预后差。

【治疗】

根据患者的病理生理变化采用综合疗法，早期诊断、早期治疗可减轻病情发展。发热早期患者给予静脉输液，补充足量液体和电解质，并应用肾上腺皮质激素，减轻全身中毒症状。氢化可的松200～300mg静脉滴入，每日1次，连用3～5日。早期抗病毒治疗的效果目前尚无定论。但WHO推荐：口服利巴韦林，首次剂量30mg/kg，以后15mg/kg，连续4日，再7.5mg/kg，持续6日；高效价免疫血清（羊）肌注，肌注前需做皮肤过敏试验，阴性者，应用治疗血清10～15ml，一次肌内注射。重型患者出现休克、腔道出血、肺水肿等，可参照流行性出血热治疗。

【预防】

防蜱、灭蜱是预防本病的主要措施。莱姆停有一定的驱蜱作用，神州冠、雷达气雾剂和卫害净均有明显的灭蜱效果。隔离患者，做好个人防护工作。紧急预防可口服利巴韦林。一些国家已有灭活疫苗用于预防本病。

三、发热伴血小板减少综合征（新型布尼亚病毒感染）

张文宏

2009年以来，河南、湖北、山东、安徽等省相继发现并报告一些以发热伴血小板减少为主要表现的感染性疾病病例，其中少数重症患者可因多脏器损害，救治无效死亡。中国疾病预防控制中心在湖北、河南两省的部分地区启动了发热伴血小板减少综合征病例监测工作，发现两省报告的大部分病例标本中存在一种属于布尼亚病毒科的新病毒感染，并初步认定检测发现的发热伴血小板减少病例与该新病毒感染有关，暂以“发热伴血小板减少综合征”命名此病毒感染所致疾病，该新发现的病毒则暂被命名为发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒（*Severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus*，SFTSV），又称新布尼亚病毒。卫生部于2010年制定了《发热伴血小板减少综合征防治指南》。

【病原】

SFTSV是布尼亚病毒科白蛉病毒属的一个新成员，该科可引起的自然疫源性疾病中，重要的有肾病出血热综合征、汉坦病毒肺综合征、裂谷热、克里米亚-刚果出血热（CCHF，国内称新疆出血热，XHF）和白蛉热（Sandfly fever，又名“三日热”）等。新发现的SFTSV属于布尼亚病毒科（*Bunyaviridae*）白蛉病毒属（*Phlebovirus*），病毒颗粒呈球形，直径80～100nm，外有脂质包膜，表面有棘突。基因组包含三个单股负链RNA片段，基因组以双向的方式编码病毒核蛋白和非结构蛋白。病毒基因组末端序列高度保守，该病毒与布尼亚病毒科白蛉病毒属的裂谷热病毒的氨基酸同源性约为30%。布尼亚病毒科病毒抵抗力弱，不耐酸，易被热、乙醚、去氧胆酸钠和常用消毒剂及紫外线照射等迅速灭活。

【流行病学】

目前已在河南、湖北、山东、安徽、辽宁、江苏等省发现该病病例，病例主要分布在以上省份的山区和丘陵地带的农村。本病除在高发流行区多发外，在其他省市也有类似的发热伴血小板减少综合征病例发现，因此也要关注非流行区的散发病例的致病因素。本病多发于春、夏季，不同地区可能略有差异。人群普遍易感，在丘陵、山地、森林等地

区生活、生产的居民和劳动者以及赴该类地区户外活动的旅游者感染风险较高。传播途径尚不确定。目前,已从病例发现地区的蜱中分离到该病毒。部分病例发病前有明确的蜱叮咬史。尚未发现人传人的证据。急性期患者血液可能有传染性。

【临床表现】

潜伏期尚不十分明确,可能为1～2周。急性起病,主要临床表现为发热,体温多在38℃以上,重者持续高热,可达40℃以上,部分病例热程可长达10天以上。伴乏力、明显食欲缺乏、恶心、呕吐等,部分病例有头痛、肌肉酸痛、腹泻等。查体常有颈部及腹股沟等浅表淋巴结肿大伴压痛、上腹部压痛及相对缓脉。

少数病例病情危重,出现意识障碍、皮肤瘀斑、消化道出血、肺出血等,可因休克、呼吸衰竭、弥散性血管内凝血(DIC)等多脏器功能衰竭死亡。

绝大多数患者预后良好,但既往有基础疾病、老年患者、出现精神神经症状、出血倾向明显、低钠血症等提示病重,预后较差。

【实验室检查】

外周血白细胞计数减少,多为(1.0～3.0)×10^9/L,重症可降至1.0×10^9/L以下,嗜中性粒细胞比例、淋巴细胞比例多正常;血小板降低,多为(30～60)×10^9/L,重症者可低于30×10^9/L。半数以上病例出现蛋白尿(+～+++),少数病例出现尿潜血或血尿。生化检查可出现不同程度LDH、CK及AST、ALT等升高,尤以AST、CK-MB升高为主,常有低钠血症,个别病例BUN升高。当地或上级疾病控制中心可以进行血清新型布尼亚病毒核酸检测以及进行血清中分离新型布尼亚病毒。血清学检测是简易的诊断技术,可检测新型布尼亚病毒IgM抗体,或者检测发病期和恢复期血清中新型布尼亚病毒IgG抗体滴度,若成4倍增高则可确诊。

【诊断】

(一)诊断标准

1. 疑似病例　具有上述流行病学史、发热等临床表现且外周血血小板和白细胞降低者。

2. 确诊病例　疑似病例具备下列之一者:①病例标本新型布尼亚病毒核酸检测阳性;②病例标本检测新型布尼亚病毒IgG抗体阳转或恢复期滴度较急性期4倍以上增高者;③病例标本分离到新型布尼亚病毒。

(二)鉴别诊断　应当与人粒细胞无形体病等立克次体病、肾综合征出血热、登革热、败血症、伤寒、血小板减少性紫癜等疾病相鉴别。

各级医疗机构发现符合病例定义的疑似或确诊病例时,暂参照乙类传染病的报告要求于24小时内通过国家疾病监测信息报告管理系统进行网络直报。疑似病例的报告疾病类别应选择"其他传染病"中的"发热伴血小板减少综合征";对于实验室确诊病例,应当在"发热伴血小板减少综合征"条目下的"人感染新型布尼亚病毒病"进行报告或订正报告。

符合《国家突发公共卫生事件相关信息报告管理工作规范(试行)》要求的,应按照相应的规定进行报告。

【治疗】

本病尚无特异性治疗手段,主要为对症支持治疗。体外实验结果提示利巴韦林对该病毒有抑制作用,临床上可以试用。继发细菌、真菌感染者,应当选敏感抗生素治疗。同时注意基础疾病的治疗。目前尚无证据证明糖皮质激素的治疗效果,应当慎重使用。体温正常、症状消失、临床实验室检查指标基本正常或明显改善后,可出院。

【预防】

加强病例管理,降低传播风险。但一般情况下无须对患者实施隔离。医护人员和看护人接触患者时应当采取通用防护(universal precaution)措施。对患者的血液、分泌物、排泄物及被其污染的环境和物品,可采取高温、高压、含氯消毒剂等方式进行消毒处理。在抢救或护理危重患者时,尤其是患者有咯血、呕血等出血现象时,医务人员及陪护人员应当加强个人防护,避免与患者血液直接接触。此外,还需开展各级医疗卫生专业人员培训,提高防治能力。做好公众健康教育,提高防病知识水平,但无须盲目恐慌。做好媒介控制工作,降低传播媒介密度,应当通过开展爱国卫生运动、行环境清理,必要时采取灭杀蜱等措施,降低生产、生活环境中蜱等传播媒介的密度。

附:汉坦病毒肺综合征

何礼贤

汉坦病毒肺综合征(hantavirus pulmonary syndrome, HPS)是由辛诺柏病毒(*Sinnombre Virus*, SNV)及其相关的汉坦病毒感染引起的、以肺毛细血管渗漏和心血管受累为特征的综合征,也称汉坦病毒心肺综合征(hantavirus cardio pulmonary syndrome, HCPS)。1993年5月在美国西南四州(新墨西哥、亚利桑那、犹他和科拉罗多)交界的四角区土著人中发现多例急起发热、呼吸衰竭和休克为主要表现的疾病,当时未能确定其病因。以后历经两年分离和鉴定出一种病原体,称为SNV(亦曾被称为"四角"病毒、Mueto Canyo病毒)。实际上美洲土著人对类似病症早有口头描述,最早确诊的病例发生于1959年的犹他州,其保留的血清于1994年被证实系SNV感染。对82例于1978—1993年4月间由不明原因肺水肿而死亡病例的保留标本、应用免疫组化技术作回顾性诊断,证明其中12例

为 HPS。美国 1993—2009 年共确诊 510 例，病死率 35%；在智利至 2006 年 4 月共报道 477 例，病死率 37%。

【病原与流行病学】

（一）病原　SNV 是属于汉坦病毒属的一种病毒，以鹿鼠为宿主。形态与其他汉坦病毒相似。编码核壳体的病毒基因组由 3 段构成：S 段编码核壳蛋白（N 蛋白）；M 段编码病毒被膜糖蛋白（C1 和 C2）和 L 段编码病毒转录酶。不同汉坦病毒核酸序列至少存在 29%的差异。除 SNV 外，近几年陆续发现多种致 HPS 病毒，各以一种啮齿动物为主要宿主，包括：①纽约病毒（*New York virus*，NYV；宿主为白足鼠）；②纽约Ⅰ型病毒（NYV-Ⅰ；宿主白足鼠）；③长沼病毒（*Bayou virus*，BAYV；宿主福田大鼠）；④黑港渠病毒（*Black Creek Canal virus*，BCCV；宿主棉鼠）；⑤Andes 病毒等。

（二）传播途径　尚不清楚。推测可能与其他汉坦病毒一样，病毒从啮齿类的粪、尿和唾液排出，或经气溶胶颗粒被人类吸入而致病。在一组 Andes 病毒所致 HPS 26 例患者经基因同源性分析，其中 16 例彼此有接触史者其病毒核苷酸序列有高度一致性，为该病毒人与人途径传播提供了证据。虽然具体途径和过程尚不清楚，但应警惕其院内感染的可能。

（三）流行情况及影响因素　在美国至少有 30 个州发生过本病，85%在密西西比河流域。加拿大、墨西哥、巴西、秘鲁、委内瑞拉、玻利维亚、阿根廷、智利、乌拉圭等均有报道，已成为全美洲的动物源性疾病。早期多为土著人患病，后来白人和非洲裔美国人亦有发病。近年在欧洲德国、前南斯拉夫、瑞典、比利时等已有病例报道。全年都可发病，但以春、夏为多。降雨量大和气候凉爽年份发病率高。

人与啮齿类接触增多是重要影响因素之一，因此职业危险性正引起关注。本病潜伏期 1～5 周。

【发病机制与病理生理】

与所有汉坦病毒感染一样，毛细血管内皮细胞损伤导致通透性增高是其基本的病理生理改变。内皮细胞损伤可能源于宿主对于病毒抗原的免疫反应。肺是主要靶器官，临床出现肺泡内水肿和低氧血症，X 线显示血管影清晰，可见 Kerley B 线，进而则有两肺弥漫性浸润，有时伴胸腔积液，类似 ARDS。迅速发展的肺水肿和心肌抑制、低血容量所致的休克是威胁生命的两个重要病理生理改变。

【临床表现】

HPS 典型病程分 3 期：前驱期、心肺期和恢复期，其临床表现、体征和实验室所见见表 11-6-12。SNV 所致 HPS 通常不累及肾脏，但 BCCV 和 BAYV 引起者可同时有肾功能受损。前驱期表现缺乏特异性，与其他发热性疾病如流行性感冒很难鉴别。据研究，早期血小板减少有助于识别 HPS。随着呼吸系统症状的出现和进行性加重，患者迅速进入心肺期，表现为气急、心动过速、低血压和低氧血症，X 线显示血管影清晰，可见 Kerley B 线，进而则有两肺弥漫性浸润，可伴胸腔积液。恢复期时氧合功能和血流动力学迅速改善，亦可见到利尿现象。患者通常可以完全恢复。据载有 2 例 HPS 患者在急性阶段出现认知障碍，1 年后随访症状仍然存在，类似脑缺氧患者的表现，但也不排除病毒直接致脑损伤的可能性。

表 11-6-12　感染性 HPS 的临床和实验室所见

分期	平均时间（日）	主要症状体征	实验室所见	胸　片
前驱期	3～6	发热、肌痛、不适、头痛、头昏、恶心、呕吐、腹痛	白细胞正常、但可有核左移；血小板正常，随访中可降低	通常清晰
心肺期	5～10	上述症状仍可存在。另有呼吸和心率增速、低血压	低氧血症。白细胞增高，常伴核左移和淋巴细胞轻度异常。血小板降低，血液浓缩。代谢性酸中毒。PPT 和肺泡浸润延长，LDH 和 AST 增高。轻至中度蛋白尿	可以正常，但迅速发展至肺间质水肿
恢复期	7～14	休克和呼吸窘迫缓解，常有尿量增加	氧合常常迅速改善，实验室异常恢复，偶有轻度贫血	清晰

【诊断与鉴别诊断】

有啮齿类接触史、典型临床过程、心肺受累症状、体征和血液学变化（中性粒细胞核左移，血小板减少、血液浓缩和异常淋巴细胞）有助于本病诊断。确诊本病的病原检测技术包括电镜观察组织细胞中的 SNV 和相关病毒及其包涵体、免疫组化检测组织中的特异性抗原、免疫学方法检测特异性抗原和核酸检测技术（PCR、免疫印迹法等）。HPS

需要与各类细菌性（包括非典型病原体）和病毒性肺炎相鉴别。我国目前尚无HPS发现，但我国是流行性出血热高发区，随着HPS在美洲以外欧洲大陆的出现，我们要高度警惕。SARS与HPS的鉴别也很重要。因此我国也应当迅速建立HPS的实验室诊断技术。

【治疗】

尚缺少特异性治疗。利巴韦林可以在病程早期使用，进入心肺期后此药无效。现行治疗均属支持治疗，特别是呼吸循环支持。除常规氧疗和机械通气外，有报道应用体外膜氧合（extracorporeal membrane oxygenation，ECMO）治疗可使"治疗无望"的严重HPS挽回生命，目前美国新墨西哥大学已应用ECMO治疗HPS 35例，23例存活。初步确定应用ECMO的指征是：心脏指数＜2.31L/（min·m^2），或PaO_2/FiO_2＜50，或常规支持（非ECMO）无效者；排除标准为年龄＞70岁伴严重基础疾病或神经功能损害。

【预防】

汉坦病毒对常用消毒液（低氯、酚等）敏感。美国CDC指出预防此病的关键是防止鼠类进入室内、避免污染、清洁、消毒。疫苗尚未批准。

四、登　革　热

黄玉仙

登革热（dengue fever）是由登革病毒（*Dengue virus*，DENV）经蚊媒传播引起的急性虫媒传染病。临床主要表现为高热、头痛、肌肉、骨关节剧烈酸痛、皮疹、淋巴结肿大、白细胞及血小板减少等，严重者出现休克、出血或多脏器功能损伤，病死率高，是东南亚地区儿童住院和死亡的主要原因之一。

【病原】

登革病毒属于黄病毒科黄病毒属（*Flavivirus*），为有包膜的、单股正链RNA病毒，呈哑铃形、杆状或球形，球形直径50nm。登革病毒核心为RNA与蛋白质组成的20面立体对称的病毒颗粒，外层为糖蛋白组成的包膜。病毒基因编码3个结构蛋白和7个非结构蛋白（NS）。3个结构蛋白分别为E蛋白（包膜蛋白）、C蛋白（核衣壳蛋白）及prM蛋白（前体膜蛋白）。E蛋白含有中和抗原及病毒的种、属、型等特异性表位，可诱导机体产生中和抗体、血凝抑制抗体。此外，E蛋白及prM蛋白还与抗体依赖的增强感染作用（ADE）相关，出现重症登革热。M蛋白与病毒感染能力的强弱有关。非结构蛋白中NS3具有解旋酶、NTP酶及与NS2B相关的蛋白水解酶功能，NS5具有RNA多聚酶及甲基转移酶功能。有资料表明NS1、NS3具有免疫原性，在病毒免疫反应中起重要作用。抗NS1抗体与机体血小板及血管内皮细胞有交叉反应。登革病毒可在乳鼠脑内和多种组织细胞中培养繁殖，其中以白纹伊蚊C6/36细胞株最为敏感，是目前分离登革病毒常用的细胞株。迄今，登革病毒可分为4个血清型，DENV 3型毒力最强，2型和4型次之，1型最弱。在我国4个血清型均有流行。各型之间、与其他黄病毒属的病毒之间有交叉反应。登革病毒不耐热，50℃ 30分钟或100℃ 2分钟均可灭活；但耐干燥和低温。登革病毒对酸、脂肪溶剂媒、洗涤剂敏感，易被乙醚、0.65%甲醛、紫外线照射灭活。

【流行病学】

（一）传染源　患者和隐性感染者为主要传染源。患者从发病前1日至发病后3日内传染性最强。少数患者在热退后第3日还可从血液中分离到病毒，表明仍有传染性。此外，蝙蝠、猴、鸟类和狗等动物体内可检测到登革病毒的抗体，提示这些动物可能都是登革病毒的自然宿主，从而有可能成为本病的传染源。

（二）传播媒介　蚊虫是本病的主要传播媒介，其中伊蚊是传播登革病毒的主要蚊种，包括埃及伊蚊和白纹伊蚊。埃及伊蚊分布范围较窄，主要在东南亚和我国南方沿海地区，如海南、广东、广西、台湾等省（区），其中以海南省分布最广，喜栖室内，是引起城市流行的主要传播媒介。白纹伊蚊分布较广，尤以长江以南地区为普遍，常在室外活动，是引起农村和林区流行的主要传播媒介。埃及伊蚊和白纹伊蚊常孳生于室内外的盛水容器或积水中，蚊卵耐干燥，数月后仍具有活力。从蚊卵孵出的幼蚊经10日发育后即可吸人或动物的血。蚊虫叮咬染毒个体后，病毒在唾液腺繁殖8～10日后，当蚊再吸血时即可传播病毒。病毒也可在伊蚊的神经细胞中大量复制。伊蚊受染后终身有传染性，并可经卵遗传给后代。

（三）易感性　各年龄组均易感，除与暴露蚊媒的机会相关外，多受人群免疫水平的影响，但以青壮年发病者居多，年龄在20～40岁。我国海南省1979—1982年和1985—1988年2次登革热大流行调查发现，发病年龄最小为4月龄，最大82岁。在10～19岁、20～29岁、30～39岁三组中发病率各为74.2%、70.1%及72.3%，婴幼儿和老年人发病率较低，≥50岁年龄组发病率为29.1%，男女性发病率分别为65.3%和67.4%。机体一次得病后对同一亚型的免疫力可持续多年，对另一亚型的免疫力仅能维持数月。感染两种亚型后可获持久的免疫力。

（四）流行特征　登革热发病率最近几十年在全球大幅度上升，本病已广泛分布于100多个国家和地区，尤其在热带和亚热带地区。东南亚地区好发，其次是北非、非洲赤道地区、南非北部、澳洲、地中海地区、太平洋岛屿、加勒比海岛屿等地，成为继疟疾之后最重要的热带病。现在欧洲也存在登革热疫情暴发的威胁，2010年法国和克罗地亚首次报告了登革热的地方传播，还有三个欧洲国家也检出了

登革热输入病例。占世界人口40%以上的约25亿人面临罹患登革热危险。WHO现在估计，每年世界上可能有5000万至1亿登革热感染病例，其中约有50万人因患重症登革热需住院治疗，很大一部分是儿童患者。约2.5%感染者死亡。我国的流行病学资料表明，本病流行间隔时间约为3年，每次流行持续2～4年，并且地域有不断扩大之势。20世纪40年代初期，登革热在我国东海沿海多个省份和台湾全岛流行，并蔓延到内地的南昌、汉口等地。此后经过30多年静息期，1978年在广东佛山地区暴发，迄今我国发生登革暴发或流行以及本地感染病例的地区有：广东、海南、广西、台湾、福建、澳门、香港以及浙江（慈溪）、江苏（兴化）、云南边境等地区。全国1978—2007年共报告登革热73 3907例，死亡541例。本病系由蚊传播，故流行有一定的季节性，常与媒介伊蚊种群数量的季节消长密切相关。在高温多雨的夏秋季或高温潮湿的热带地区，蚊媒常年繁殖和活动，全年均可发病。一般在每年的5～11月份，高峰在7～9月份。

【发病机制与病理】

（一）发病机制 登革热的发病机制迄今尚未完全阐明。一般认为登革病毒通过伊蚊叮咬进入人体后，先在单核-巨噬细胞系统增殖，达一定数量后即进入血液循环，形成第一次病毒血症。继而病毒再侵入单核-巨噬细胞和淋巴组织中，复制后再次释放入血液，形成第二次病毒血症。登革病毒与血液中已存在的抗登革病毒抗体结合形成免疫复合物，并激活补体系统，引起血管通透性增加、血浆外渗，血液浓缩。同时病毒可抑制骨髓，使血小板和白细胞减少，发生出血倾向。该病的发病机制有两个学说，一是抗体依赖增强作用。血清学研究证实，登革病毒表面存在两种不同的抗原决定簇，即群特异性决定簇和型特异性决定簇。群特异性决定簇为黄病毒属（包括登革病毒在内）所共有，其诱导的抗体有助于登革病毒感染的发展，称增强性抗体；型特异性决定簇产生的抗体具有较强的中和作用，称中和抗体，能中和同一型登革病毒的再感染，对异型病毒也有一定中和能力。再次感染同一型病毒时，血清中增强性抗体活性弱，而中和抗体活性强，足以中和入侵病毒，则病毒血症迅速被清除，患者可不发病，反之，若再次感染异型病毒时，体内增强性抗体活性强，可促进病毒在单核-巨噬细胞中大量复制，出现抗体依赖性感染增强现象（antibody dependent enhancement，ADE）。此时病毒抗原与抗体形成免疫复合物，后者与单核-巨噬细胞表面的Fc受体结合，使这些细胞被激活，并释出可裂解补体C3的蛋白酶、凝血活酶和血管通透因子，引起血管通透性增加、血浆外渗、血容量减少，导致血液浓缩和休克。活化的凝血系统可引起弥散性血管内凝血，加重了休克；登革病毒抗原还可与有病毒受体的血小板相结合，登革病毒抗体再与血小板上的病毒抗原结合，导致血小板聚集、破坏，引起血小板减少及患者骨髓被抑制，使血小板生成减少，各系统易于出血。第二种学说认为与感染病毒的毒力、变异有关。通过对塔希提、斐济等太平洋岛屿的流行病学观察，发现不少初次感染的患者也出现重症登革热临床经过，患者的血清反应也属初次感染类型，且儿童占多数，这提示登革病毒有可能通过变异产生毒力更强的病毒株，从而引起重症登革热的发生。此外激活的T细胞本身亦可释放一系列细胞因子，如IL-2、IFN-γ、组胺、过敏素C3a、C5a等，可引起感染加重、休克、循环衰竭和出血等表现。近期有大量文献报道登革病毒感染的严重程度还与宿主的遗传背景有关，但中国至今无相关报道。

（二）病理变化 本病肝、肾、心和脑均有退行性变。心内膜、心包、胸膜、腹膜、胃肠黏膜、肌肉、皮肤及中枢神经系统有不同程度的出血。皮疹中小血管内皮肿胀、血管周围水肿及单核细胞浸润。瘀斑中广泛血管外溢血。重症登革热，表现为毛细血管通透性增加，血浆外渗，导致休克和出血。消化道、心内膜下、皮下、肝包膜下、肺及软组织出血。内脏小血管及毛细血管周围出血、水肿及淋巴细胞浸润，肝脾及淋巴结中的淋巴细胞及浆细胞增生，吞噬现象活跃，肺充血及出血，间质细胞增多，肝实质脂肪变并有灶性坏死，汇管区有淋巴细胞、组织细胞及浆细胞浸润。肾上腺毛细血管扩张、充血及灶性出血，球状带脂肪消失，有灶性坏死。骨髓示巨核细胞成熟障碍。

【临床表现】

潜伏期2～15日，平均为6日左右，其长短与侵入的病毒量有一定关系。WHO 1997年颁布的指南中，曾按有无出血、休克将登革热分为登革热（DF）、登革出血热（DHF）及登革休克综合征（DSS）。2009年WHO更新了诊疗指南，目前登革热分为三期：

（一）发热期 典型病例常见的症状有：

1. 发热 起病大多突然，体温迅速达39℃以上，一般持续2～7日，然后突然降至正常，热型多不规则，部分病例于病程的第3～5日体温降至正常，1日后又再升高，呈双峰热型或马鞍热型。儿童起病缓慢，热度也较低。发热时伴有头痛、背痛和肌肉关节疼痛（故曾有"断骨热"之称），眼眶痛，眼球后痛（眼球转动时尤甚）等全身症状。尚有感觉过敏、恶心、呕吐、腹痛、胃纳不佳、腹泻和便秘等消化道症状。颜面和眼结膜常显著充血，颈及上胸皮肤潮红。发热期可出现相对缓脉，严重者疲乏无力，呈衰竭状态。

2. 皮疹 于发病后2～5日出现，初见于掌心、脚底或躯干及腹部，渐次延及颈和四肢，部分患者亦见于面部。可为斑丘疹、麻疹样皮疹、猩红热样皮疹、红斑疹，压之褪色，稍有瘙痒，偶诉奇痒。也有在发热最后1日或在热退后，于脚、腿背后、踝部、手腕背面、腋窝等处出现细小瘀斑，1～3日内消退，短暂遗留棕色斑。皮疹持续3～4日，一般与体温同时消退，但也有体温下降后皮疹反见明显者。退疹后

无脱屑、色素沉着。

3. 出血　于发病后5～8日，25%～50%病例可出现不同部位、不同程度的出血。如鼻出血、皮肤瘀点、胃肠道出血、咯血、血尿、阴道出血等。

4. 淋巴结肿大　全身淋巴结可有轻度肿大，伴轻触痛。

5. 其他　可有肝大，脾大不常见。束臂试验在瘀点出现前即呈阳性。

在发热期，患者若有腹痛或腹部压痛、持续呕吐、临床体液积聚、黏膜出血、昏睡、烦躁不安、肝增大2cm以上，血细胞比容增高而血小板减少等预警指标，提示有向重症登革热发展。

（二）极期　在病程3～7天，体温下降至37.5～38℃或以下，毛细血管通透性增加同时伴有血细胞比容增高，血浆渗漏，白细胞进行性下降伴血小板减少。血浆渗漏持续24～48小时，胸腹腔积液。同时可伴有：

1. 休克　在病程4～5天，一般持续12～24小时，患者烦躁不安，昏睡、四肢厥冷，脸色苍白，皮肤出现花纹，体温下降，呼吸快而不规则，脉搏细弱，脉压差进行性缩小，血压下降甚至测不出。代谢性酸中毒、DIC发生。病程中还可出现脑水肿，偶有昏迷。若不及时抢救，4～10小时死亡。

2. 出血　出血倾向严重，有鼻出血，皮肤出现大批瘀斑，呕血、便血、咯血、血尿、阴道出血，甚至颅内出血等。常有两个以上器官出血，出血量大于100ml。此时，血白细胞可升高。

3. 多脏器功能受损　因血流灌注不足，可出现多脏器损伤。但有些患者无明显血浆渗漏和休克，也可出现重症肝炎、脑炎、心肌炎或严重出血。患者常因病情发展迅速，可因中枢性呼吸衰竭和出血性休克而死亡。

患者若热退后无毛细血管通透性增加及血浆渗漏，则为非重症登革热，进入恢复期。也有部分患者无体温下降，就出现血浆渗漏，进入极期，全血细胞计数的改变有助于判断是否有血浆渗漏。

（三）恢复期　在病程5～7天，在极期后的48～72小时出现。患者开始食欲恢复、胃肠道症状有改善、血流动力学稳定，出现多尿。一些患者也会出现皮肤瘙痒、心动过缓。病后患者常感虚弱无力和抑郁，完全恢复常需数周。

重症登革热：WHO 2009年指南中，将登革热分为非重症及重症登革热，在非重症登革热患者中又分有预警或无预警指标者，凡符合以下一条或多个条件者，判断为重症登革热：①血浆渗漏出现休克及（或）液体积聚，伴或不伴呼吸窘迫；及（或）②严重出血；及（或）③严重脏器损伤。

患者如果来自登革热疫区，发热2～7天后伴随以下症状，需考虑重症登革热：

1. 有血浆渗漏证据　①血细胞比容增高或进行性升高；②出现胸腹水；③循环障碍或休克（心动过速、皮肤湿冷、毛细血管再充盈时间大于3秒、脉搏虚弱、血压测不出）。

2. 严重出血。

3. 神志意识改变（昏睡、烦躁不安、昏迷、惊厥）。

4. 严重胃肠道症状（持续呕吐、腹痛、黄疸）。

5. 严重脏器受损（急性肝肾衰竭、脑病或脑炎、心肌病）。

轻型登革热类似流感，短期发热，全身疼痛轻，皮疹少或无疹，常有淋巴结肿大，易漏诊。

【实验室检查】

（一）一般常规检查　登革热患者的白细胞总数自病程第2日起即有明显减少，第4～5日降至最低，可低至2×10^9/L，退热后1周血象恢复正常。中性粒细胞也可减少，并有明显核左移现象，可见少量异常淋巴细胞，血小板减少。重症登革热患者的白细胞总数正常或增多，一般在10×10^9/L以上，高者可达$(20\sim40)\times10^9$/L。血小板减少，50%轻型病例和90%的休克病例血小板$<100\times10^9$/L，最低可在10×10^9/L以下。尿检可有少量蛋白、红细胞、白细胞或管型。

（二）病毒分离　取患者急性期（病程1～3日）的血清接种于C6/36白纹伊蚊传代细胞中，进行病毒分离，阳性率高达60%～80%。分离病毒后须经特异性中和试验或血凝抑制试验加以鉴定。Yamada等曾对39例确诊为登革病毒感染的82份血清进行病毒分离，发病5日内的32份血清标本中有28份分离到病毒，热退前3日阳性率达100%，热退前1～2日的13份血清样本中有10份阳性，并且与PCR方法比较，血清分型也相一致，提示病毒分离除了是确诊本病的黄金标准外，而且在疾病早期，具有较高的敏感性。

（三）血清免疫学检查　包括补体结合试验、中和试验或血凝抑制试验等。血凝抑制试验的灵敏性较高，中和试验最具特异性。血凝抑制试验单份血清效价＞1∶1280或双份血清效价递升4倍以上可确诊。目前国内常用捕捉IgM抗体ELISA法（MAC-ELISA法）检测特异性IgM抗体。IgM抗体在初次感染及二次感染均可产生，初次感染者IgM比二次感染者增加很多。IgM在发病5日后阳性率为80%，10～20日时IgM阳性率为99%，一般维持2～3个月，以后效价明显下降。故MAC-ELISA法检测IgM抗体阳性者可推论近期有过登革病毒感染。

（四）非结构蛋白1（NS1）检测　NS1是DENV的非结构蛋白，含有群特异和型特异的抗原决定簇。以DENV-NS1单克隆抗体为基础建立双抗体夹心捕获DENV1-NS1抗原检测的ELISA，最低检出限为10ng/ml NS1，与其他血清型DENV不发生交叉反应，检测16例临床确诊DENV1型感染患者急性期血清15例阳性，特异性和敏感度高。

（五）PCR方法　目前可用荧光定量PCR方法来检测登革病毒RNA，在病毒感染后5～6小时即可诊断，在病毒感染2日内即可对病毒进行分型，具有敏感性高、特异性强、检测时间短等优点，可用于本病的快速、早期诊断。但由于PCR检测易出现假阳性，因而应用PCR检测登革病毒在我国并未广泛用于临床。

（六）其他　在登革出血热病例中尚可见血液浓缩，出、凝血时间延长，血清天冬氨酸氨基转移酶（谷草转氨酶）升高，凝血酶原时间延长，电解质紊乱，血白蛋白降低，代谢性酸中毒等。各种凝血因子轻度降低，纤维蛋白原减少，纤维蛋白原降解物轻至中度增加。半数以上的休克病例有DIC表现。

【诊断与鉴别诊断】

根据流行病学、临床表现及实验室检查等进行综合分析，凡在流行区或到过流行区，在流行季节有突然起病，发热，剧烈肌肉，骨关节痛，颜面潮红，相对缓脉，浅表淋巴结肿大，热后2日出现皮疹、白细胞和血小板减少等症状者，应考虑为登革热。以往未患过本组病毒疾病，血清学试验抗体效价较高，或恢复期抗体效价有4倍以上升高者，均有助于诊断。登革热需与流行性感冒、黄热病、钩端螺旋体病、斑疹伤寒、伤寒、疟疾、麻疹、猩红热、药疹等鉴别。重症登革热需与流行性出血热、脑膜炎双球菌败血症、立克次体病等相区别。基孔肯雅（Chikungunya）病毒亦属于虫媒病毒，可引起登革热样临床表现，但病情一般较轻。鉴别主要有赖于病毒分离和血清学试验。

【预后】

登革热为自限性疾病，预后良好，非重症患者病死率低于1%。老年人有动脉硬化者及严重出血者的预后较差。重症登革热有较高的病死率，尤其是出现休克者，病死率可高达10%～40%；如休克或出血处理得当，则病死率可降至5%～10%。血小板低于50×10^9/L者，应警惕有发生大出血可能，脉压差减少为休克的预兆。

【治疗】

登革热无特效疗法，主要采用综合治疗措施。急性期患者宜卧床休息，恢复期时不宜过早活动，饮食以流质或半流质为宜，食物应富于营养并容易消化。高热患者以物理降温为主，必要时可予对乙酰氨基酚，但至少间隔6小时以上，但不宜予乙酰水杨酸（阿司匹林）、布洛芬或其他NSAIDs类药。因此类药物易加重胃炎和出血，也因大量出汗，加重血液浓缩及诱发休克，对G-6-PD缺乏患者可诱发溶血。阿司匹林可诱发雷氏综合征。高热不退和中毒症状严重者，可短期适量使用肾上腺皮质激素或加用亚冬眠疗法，也可酌情静脉输液，每日1000～1500ml，但需注意防止脑水肿、肺水肿及充血性心力衰竭。重症登革热有休克、出血等严重症状，需积极处理。休克者应及时补充血容量，可选用右旋糖酐、平衡盐液、葡萄糖盐水等，首次液体300～500ml，应快速静脉输入，必要时可输血浆或加用血管活性药物（参见本节"一、流行性出血热"），但不宜输全血，以免加重血液浓缩。大出血患者应输新鲜血液、血小板。上消化道出血者，可用奥美拉唑等，严重者可用冰盐水或去甲肾上腺素稀释后灌胃或内镜直视下止血。对子宫出血者，可用宫缩剂。有脑水肿者，用20%甘露醇250ml和地塞米松10mg静脉滴注，抽搐者可用地西泮缓慢静脉注射。目前无有效抗病毒药物，但特异性针对NS3/NS2B蛋白酶及NS5 RNA依赖的RNA多聚酶的小分子化合物正在研发中。

【预防】

灭蚊、防蚊是预防登革热和登革出血热的主要措施，可参见"疟疾"、"流行性乙型脑炎"等。灭蚊主要在于消灭蚊虫孳生地，伊蚊常在小积水中产卵孳生。如对盆、缸、罐、岩洞等进行翻盆、倒罐，填平洼地、疏通沟渠等。喷洒各种有机磷杀虫剂，把蚊虫的密度降到最低水平。对可疑患者应进行医学观察。患者应隔离在有纱窗纱门的病室内，隔离时间应不少于5日。疫苗接种是预防登革热最有效的措施，但目前尚无安全、有效的疫苗供临床使用。由于单价疫苗接种可能产生增强性抗体，有增加登革出血热发病率的可能性，故现今疫苗的研制大都为多价混合性疫苗。目前世界上正在研制的疫苗种类包括：4型混合的减毒活疫苗，已进入临床试验，显示出令人满意的免疫保护作用；多型亚单位疫苗、多型嵌合减毒活疫苗、登革热DNA疫苗等，在动物实验中也显示出一定的保护作用。

参考文献

1. 白雪帆，王平忠．肾综合征出血热和汉坦病毒肺综合征研究进展．中国病毒病杂志，2011，4(1)：241-245.

2. Huang XX, Yin HM, Yan L, et al. Epidemiologic characteristics of haemorrhagic fever with renal syndrome in Mainland China from 2006 to 2010. WPSAR, 2012, 3(1): 1-7.

3. Jiang H, Wang PZ, Zhang Y, et al. Hantaan virus induces toll-like receptor 4 expression, leading to enhanced production of beta interferon, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha. Virology, 2008, 380(1): 52-59.

4. Ellen F. Boudreau, Matthew Josleyna, Diane Ullman, et al. A Phase 1 clinical trial of Hantaan virus and Puumala virus M-segment DNA vaccines for hemorrhagic fever with renal syndrome. Vaccine, 2012, 30: 1951-1958.

5. Hai-Tao Yu, Hong Jiang, Ye Zhang, et al. Hantaan Virus Triggers TLR4-Dependent Innate Immune Responses. Viral Immunology, 2012, 25(4): 1-7.

6. 孙素荣，孟卫卫，张渝疆．克里米亚-刚果出血热相关生物学研究进展．中华流行病学杂志，2011，32(7)：727-731.

7. Appannanavar SB, Mishra B. An Update on Crimean Congo Hemorrhagic Fever. J Glob Infect Dis, 2011, 3(3): 285-292.

8. Keshtkar-Jahromia M, Kuhn JH, Christova I, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: Current and future prospects of vaccines and therapies. Antiviral Research, 2011, 90(2): 85-92.

9. 中华人民共和国卫生部. 伴血小板减少综合征防治指南(2010版). 中华临床感染病杂志, 2011, 4(4): 193-194.

10. 微生物与感染编辑部. 布尼亚病毒科简介. 微生物与感染, 2010, 5(3): 192.

11. Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. N Engl J Med, 2011, 364(16): 1523-1532.

12. Li SB, Xue C, Fu YF, et al. Sporadic case infected by severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus in a non-epidemic region of China. BioScience Trends. 2011, 5(6): 273-276.

13. CDC. Hantavirus Pulmonary syndrome-five states, 2006. MMWR, 2006.

14. Mertz GJ, Hjelle B, Crowley M, et al. Diagnosis and treatment of new world hantavirus infections. Curr Opin Infect Dis, 2006, 19(5): 437-442.

15. MacNeil A, Ksiazek TG, Rollin PE. Hantavirus pulmonary syndrome, Unite State, 1993-2009. Emer Infect Dis, 2011, 17(7): 1195-1201.

16. 杜建伟, 潘先海. 中国登革热流行概况与流行特征. 中华流行病学杂志, 2010, 31(12): 1429-1433.

17. 徐华, 郝卫, 潘玉先等. Ⅰ型登革病毒NS1抗原捕获ELISA的建立和初步临床诊断应用. 中华微生物学和免疫学杂志, 2006, 26(9): 850-854.

18. van de Weg CA, van Gorp EC, Supriatna M, et al. Evaluation of the 2009 WHO Dengue Case Classification in an Indonesian Pediatric Cohort. Am J Trop Med Hyg, 2012, 86(1): 166-170.

19. Murphy BR, Whitehead SS. Immune Response to Dengue Virus and Prospects for a Vaccine. Annu Rev Immunol, 2011, 29: 587-619.

20. WHO/HTM/NTD/DEN/2009. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control-New edition. 2009: 1-160.

第二十节 流行性乙型脑炎

王晓红

流行性乙型脑炎(epidemic encephalitis B, Japanese encephalitis, JE)简称乙脑，是由乙脑病毒经蚊虫叮咬传播感染所致的急性中枢神经系统感染，是一种人畜共患的自然疫源性疾病。主要流行于亚洲，热带、亚热带及温带地区均可发生。此病最早于19世纪70年代在日本发现，1935年在日本首次分离到病毒，又名"日本脑炎"。临床起病急，有发热及不同程度中枢神经系统症状，重型患者病后常留有明显后遗症。

【病原】

乙脑病毒(*Japanese encephalitis virus*, JEV)属虫媒病毒黄病毒科(*Flaviviridae*)黄病毒属(*Flavivirus*)。病毒颗粒呈对称20面体球形，直径约50nm，内含核衣壳蛋白(C)与核酸构成的核心，外面为脂蛋白包膜，其表面有包膜糖蛋白构成的刺突(E)，包膜内侧为膜蛋白(M)。病毒基因组为单股正链RNA，全长约11kb，包括5′端非翻译区、一个单一开放读码框(ORF)和3′端非翻译区，ORF编码三种结构蛋白为C、E和前膜蛋白(preM)以及7个非结构蛋白：NS1、NS2A、NS2B、NS3、NS4A、NS4B、NS5。E蛋白是病毒体主要结构蛋白，在JEV的致病性与免疫性方面起十分重要的作用，被认为是细胞受体的结合蛋白，介导病毒侵入细胞，可使宿主产生广泛体液与细胞免疫反应，诱导有效的保护性免疫。

乙脑病毒具较强的嗜神经性，对温度、乙醚、酸等都很敏感，能在乳鼠脑组织内传代，在鸡胚、猴、肾及Hela细胞中可以生长并复制，适宜在蚊内繁殖的温度为25～30℃。

【流行病学】

(一)传染源 猪为主要传染源。每年大批新生仔猪在流行季节被蚊虫叮咬后，乙脑病毒的感染率近乎100%。感染率依次为马、牛、羊、狗。猫、鸡、鸭、鹅等也可感染。猪的感染高峰期比人类流行高峰早1～2个月。人感染后仅有短暂的病毒血症和低滴度的病毒载量，因此不是主要传染源。

(二)传播途径 三带喙库蚊传播乙脑病毒的能力最强，伊蚊和按蚊也能传播本病。已从10种库蚊、4种按蚊和3种曼蚊体内分离出乙脑病毒。病毒在蚊肠道细胞内繁殖5万～10万倍后移行至唾液腺。蚊感染后10～12日能传播乙脑病毒，并可经卵传代越冬，是乙脑病毒的长期储存宿主，自羽化幼蚊中可分离出病毒。此外，受感染的候鸟、蝙蝠也是乙脑病毒越冬宿主。人与人之间传播未见报道。但有实验室感染病例发生。

(三)流行特征 乙脑分布在以亚洲为主的东南亚地区，如日本、中国、朝鲜、越南、缅甸、印度、马来西亚、菲律宾等国家及太平洋一些岛屿。目前乙脑已波及南太平洋地区和澳大利亚。自乙脑疫苗接种以来，中国乙脑年平均发病率逐年降低，从20世纪60年代的11.90/10万下降到90年代的2.63/10万，降低了78%；近年来年报告病例数约2500～4000例，发病率已降至0.5/10万以内。我国乙脑高发省主要位于西南与中原地区包括贵州、重庆、四川、陕西、云南和河南。

发病高峰多为夏秋季节，热带地区全年散发，亚洲温带和热带北部地区呈季节性分布。我国乙脑发病在5月开始上升，7～8月为高峰期，9月开始明显下降。南方地区流行早于北方。

（四）易感性 人群对乙脑普遍易感，绝大多数易感者呈无症状隐性感染，仅少数发病。流行地区主要发病对象是10岁以下儿童，以2～6岁发病最高，母体抗体对小婴儿有一定的保护作用。随着疫苗免疫预防的实施，乙脑患者的发病年龄构成也发生变化，开始向大龄儿童和成人推移。病后1周血清中出现特异性抗体，有持久免疫力。

【发病机制与病理】

带乙脑病毒的蚊虫叮咬人体后，病毒在局部和淋巴结繁殖，经过短暂的病毒血症后病毒侵入中枢神经系统。乙脑病毒如何通过血脑屏障的机制尚未明确。哺乳动物研究显示神经细胞存在特异受体。该受体介导病毒进入细胞内，在神经细胞内病毒主要在粗面内质网和高尔基体内复制和成熟，最终导致细胞破坏。

发病与否，取决于病毒的数量、毒力和机体的免疫力。绝大多数呈隐性感染。当病毒数量多、毒力强、机体免疫力不足时发生感染。有时只形成短暂病毒血症，不侵犯中枢神经系统，但可获终身免疫。体液免疫和细胞免疫均参与免疫反应。原发感染后第7天血清和脑脊液均可检出IgM抗体。人类和动物研究发现乙脑病毒感染时小胶质细胞和星形胶质细胞激活，其分泌的趋化因子在乙脑的中枢神经系统炎症反应中起主要作用。细胞因子如IFN-α/β、IFN-γ和TNF-α与感染细胞表面受体结合后可激活细胞内抗病毒通路，其他细胞因子如IL-1 α/β、IL-2、IL-6、IL-12、IL-13和IL-18也被认为参与炎症反应。

病理表现以灰质受累为主，常见部位为丘脑、基底节、中脑、大脑皮层、小脑和脊髓前角。基本病理表现为早期有组织充血，点状出血灶及血栓形成，血管内皮细胞损伤，血管周围套式细胞浸润；神经细胞变性、坏死，可见噬神经细胞现象，脑实质形成大小不等的软化灶，伴单核细胞浸润；后期神经细胞缺失伴局部胶质细胞增生，形成胶质小结，在基底节、丘脑和大脑皮层可出现钙沉积。

11

乙脑病毒可通过胎盘感染胎儿，造成流产或死产。

【临床表现】

潜伏期通常为5～15日，可长至14天。大多呈隐性感染或轻症，仅少数出现中枢神经系统症状。典型患者病程分为4个阶段。

（一）初热期 病初3日，为病毒血症期。有发热、神萎、食欲缺乏、轻度嗜睡及头痛。体温持续在39℃左右。此时常无明显神经系统症状，易误为上呼吸道感染。

（二）极期 病程3～10日，体温持续上升达40℃以上并持续不退直至极期结束。全身症状加重，出现明显神经系统症状及体征。意识障碍加重，渐转入昏迷，并出现惊厥。严重者惊厥可反复发作，出现肢体强直性瘫痪，昏迷加重，深浅反射均消失，颈强直等脑膜刺激症状明显。也可出现锥体束征及四肢不自主运动。患者有不同程度脑水肿和颅内高压，严重者表现为：①反复或持续惊厥、肌张力增高、体温升高；②呈浅昏迷或深昏迷；③瞳孔大小不等或对光反应迟钝；④呼吸节律改变，进展至中枢性呼吸衰竭，甚至发生脑疝。

少数病例病变可累及脊髓而发生脊髓灰质炎样弛缓性瘫痪。

（三）恢复期 极期过后即进入恢复期。体温下降，昏迷者经短期的精神呆滞或淡漠后渐清醒。神经系统体征逐渐改善或消失。重症患者恢复期表现为：①中枢性发热，低温持续不退2周以上；②神经系统功能紊乱，如多汗、失眠等；③神志呆滞、反应迟钝，部分记忆力丧失、精神及行为异常；④肢体强直性瘫痪或有癫痫样发作。半年后，上述症状仍不能恢复者称为后遗症。

（四）后遗症 约5%～20%患者有不同程度后遗症，主要为意识异常、智力障碍、痴呆、癫痫样发作及肢体强直性瘫痪等。

根据病情轻重，乙脑可分为四型：

1. **轻型** 神志清，体温38～39℃左右，嗜睡、轻度颈强直及脑膜刺激症状，一般无惊厥。病程1周，无后遗症。

2. **普通型** 体温39～40℃，昏睡、头痛、呕吐，出现浅昏迷。脑膜刺激症状明显，深浅反射消失，有1次或数次短暂惊厥。病程约10～14日，无或有轻度恢复期神经精神症状，一般无后遗症。

3. **重型** 体温持续在40℃或更高，出现不同程度昏迷，反复或持续惊厥。病程在2周以上。可有恢复期神经精神症状，部分患者留有不同程度后遗症。

4. **极重型** 初热期体温迅速上升达40.5～41℃或更高，伴反复发作并难以控制的持续惊厥。于1～2日内转入深昏迷，肢体强直，有重度脑水肿的表现，发生中枢性呼吸衰竭或脑疝。病死率高，存活者均有严重后遗症。

少数极重型患者可出现循环衰竭，其原因是延髓血管舒缩中枢严重病变或因乙脑病毒引起心肌炎、心功能不全所致。

乙脑患者临床表现以轻型和普通型为多，约占2/3。

【诊断】

主要依靠流行病学资料、临床表现和实验室检查。

（一）流行病学资料 本病多见于7～9月份蚊季，易感者以10岁以下儿童为多。

（二）主要症状和体征 起病急，有发热、头痛、呕吐、嗜睡等表现。重症患者有惊厥及昏迷，颈强直及脑膜刺激症状阳性。

（三）辅助检查

1. **血象** 白细胞总数$(10\sim20)\times10^9/L$，儿童可达$40\times10^9/L$。病初中性粒细胞可高达80%以上，1～2日后，淋巴细胞占优势。部分患者血象始终正常。

2. **脑脊液检查** 呈无色透明，压力增高，白细胞计数

$(50\sim500)\times10^6/L$，个别高达 $1000\times10^6/L$。病初 1～2 日以中性粒细胞为主，以后则单核细胞增多。蛋白质轻度增高，糖及氯化物正常。极少数患者脑脊液细胞数可正常。

3. 影像学检查 头颅 CT 检查可异常，急性期典型 CT 表现为丘脑和基底节出现低密度影。MRI 较 CT 更敏感，突出表现在丘脑、基底节、黑质、小脑、脑桥、大脑皮层和脊髓等部位，T_1 加权影像显示为低密度影，T_2 为增强影；丘脑异常改变可高达 90%以上，双侧丘脑损害高度提示为乙脑。

4. 脑电图 表现非特异性，弥漫性慢波及癫痫样放电等改变。

5. 血清学检查 常用酶联免疫法在脑脊液或血中检测特异性 IgM 抗体。

乙脑病毒 IgM 抗体在感染后 4～7 天出现，2～3 周达高峰。IgM 抗体捕获酶联免疫法(MAC ELISA)的敏感性和特异性均高达 95%，单一脑脊液或血清标本阳性即可诊断，是目前最常用的早期诊断检测方法。由此改良的方法还有 IgM 捕获斑点酶免疫测定法(Mac DOT)，不需要特殊的技术和设备，因此适合基层医院，其他还有抗体捕获放射免疫试验(ACRIA)及抗生物素免疫斑点法等。血凝抑制试验、补体结合试验、中和试验和间接荧光抗体试验均需间隔 14 天的配对血清检测，抗体 4 倍以上升高可确诊。

乙脑病毒与黄病毒属中其他病毒有交叉抗体反应，如登革热、黄热病和西尼罗病毒等。免疫荧光法检测发现急性期交叉反应率为 4%～10%，恢复期 IgG 抗体交叉反应率为 16%～71%。常见于同时有数种黄病毒流行的地区。

6. 抗原检测 采用反向被动血凝、免疫荧光、多克隆或单克隆金葡菌凝集试验及单克隆抗体/免疫金/银染色(M-IGSS，用于检测单核细胞和脑脊液)等方法。

7. 病毒分离 乙脑病毒主要存在于脑组织中，血及脑脊液不易分离出病毒。

8. 核酸检测。

【鉴别诊断】

(一) 中毒性菌痢 与乙脑同见于夏秋季。起病也急骤，数小时内出现高热、惊厥、昏迷、休克，甚至呼吸衰竭。一般不出现颈强直及脑膜刺激症状。用生理盐水灌肠，粪便有黏液、脓、血，镜检和粪便培养可明确诊断。特殊情况下可进行腰椎穿刺取脑脊液检查，中毒性菌痢脑脊液无变化。

(二) 化脓性脑膜炎 多发生在冬、春季，脑脊液混浊，其中白细胞可数以万计，中性粒细胞在 80%以上，糖及氯化物量均减低，蛋白质升高。脑脊液涂片及培养有细菌生长。

(三) 其他病毒所致脑炎

1. 腮腺炎脑炎 在病毒性脑炎中较常见，好发于冬、春季，大多有腮腺炎接触史或腮腺肿大。血清及脑脊液腮腺炎病毒抗体升高。

2. 肠道病毒脑膜脑炎 埃可或柯萨奇病毒所致脑膜脑炎一般发生在上呼吸道炎后，婴幼儿可发生在腹泻后。临床症状较轻，无明显脑水肿及惊厥等症状，恢复快。

3. 单纯疱疹病毒脑炎 病情重，发展迅速，常有额叶及颞叶受损的症状，CT 或 MRI 常显示该二叶受损病灶，脑电图显示局限性慢波。脑脊液疱疹病毒抗体升高。

【预后】

重型及极重型乙脑由于重度脑水肿、中枢性呼吸衰竭及脑疝等后遗症发生率高。病死率仍在 10%左右。

【治疗】

以对症支持治疗为主。

(一) 急性期治疗

1. 一般治疗 保证足够的营养。高热、惊厥者易有脱水，应静脉补液，补液量根据有无呕吐及进食情况而定，成人一般每日 1500～2000ml，小儿每日 60～80ml/kg。昏迷者用鼻饲，注意口腔卫生。观察患者精神、意识、呼吸、脉搏、血压及瞳孔变化等。

2. 对症治疗

(1) 高热：高热可加快脑代谢、增加脑血流量，促使脑水肿形成及颅内高压，室温应控制在 25℃以下，采用药物及物理降温，使体温保持在 38℃左右。

(2) 控制颅内压：保持 15°～30°半卧体位，利于脑脊液引流和脑静脉回流，降低颅内压，改善脑灌注压；高热、疼痛、惊厥等均会导致颅内压升高，除控制体温外，还需应用镇静剂，积极控制惊厥，中重度昏迷者需控制液体输入量。20%甘露醇是最常用的脱水剂，0.5～1g/kg 30 分钟内静脉输注，必要时 4～6 小时重复使用，对降低颅内压十分有效，但是作用持续时间短，可联合使用呋塞米，后者可干扰脑脊液形成和远端肾小管水排泌，两者联合使用可使颅内压快速降低且持续时间较长。

(3) 惊厥：用止痉剂，如地西泮、苯巴比妥(鲁米那)、异戊巴比妥(阿米妥)钠等，并对发生惊厥的原因采取相应的措施：①因脑水肿所致者，应以脱水剂治疗为主，可用 20%甘露醇，同时可合用呋塞米(速尿)、肾上腺皮质激素等；②因气道分泌物堵塞致脑细胞缺氧者，应吸痰、保持呼吸道通畅，必要时行气管插管或切开；③儿童因高热所致惊厥，应迅速降温。

(4) 呼吸障碍和呼吸衰竭：深昏迷患者喉部痰液增多影响呼吸时，应加强吸痰。出现中枢性呼吸衰竭应立即行气管插管或气管切开，采取机械通气。

(5) 循环衰竭：如为心源性心力衰竭，应用强心药物如毛花苷丙(西地兰)及洋地黄类。如因高热、昏迷、脱水过多，造成血容量不足而致循环衰竭，则应以扩容为主。

(6) 其他：无特异的抗病毒治疗药物。尽管肾上腺皮

质激素有抗炎、退热、降低毛细血管通透性、保护血脑屏障、减低脑水肿、抑制免疫复合物形成、并有保护细胞溶酶体膜等作用，但双盲试验也未证实有效，因此目前在临床被经验性使用，重症患者可早期短程应用，一般不超过3～5日。

（7）中医中药治疗：醒脑静有苏醒作用，可每隔2～4小时静脉推注一次。

（二）恢复期及后遗症治疗　康复治疗的重点在于功能锻炼，可用理疗、体疗、中药、针灸、按摩、推拿等。

【预防】

（一）人群免疫　接种乙脑疫苗是保护易感人群的有效措施。初次免疫年龄为8月龄。基础免疫：乙脑灭活疫苗需接种2次，每剂间隔7～10日；减毒活疫苗接种1次。加强免疫：分别在18～24月龄和6岁时各接种1剂。保护率为70%～90%。疫苗接种的反应很少，可有注射处红肿及发热。

（二）灭蚊　为预防乙脑的主要措施。要消除蚊虫的滋生地，喷药灭蚊能起到有效作用，可杀灭蚊虫、孑孓及虫卵。使用蚊帐、蚊香，搽用防蚊剂等防蚊措施易受广泛采用。

（三）动物宿主的管理　猪是乙脑传播的主要动物。在乡村及饲养场要做好环境卫生。有条件者最好对母猪进行免疫接种，以控制猪感染乙脑病毒，可有效地降低局部地区人群乙脑发病率。

参考文献

1. 尹遵栋，李艺星，罗会明等. 流行性乙型脑炎流行及发病危险因素研究进展. 中国疫苗和免疫，2010，16(5)：470-475.

2. Usha KM, Jayantee K. Overview: Japanese encephalitis. Progress in Neurobiology, 2010, (91): 108-120.

3. Salini KU, Daniel R, Chintan C, et al. Japanese encephalitis virus: from genome to infectome. Microbes and Infection, 2011, (13): 312-321.

4. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2009: 2133-2156.

5. Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine. 24th ed. New York: Saunders, 2011. 2164-2165.

11

第二十一节　森林脑炎

黄玉仙

森林脑炎（forest encephalitis）又名蜱传脑炎（tick-borne encephalitis），是由森林脑炎病毒所致，该病毒又称蜱传脑炎病毒（*Tick-borne encephalitis virus*，TBEV）。森林脑炎是急性神经系统传染病，为森林地区的自然疫源性疾病。1934年5～8月份在前苏联东部的一些森林地带首先发现，故又称苏联春夏脑炎。野鼠是该病的主要传染源，蜱为其传播媒介。临床上以突发高热、脑膜刺激征、意识障碍和瘫痪为特征。脑脊液有异常变化，常有后遗症。

【病原】

森林脑炎病毒属小型嗜神经病毒，主要侵害中枢神经系统。1936年，前苏联Tkachev首次从患者分离到病毒，1937年又从当地主要蜱种全沟硬蜱体内分离到同一病毒，证实蜱为本病传播媒介。我国于1942年发现该病，1952年从患者及蜱中分离到病毒。森林脑炎病毒属黄病毒科黄病毒属（原为披膜病毒科B组黄病毒属），是有包膜的、单股正链的RNA病毒，呈球形，直径约30nm。病毒基因组RNA分别编码3种结构蛋白包括：核衣壳蛋白C、非糖基化膜蛋白M、包膜糖蛋白E及7个非结构蛋白。包膜糖蛋白E具有血凝活性及中和抗原性，能和血凝抑制抗体结合，并能刺激机体产生中和抗体。核酸具有传染性。根据病毒包膜糖蛋白E的氨基酸序列差异，引起人类疾病的森林脑炎病毒有3种亚型，分别是：①欧亚型，在欧洲西、北和东部地区流行；②远东型，在俄罗斯联邦的东部、中国和日本流行；③西伯利亚型，在俄罗斯联邦其他地区（亚洲部分地区为主）发生。病毒对外界因素的抵抗力不强，煮沸或加热至60℃10分钟即被灭活，对乙醚、丙酮均敏感，但耐低温，在0℃50%甘油中可保存1年。发病7日内可从患者脑组织内分离到病原体，也可在脾、肝、血液、脑脊液、尿液等中检出，但阳性率较低。最常用的实验动物是小白鼠和乳鼠，采用脑内接种，也能在鸡胚或细胞培养中生长。病毒在脑组织中可保存70日。病后15日约10%患者血清中出现中和抗体，可长期存在。补体结合抗体在感染后1个月开始出现，半年后明显下降。血凝抑制抗体出现较早，在血清中存在时间较长。

【流行病学】

病毒在自然界循环于蜱和野生动物中，啮齿动物如灰鼠、野鼠、刺猬等均为该病的传染源。当蜱吸吮受染啮齿动物的血液后，病毒在蜱体内繁殖，并可越冬和经卵传代，故蜱不仅是传播媒介也是重要的储存宿主。人类多由蜱叮咬后经皮肤、黏膜感染，少数可因饮用含病毒的羊奶经消化系统感染。此外，实验室工作人员可经口吸入或通过黏膜而感染，大部分为隐性感染或为轻型病例，仅小部分出现典型症状。该病的流行有严格的季节性，每年5月份上旬开始，6月份为高峰，7～8月份下降，呈散发状态，约80%病例发生在5～6月份。该病分布具有严格的地区性，在东欧、中欧和北欧一些国家、蒙古、俄罗斯联邦，中国新疆、吉林省、黑龙江省、内蒙古大兴安岭林区等地区，森林脑炎病毒是中枢神经系统病毒感染的一个重要原因。每年报告约10 000～12 000个蜱传性脑炎的临床病例，但该数据显著低估了实际病例数。人类普遍易感，但具有明显的职业特点，以男性、青壮年多见。在感染最严重的地区，该病也通常局限于

居住在森林中的人群。近几年，到林区旅游者发病率也有所上升。感染后可获持久的免疫力。

【发病机制与病理】

病毒侵入人体后，在局部淋巴结、肝、脾等单核-吞噬细胞系统中复制后入血，引起病毒血症，并达中枢神经系统，引起病变。发病与否及病情轻重与侵入病毒的数量和机体免疫状态有关。若侵入病毒量少，则在进入中枢神经系统进程中被血流中的中和抗体、补体结合抗体及细胞介导的细胞因子所灭活，表现为隐性感染或为轻型病例，若侵入的病毒量多或机体免疫功能低下，大量病毒进入中枢神经系统，则表现为显性感染。在小白鼠实验感染中，最初48小时内病毒存在于淋巴系统和血液循环中，以后进入脑组织和其他脏器，8日后脑内病毒量达高峰，而其他脏器由于特异性抗体的出现，病毒量逐渐下降。细胞的损伤与病毒的复制及所诱导的免疫病理损伤有关。该病的病理变化与乙脑相似，神经系统出现广泛的炎症病变，灰质、白质和脑膜均被累及，有渗出性和退行性病变，并有胶质细胞反应和淋巴血管套形成。神经细胞有变性、坏死和脑组织软化灶等，常累及基底节-视丘和脑干，也可累及脊髓，以颈上段较著，重症患者的病变可波及延髓。除神经系统外，心、肝、肾亦可有退行性病变。

【临床表现】

潜伏期一般为10～15日，也有长达1个月者。前驱期主要表现为高热、头痛、头昏、乏力、全身不适、四肢酸痛等。普通型患者急起发病，1～2日内达高峰，体温一般在38℃以上，大多数持续5～10日后下降或再度上升，以稽留热为最常见，也有呈双峰热或弛张热者。有不同程度的意识障碍、颈和肢体瘫痪及脑膜刺激征。偶有出血性皮疹，部分病例出现心肌炎症状。轻型患者中度发热，有脑膜刺激征，无瘫痪及意识障碍，1周左右体温降至正常。重型患者除高热或过高热，迅速出现脑膜刺激征及瘫痪外，还有昏迷等脑实质损害，数小时内进入抽搐、延髓麻痹而死亡。顿挫型患者仅有轻度发热、头痛、恶心、呕吐，体温1～3日后降至正常。罕有疾病呈慢性化发展，临床特征是疾病进展缓慢≥6个月，报告病例主要是西伯利亚亚型，包括儿童病例。脑膜刺激征是该病最早出现和最常见的体征，一般可持续5～10日，意识清楚后仍可存在。半数以上病例有不同程度的意识障碍，表现为嗜睡、谵妄、昏睡，乃至深度昏迷状态。亦可表现为狂躁不安、惊厥和神经错乱等，意识障碍随体温下降而逐渐恢复。瘫痪多发生在颈部、肩胛肌和上肢肌肉，其次为偏瘫和下肢瘫痪，脑神经瘫痪不多见。该病的瘫痪与乙脑不同，呈弛缓型，常发生于第2～5病日，发生在颈部或肩胛肌时出现该病特有的头部下垂症状。瘫痪一般经2～3周后逐渐恢复，约半数出现肌肉萎缩。病程长短不一，一般约2～4周，体温恢复正常后症状逐渐消失，但约半数患者留有不同程度的后遗症，表现为认知语言障碍、共济失调、头痛、听力丧失及脊神经瘫痪等。疾病的严重性和病毒亚型相关，远东亚型比欧洲亚型引起的疾病更严重，西伯利亚亚型严重程度中等。远东亚型报告的病例病死率≥20%，西伯利亚亚型为6%～8%，欧洲亚型为1%～2%。呼吸肌麻痹是森林脑炎患者主要死亡原因，占58.8%。

【实验室检查】

急性发热患者外周血白细胞总数升高，多为$(10\sim20)\times10^9/L$之间，以中性粒细胞增高为主。脑脊液压力升高，细胞数增多，以淋巴细胞为主。酶联免疫吸附试验(ELISA)或间接免疫荧光试验检测血清中的IgM抗体，可早期诊断该病。PCR方法可直接检测脑脊液、血清样本中的病毒RNA，有助于疾病的诊断。死亡病例可取脑组织分离病毒，作小鼠脑内接种，或用Vero细胞、BHK21细胞培养分离病毒。

【诊断】

森林脑炎没有标准的诊断标准。诊断主要依据发病季节、职业、发病地区等流行病学资料，结合临床表现，如突发高热、意识障碍、脑膜刺激征和肌肉瘫痪等，确诊有赖于实验室检查。

【治疗】

目前无特效药物治疗该病。对高热、昏迷、惊厥、呼吸衰竭等症状的处理，与乙型脑炎相同，对瘫痪等后遗症可采用针灸、推拿、理疗、体疗等康复措施。

【预防】

该病有严格的地区性，凡进入疫区的林业工作人员，须采取以下措施：①疫苗接种：目前国际上有奥地利和德国分别制造的FSME-Immun和Encepur疫苗，俄罗斯根据远东亚型病毒生产了莫斯科TBE疫苗和Encevir疫苗。我国森林脑炎疫苗是地鼠肾纯化疫苗，基础免疫为两针，间隔14天，剂量均为1.0ml。中和抗体阳转率达85%，免疫力维持一年，以后每年强化接种1次。儿童酌情减量。疫苗接种后1.5～2个月可产生抗体，故应在3月份完成。②搞好工作场所周围的环境卫生，加强防鼠、灭鼠、灭蜱工作。③进入林区工作时，应做好个人防护。穿杀虫剂浸渍的防护衣服或使用驱虫剂进入流行区域是最好的短期防护措施。另外也可穿用五紧防护服，将袖口、领口、裤脚等处扎紧，防止蜱的叮咬。

参考文献

1. 杨正时. 蜱传脑炎病毒传播的生态链. 中国微生态杂志，2012，24(4)：76-79.

2. 于建武，孙丽杰，赵勇华等. 森林脑炎79例流行病学和临床

特征回顾性分析. 中华传染病杂志,2009,27(5):297-300.

3. WHO: Vaccines against tick-borne encephalitis. WHO position paper, Weekly epidemiological record, 2011, 86(24): 241-256.

第二十二节　狂　犬　病

卢洪洲　潘孝彰

狂犬病(rabies)乃狂犬病病毒所致的急性传染病,人兽共患,多见于犬、狼、猫等肉食动物,人多因被病兽咬伤而感染。临床表现为特有的恐水怕风、咽肌痉挛、进行性瘫痪等。因恐水症状比较突出,故本病又名恐水症(hydrophobia)。

【病原】

狂犬病病毒(rabies virus)属于弹状病毒科(*Rhabdoviridae family*)狂犬病病毒属(*Lyssavirus* genus)。其一端圆凸,一端平凹,形如子弹,直径 75～80nm,长 130～240nm。病毒易在日光、紫外线、甲醛、升汞季胺类化合物(如苯扎溴铵)、脂溶剂、50%～70%乙醇等作用下灭活,56℃ 30～60 分钟或 100℃ 2 分钟也能灭活病毒。病毒于 －70℃或冻干后置 0～4℃中可保持活力数年。被感染的组织可保存于 50%甘油内送验。

狂犬病病毒基因组为单股负链不分节段的 RNA,从 3′端至 5′端的排列依次为 N、NS、M、G 及 L 基因,包含着病毒全部基因编码的核蛋白(N)、磷酸化蛋白(NS)、基质(M)、糖蛋白(G)和依赖 RNA 的 RNA 多聚酶(L)5 个主要病毒的结构蛋白。糖蛋白可导致宿主产生中和抗体,能对抗病毒攻击。核蛋白抗体则不具中和力,但可用核蛋白来检测包涵体。目前,根据基因序列差异将狂犬病病毒分为至少 7 个基因型。

【流行病学】

全球每年发病人数约 55 000 人,95%发生在亚洲和非洲,南亚和东亚是全球狂犬病疫情最重的地区,印度和我国狂犬病报告发病数居全球前两位。印度每年死亡数超过 2 万,2011 年我国报告发病人数为 1964 例。近 5 年来狂犬病死亡累计人数居全国前 4 位的省(区)分别为广西、贵州、湖南、广东。狂犬病所致死亡人数在法定传染病中居于前三位。

动物是本病的传染源,动物通过相互间的撕咬而传播病毒,野生动物中狐狸、浣熊及貂分别占 71.5%、9.5%及 1.6%,牛、猫、犬分别占 7.5%、5.1%和 2.7%。野生动物感染狂犬病后,大多死亡,而蝙蝠、鼠类则可成为无症状携带者。犬的狂犬病则可在犬中传播。国内的主要问题是家犬也可成为无症状携带者,带毒率在 8%～25%间,且我国的狂犬病主要由犬传播,所以表面"健康"的犬对人的健康危害很大。

就传播方式而言可分为城市型和森林型。前者由未经免疫的犬、猫传播;森林型乃由狐狸(欧洲)、浣熊(美国)、獴(南非、加勒比海)、狼及蝙蝠(拉丁美洲)引起,我国浙江、江苏均有由鼬獾咬伤所致的病例报告。

另一分型方法是分成咬伤型及非咬伤型,前者因病犬、病猫等动物的唾液中含病毒较多,病毒通过被咬伤的伤口侵入体内。非咬伤型中,人可因眼结膜被病兽唾液沾污、肛门皮肤被病犬触舔而获得感染。此外,偶可通过剥病兽皮、进食染毒肉类而发病,美洲则有因吸入蝙蝠群聚洞穴中的含病毒气溶胶而得病者。偶有因器官移植而感染。

人对狂犬病病毒普遍易感,狩猎者、兽医及饲养动物者更易感染。农村青少年与病兽接触机会多,故发病者也多。热带和亚热带地区任何季节均有本病发生,我国东北地区则以春夏季为多见。

未作预防注射者被病犬咬伤后的平均发病率为 15%～20%,被病狼咬后为 50%～60%。发病与否与下列因素有关:①咬伤部位:咬伤头面、颈部的发病率较高,咬伤手和臂的发病率次之;②创伤程度:创口深而大者发病率高,头面部深伤者的发病率可达 80%左右;③局部处理情况:咬伤后迅速彻底清洗者的发病机会较少;④衣着厚薄:冬季衣着厚,受染机会少;⑤注射疫苗情况:及时、全程、足量注射狂犬疫苗者的发病率低。国内报告全程注射后的发病率为 0.15%(国外为 0.016%～0.48%),有报告未注完全程者的发病率为 13.93%。

【发病机制与病理】

多数动物实验证明,在潜伏期和发病期间并不出现病毒血症。狂犬病的发病过程可分为 3 个阶段。

(一) 局部组织内繁殖期　病毒自咬伤部位侵入后,于伤口的横纹肌肌梭感受器神经纤维处聚集繁殖,然后再侵入附近的末梢神经。从局部伤口至侵入周围神经的间隔时间一般为 3 日以内,也有认为可达 2 周或更长。

(二) 侵入中枢神经期　病毒沿周围神经的轴索浆向心性扩散,其速度约每小时 3mm。病毒到达背根神经节后,即在其内大量繁殖,然后侵入脊髓和大脑及小脑等处的神经元。

(三) 向各器官扩散期　病毒自中枢神经系统向周围神经离心性扩散,侵入唾液腺、肾上腺、肾、肺、肝、骨骼肌、心脏等处,其中唾液腺、舌部味蕾、嗅神经上皮等处的病毒含量多。由于迷走神经核、舌咽神经核和舌下神经核受损,临床上可出现恐水、呼吸困难、吞咽困难等症状。唾液分泌和出汗增多乃交感神经受刺激所致,迷走神经节、交感神经节和心脏神经节受损时可引起患者心血管功能紊乱或突然死亡。

病理变化主要为急性弥漫性脑脊髓炎,与被咬伤部位相当的背根节及脊髓段的病变尤甚,大脑的海马以及延髓、脑桥、小脑等处的损害也严重,脑膜通常无病变。脑实质可

见充血、水肿及微小出血，镜下可见非特异性变性和炎症，如神经细胞空泡形成、透明变性和染色质分解、血管周围单核细胞浸润等。

以上病变均属非特异性，而在 80%患者的神经细胞胞质中可发现一种特异而具诊断价值的嗜酸性包涵体，称为内基小体（negri body）。内基小体呈圆形或椭圆形，直径为 3～10nm，边缘整齐，内有 1～2 个状似细胞核的小点，最常见于海马（ammon horn）、小脑浦肯野组织、大脑皮质、脑干、下丘脑、脊髓神经细胞、后角神经节、视网膜神经细胞层、交感神经节等处。内基小体实为病毒的集落，电镜下可见小体内含有病毒颗粒。

唾液腺肿胀，质柔软，腺泡细胞明显变性，腺组织周围有单核细胞浸润。胰腺腺泡和上皮、胃黏膜壁细胞、肾上腺髓质细胞、肾小管上皮细胞等均可呈急性变性。

【临床表现】

潜伏期长短不一，多数在 3 个月以内，国内报告平均 66.9 日。4%～10%患者的潜伏期超过半年，1%超过 1 年，有报告 6 年者；潜伏期的长短与年龄（儿童较短）、伤口部位（头面部伤者的发病较早，平均 39 日，下肢伤者的潜伏期平均 90 日）、伤口深浅（深者潜伏期短）、入侵病毒的数量及毒力（毒力强者潜伏期短）等因素有关，其他如扩创不彻底、外伤、受寒、过度劳累等，均可能使疾病提前发生。

典型病例的临床过程可分以下 3 期。

（一）前驱期或侵袭期　在兴奋状态出现前，大多数患者有低热、食欲缺乏、恶心、头痛（多在枕部）、倦怠、周身不适等，酷似“感冒”；继而出现恐惧不安，对声、光、风、痛等较敏感，并有喉头紧缩感。较有诊断意义的早期症状是伤口及其附近感觉异常，有麻、痒、痛及蚁走感等，此乃病毒繁殖时刺激神经元所致，见于 80%的病例。本期持续 2～4 日。

（二）兴奋期　患者逐渐进入高度兴奋状态，其突出表现为极度恐怖、恐水、怕风、发作性咽肌痉挛、呼吸困难、排尿排便困难及多汗流涎等。

恐水是本病的特殊症状，乃咽肌痉挛所致，但不一定每例均有，也不一定在早期出现。典型患者见水、闻流水声、饮水或仅提及饮水时，均可引起严重咽喉肌痉挛。患者虽渴极而不敢饮，即使饮后也无法下咽。常伴声嘶及脱水。

怕风也是常见症状之一，微风也能引起咽肌痉挛。其他刺激如光、声、触动等，均可导致同样发作，严重发作时，尚可出现全身疼痛性抽搐。由于常有呼吸肌痉挛，故可导致呼吸困难及发绀。

交感神经功能亢进也常见，表现为唾液分泌增多、大汗淋漓、心率增快、血压及体温升高等。因括约肌功能障碍而出现排尿、排便困难者也相当多见。

患者的神志大多清楚，虽极度恐惧和烦躁不安，但绝少有侵人行为。随着兴奋状态的增长，部分患者可出现精神失常、谵妄、幻视幻听、冲撞嚎叫等。病程进展很快，很多患者在发作中死于呼吸衰竭或循环衰竭。本期持续 1～3 日。

（三）麻痹期　痉挛停止，患者渐趋安静，但出现弛缓性瘫痪，尤以肢体软瘫最为多见。眼肌、颜面部肌肉及咀嚼肌也可受累，表现为斜视、眼球运动失调、下颌下坠、口不能闭、面部缺少表情等。

患者的呼吸渐趋微弱或不规则，并可出现潮式呼吸；脉搏细数、血压下降、反射消失、瞳孔散大，可因呼吸和循环衰竭而迅速死亡。临终前患者多进入昏迷状态。本期持续 6～18 小时。

狂犬病的整个病程一般不超过 6 日，偶见超过 10 日者。

除上述典型病例外，尚有以瘫痪为主要表现的“麻痹型”或“静型”，也称“哑狂犬病”（dumb rabies），约占 20%。该型患者无兴奋期及恐水现象，而以高热、头痛、呕吐、咬伤处疼痛开始，继而出现肢体软弱、腹胀、共济失调、肌肉瘫痪、大小便失禁等，呈现横断性脊髓炎或上升性脊髓麻痹等症状。其病变仅局限于脊髓和延髓，而不累及脑干或更高部位的中枢神经系统。病程可长达 10 日，最终因呼吸肌麻痹与延髓性麻痹而死亡。吸血蝙蝠啮咬所致的狂犬病常属此型。

【并发症】

可出现抗利尿激素分泌异常，尚可并发肺炎、气胸、纵隔气肿、心律不齐、心衰、动静脉栓塞、上腔静脉阻塞、上消化道出血、急性肾衰竭等。

【实验室检查】

（一）血、尿常规及脑脊液　周围血白细胞总数自（12～30）$\times 10^9$/L 不等，中性粒细胞一般占 80%以上。尿常规检查可发现轻度蛋白尿，偶有透明管型。脑脊液压力可稍增高，细胞数稍增多，一般不超过 200×10^6/L，主要为淋巴细胞，蛋白质增高，糖正常或降低。

（二）病毒分离　1987 年后建立的鼠神经瘤传代细胞（NA-C1300）对于街毒和固定毒均敏感，代替了过去沿用的以原代细胞进行培养。唾液及脑脊液常用来分离病毒，唾液的分离率较高。

（三）抗原检查　采用皮肤或脑活检行免疫荧光检查，荧光抗体法的阳性率与 PCR 同。而角膜印片的阳性率较低。

（四）核酸测定　采用 PCR 法测定 RNA，以唾液标本检测的阳性率较高。

（五）动物接种　标本接种于 1～2 日龄乳小白鼠，3～4 日后杀部分鼠后取出脑组织作免疫荧光试验以确定有无病原，该标本可同时做病理切片以检查 Negri 小体；部分小鼠可留观至 6～8 日，观察有无竖毛、惊厥、麻痹等。

（六）抗体检查　ELISA 用于检测早期的 IgM，病后 8 日，50%血清为阳性，15 日时全部阳性。血清中和抗体于

病后6日测得，细胞疫苗注射后，中和抗体效价可达数千，其他疫苗不超过1：1000，而患者可达1：10 000以上。

【诊断与鉴别诊断】

早期易误诊，儿童及咬伤史不明确者尤甚。已在发作阶段的患者，根据流行病学史、突出的临床表现，如咬伤部位感觉异常、兴奋躁动、恐水怕风、咽喉痉挛、流涎多汗、各种瘫痪等，即可作出临床诊断。

符合以下3条之一者即可确诊：①免疫荧光试验阳性；②存活1周以上者做血清中和试验或补体结合试验检测抗体，效价上升者中若曾接种过疫苗，中和抗体效价需超过1：5000；③死后脑组织标本分离病毒阳性或印片荧光抗体染色阳性或脑组织内检到内基小体。

本病需与破伤风、病毒性脑膜脑炎、脊髓灰质炎等鉴别。破伤风的潜伏期短，有牙关紧闭及角弓反张而无恐水症状。脊髓灰质炎无恐水症状，肌痛较显著，瘫痪时其他症状大多消退。病毒性脑膜脑炎有严重神志改变及脑膜刺激征，脑脊液发现，免疫学试验及病毒分离等均有助于鉴别。

类狂犬病性癔症患者在被动物咬伤后不定时间内出现喉紧缩感，饮水困难且兴奋，但无怕风、流涎、发热和瘫痪，经暗示、说服、对症治疗后，常可迅速恢复。

接种狂犬病疫苗后，可出现发热、关节酸痛、肢体麻木、运动失调、各种瘫痪等，与本病瘫痪型不易鉴别，但在停止接种并采用肾上腺皮质激素后大多恢复。死亡病例需经免疫荧光试验或脑组织内基小体检查方能确诊。

【预后】

病死率几近100%，患者一般于3～6日内均死于呼吸或循环衰竭。

【治疗】

1. 单室严格隔离，专人护理，安静卧床休息，防止一切音、光、风的刺激。大静脉插管行高营养疗法，医护人员须戴口罩及手套、穿隔离衣。患者的分泌物、排泄物及其污染物，均须严格消毒。装好床栏，防止患者在痉挛发作中受伤。

2. 积极做好对症处理，防治各种并发症。

（1）神经系统：有恐水现象者应禁食禁饮，尽量减少各种刺激。痉挛发作可予苯妥英钠、地西泮等。脑水肿可予甘露醇及呋塞米等脱水剂，无效时可予侧脑室引流。

（2）垂体功能障碍：抗利尿激素过多者应限制水分摄入，尿崩症者予静脉补液，用血管加压素。

（3）呼吸系统：吸气困难者予气管切开，发绀、缺氧、肺萎陷不张者应给予吸氧、人工呼吸，并发肺炎者予物理疗法及抗菌药物。气胸者，施行肺复张术。注意防止吸入性肺炎。

（4）心血管系统：心律失常多数为室上性，与低氧血症有关者应给氧，与病毒性心肌炎有关者按心肌炎处理。低血压者予血管收缩剂及扩容补液。心力衰竭者应限制水分，应用地高辛等强心剂。动脉或静脉血栓形成者，可换静脉插管；如有上腔静脉阻塞现象，应拔除静脉插管。心搏骤停者施行复苏术。

（5）其他：贫血及胃肠出血者给予输血、补液。高热者用冷褥，体温过低者予热毯，血容量过低或过高者，应及时予以调整。

【预防】

鉴于本病缺乏有效的治疗手段，故应加强预防措施以控制疾病的蔓延。严格执行犬的管理，可使发病率明显降低。人一旦被咬伤，伤口处理、疫苗注射至关重要，严重咬伤者还需注射狂犬病血清，国内外均证明狂犬病血清的使用与否，会影响到预防的成败。

（一）管理传染源　对必须饲养的猎犬、警犬、实验用犬以及日益增多的宠物犬，应加强管理，需进行登记，并做好预防接种。目前认为，亚洲及非洲的宠物和其他犬类的预防注射率较低，中国在这方面还有大量工作要做。

发达国家的宠物犬管理较规范，已列入法制轨道，第一次预防注射应于3～6月龄，第二剂于1岁时注射，此后若干年可行加强注射。

（二）伤口处理　早期的伤口处理极为重要。含季胺的1%～4%氯化苯甲羟胺（benzalkonium chloride）虽有杀狂犬病病毒作用，但其作用不及肥皂水，所以人被咬伤后应及时以20%肥皂水充分地清洗伤口，然后不断冲洗和擦拭。伤口较深者尚需用导管伸入，以肥皂水作持续灌注清洗以求去除狗涎。使用免疫血清应先作皮试，皮试阴性后，可注入伤口底部，此甚为重要，尤其是严重咬伤者。四周伤口不宜缝合或包扎。

（三）预防接种　世界卫生组织（WHO）推荐使用的疫苗有：①人二倍体细胞疫苗（HDCV），注射后3个月的抗体效价达10IU/ml，该疫苗的免疫原性最强，但价格高昂。目前美国、加拿大，欧洲大多数国家在应用。②原代细胞培养疫苗，包括地鼠肾细胞疫苗、鸡胚细胞疫苗（PCECV）和鸭胚细胞疫苗等，国内采用地鼠肾细胞疫苗，2001年起规定用改进的精制地鼠肾细胞纯化疫苗。美国目前PCECV的应用也较广。③传代细胞系疫苗，含Vero细胞疫苗和BHK细胞疫苗。中国应用的主要品种是Vero细胞疫苗，采用法国巴斯德研究所提供的细胞系和病毒株生产的国产Vero细胞疫苗，达到2010年中国药典规定的标准，即每毫升细胞DNA残留量低于100pg。国内研究证明，Vero疫苗注射后14天，中和抗体滴度可达8.87IU/ml。

1. 暴露后接种　暴露后是否进行预防注射，取决于暴露的级则，Ⅰ级暴露：是指接触、喂养动物，或完整无损的皮肤被动物舔触；Ⅱ级：裸露皮肤被动物轻咬或轻微擦伤、抓伤，但无出血；Ⅲ级：一处或多处皮肤被咬伤、抓伤或黏膜被

唾液污染。动物舔触处的皮肤有破损。或暴露与蝙蝠相关。对于Ⅰ级暴露,无须采取预防措施,而Ⅱ级暴露者应立即接种疫苗,Ⅲ级暴露除立即接种疫苗外,还需接种狂犬病免疫球蛋白。

国内广泛存在"健康"带毒犬,除Ⅱ级和Ⅲ级暴露者应注射疫苗外,对Ⅰ级暴露中的被舔皮肤,应仔细鉴别皮肤是否确实无破损。

Vero细胞疫苗的用法为暴露后第0、3、7、14及28日共注射5剂,每次0.5ml,有主张第90日加强一次。注射部位以上臂三角肌为宜,不满2岁儿童可注射大腿外侧。国内不少地区使用地鼠肾疫苗,于暴露后第0、7、14日注射1ml,重度伤者或头、面、颈部咬伤者,则于第0、3、7、14及28日各注射一次,剂量同上。

狂犬病免疫球蛋白(rabies immune globulin,RIG)包括人RIG和马RIG两种,RIG可中和狂犬病病毒,应伤后立即用,我国生产的是马血清,每支10ml,含1000IU,成人剂量20ml,儿童40IU/kg,取其半量做伤口注射,另一半行肌内注射,但注射部位应远离疫苗注射点,以免影响疫苗效果。

2. 暴露前预防　适用于兽犬医、动物管理者、从事狂犬病病毒研究人员、经常接触可能带狂犬病病毒的蝙蝠、浣熊、臭鼬、猫、狗等的人员、从事与蝙蝠相关的管理与研究者和狂犬病病房的医护人员。免疫方案为第0、7、28日各注射1剂量疫苗,一年后加强一次,以后每隔1～3年加强一次。也可依据中和抗体水平决定是否加强,若滴度≥0.5IU/ml,可不加强,随访至<0.5IU/ml时再予注射。

参考文献

1. 吴慧. 1996-2009年中国狂犬病流行病学分析. 疾病监测,2011,26(6):427-430.

2. WHO. Rabies vaccines: WHO position paper. Weekly Epidemiological Record,2010,85(32):309-320.

3. SusanE,Ruppcht cE,Frshbein D,et al. Human Rabies prevention-United States,MMWR,2008,May 23,57(RR03):1-26.

4. Zhang X,Zhu Z,Wang C. Persistence of Rabies antibody 5 Years after postexposure prophylaxis with vero cell antirabies vaccine and antibody response to a Single booster close. Clinical and vaccine immunology,2011,18(9):1477-1479.

第二十三节　病毒性肝炎

张继明　邬祥惠

一、甲型病毒性肝炎

甲型病毒性肝炎(简称甲型肝炎)是一种由甲型肝炎病毒(*Hepatitis A virus*,HAV)引起的急性肠道传染病。甲型肝炎是一种古老的疾病,公元前8世纪就有类似甲型肝炎临床表现的病例记载,但长期以来,病因始终不明。及至1973年,Feinstone等用免疫电镜技术从实验感染的志愿者粪便中观察到HAV病毒颗粒。1979年,Provost和Hilleman在原代狨猴肝细胞和传代恒河猴胚肾细胞株(FRhk6)培养HAV获得成功。20世纪80年代,HAV灭活疫苗研制成功,并于90年代初应用于临床,是一个重要的标志。

甲型肝炎是一种经粪-口途径传播的疾病,发病以儿童和青少年为多见,临床特征为食欲减退、恶心、呕吐、疲乏、肝大及肝功能异常,部分病例有发热、黄疸,无症状感染者甚为常见。本病的病程呈自限性,无慢性化,引起急性重症肝炎者极少。随着灭活疫苗在全世界使用,甲型肝炎的流行已得到有效的控制。

【病原】

HAV是单股线状正链RNA病毒,属小RNA病毒科(*Picornaviridae*)中的肝病毒属(*Hepatovirus*)。

HAV的基因组长约7.5kb,5′端有长度约为729kb的5′端非翻译区(5′ nontranslated region,5′ NTR),是HAV基因组中最保守的区域。紧接5′ NTR的是HAV的翻译区,含一个开放读码框架,编码由2227个氨基酸组成的多聚蛋白。HAV的多聚蛋白在病毒和细胞蛋白酶作用下产生11种不同的多肽(图11-6-6),每种多肽在病毒的组装和RNA复制过程中均起重要的作用。

HAV侵犯的主要靶器官是肝脏,HAV与肝细胞表面的HAV受体结合后进入肝细胞。目前已经发现一种可介导HAV吸附和进入肝细胞的细胞表面受体,该受体被命名为HAVcr-1,是一种Ⅰ型黏蛋白样整合膜糖蛋白。HAV进入细胞后,脱去蛋白衣壳,进入细胞质,正链RNA在HAV复制酶的作用下合成负链RNA,以负链RNA为模板合成多条正链RNA。子代RNA一部分继续参与复制RNA的循环,另一部分与衣壳蛋白结合,包装组成完整病毒颗粒。

HAV有1种血清型,6种基因型。基因型Ⅰ、Ⅱ仅来源于人;基因Ⅲ来源于人或猿猴;基因型Ⅳ、Ⅴ、和Ⅵ仅来源于猿猴。目前世界上流行或散发的人源HAV毒株绝大多数为基因Ⅰ型(ⅠA和ⅠB),约占80%,少数为基因Ⅲ型(ⅢA和ⅢB),其他基因型极少。

HAV在水、土壤、毛蚶、牡蛎等中可存活数天至数月,这种稳定性对HAV通过食物和水传播十分有利。100℃5分钟、高压蒸汽、紫外线照射、甲醛、高锰酸钾等均能有效灭活HAV。

【流行病学】

(一) 传染源　甲型肝炎患者和隐性感染者是该病的主要传染源。甲型肝炎患者在黄疸出现前2～3周和黄疸出现8天可从粪便中检测出HAV。在临床症状出现后1周内,粪便排毒量急剧减少,至出现黄疸后2周,已很难从

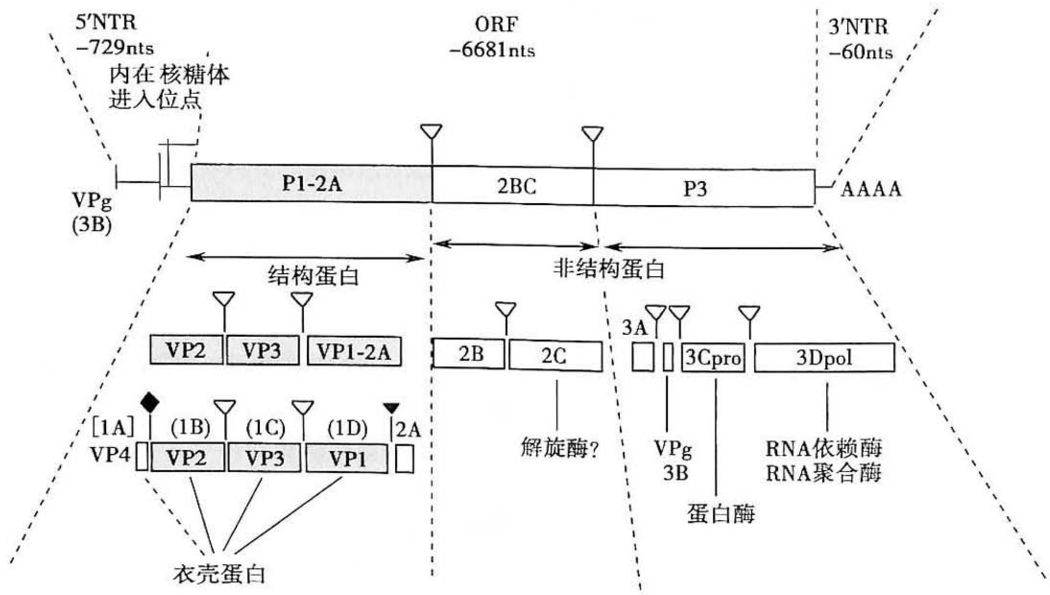


图 11-6-6　HAV 基因组结构及编码区

粪便中检出 HAV。慢性粪便排毒者极为少见。隐性感染者从粪便中排出病毒的时间可能持续较长。HAV 病毒血症一般持续时间较短，多在丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）达到峰值后消失。患者的血液偶尔成为感染源。另外，由于人猴可交叉感染，因此受 HAV 感染的猿猴也成为值得重视的传染源。

（二）传播途径　本病主要传播途径是粪-口途径。日常生活接触是散发性发病的主要传播方式，食入被 HAV 污染的水和食物是暴发性流行的最主要传播方式，如 1988 年上海甲肝大流行就是食用了被 HAV 污染的启东毛蚶所引起的。

（三）易感人群　人群对 HAV 普遍易感，但绝大多数为隐性或亚临床型感染。发达国家甲型肝炎的发病率较低，抗 HAV IgG 抗体阳性率仅为 15%～25%，而发展中国家及经济落后国家发病率相对较高，抗 HAV IgG 抗体阳性率可达 80%以上。随着年龄的增长，血清抗 HAV 抗体阳性率增加，易感性亦随之下降。由于抗 HAV IgG 可通过胎盘从母体传给胎儿，因此，6 个月以下的婴儿一般不发生 HAV 感染。甲型肝炎痊愈后可获终身免疫力。

（四）流行特征　甲型肝炎全球均可流行，但流行情况与社会、经济状况和卫生水平密切相关，多见于经济欠发达的国家。可分为高度、中度和低度地方性流行地区。亚洲大部、中东、非洲和中南美洲为高度地方性流行地区，约 90%的成人抗 HAV 抗体阳性，大部分儿童在 10 岁以前已感染过 HAV。随着社会、经济和卫生水平的发展，甲型肝炎的流行病学模式可发生变化，如亚洲的中国、印度、巴基斯坦、菲律宾等许多国家，正在向中度或低度地方性流行地区转变。

甲型肝炎的流行在温带地区具有季节性，高峰发病期主要在秋末冬初；在热带地区，流行的高峰期在雨季。我国多数地区甲型肝炎的流行以冬、春季为主，但近年来，有些地区发病的季节性已不太明显，每年除 3 月份略高于其他月份外，呈全年散发。甲型肝炎的流行形式一般为散发，水源和食物污染可造成暴发流行。

【发病机制与病理】

HAV 经口进入人体后，引起病毒血症。在潜伏期已有病毒血症出现，临床症状出现时病毒血症期已结束，而粪便排毒仍能持续 1～2 周。病毒侵犯的主要靶器官是肝脏，咽部或扁桃体可能是 HAV 肝外繁殖的部位。

HAV 引起肝细胞损伤的机制尚未明确。一般认为，HAV 不直接引起肝细胞病变，肝脏损害是机体针对 HAV 感染肝细胞的免疫病理反应所引起的。在 HAV 感染过程中，HAV 特异的 T 细胞的细胞毒性作用、细胞因子的直接抗病毒作用以及中和抗体的产生是 HAV 清除的机制。

最常见和最早期的肝细胞病变为气球样变，病变进一步发展，可出现肝细胞灶性坏死与再生。汇管区可见炎症细胞浸润，主要为大单核和淋巴细胞。肝血窦壁 Kupffer 细胞增生。肝脏病变在黄疸消退后 1～2 个月以后才恢复正常。重型肝炎时还可见大量肝细胞坏死，肝体积缩小，网状纤维支架塌陷，呈黄色肝萎缩，病愈后常发展为肝硬化。

【临床表现】

HAV 感染的潜伏期为 15～45 天，平均 30 天，感染后可表现为隐性感染、亚临床或临床感染，后者常表现为急性黄疸型肝炎，部分表现为急性淤胆型肝炎，偶可发展为重型肝炎。病程一般呈自限性，无慢性化。HAV 感染后病情的轻重主要与年龄有关，年龄越轻，症状相对较轻，年龄小

于1岁和5岁的HAV感染者，无症状的比例分别为99%和90%，15岁以上的HAV感染者，显性感染的比例增加至24%。中国的一次水源性甲型肝炎流行期间，8岁以上的儿童和成年人HAV者中，临床型占20%，亚临床型占45.7%，隐性感染占34.3%。

（一）急性黄疸型　病程可分为黄疸前期（前驱期）、黄疸期和恢复期，总病程为1～4个月，偶有超过6个月者，但不会超过1年。在前驱期，多以发热起病，随后出现全身乏力、食欲缺乏、厌油、恶心、呕吐，可伴有上腹部不适、腹痛、腹泻。尿色逐渐加深，至本期末呈浓茶状。部分病例以发热、上呼吸道症状等为主要表现。少数病例有关节酸痛、皮疹、荨麻疹。肝脏轻度肿大，伴触痛和叩击痛，血清转氨酶升高。此期一般持续3～7天。到黄疸期，自觉症状可有所好转，发热减退，但尿色继续加深，巩膜、皮肤出现黄染，约于2周内达到高峰。部分患者可有大便颜色变浅，皮肤瘙痒、心动过缓等。可见肝脏明显肿大，部分病例有轻度脾大，血清胆红素和ALT明显升高。此期一般持续2～6周。在恢复期，黄疸逐渐消退，症状减轻直至消失，肝、脾回缩，肝功能逐渐恢复正常。此期持续1～2个月。

（二）急性无黄疸型　症状类似急性黄疸型肝炎的黄疸前期，但多数无发热，以乏力和消化道症状为主，无黄疸。血清转氨酶ALT明显升高。

（三）亚临床型　此型较多见，症状较轻，仅有乏力、食欲减退等症状，无黄疸，可有肝大，血清转氨酶异常升高。

（四）隐性感染　多见于儿童，一般无症状和体征，血清转氨酶正常，有血清抗HAV IgM阳性，粪便可检测出HAV。

（五）急性重型　此型比例极低，但病死率高，多见于40岁以上者，随着年龄增加，病死率也相应增加，50岁以上急性重型肝炎患者，如不接受肝移植手术，则很难存活。

（六）急性淤胆型　为急性黄疸型肝炎的一种特殊形式，表现为肝内胆汁淤积，黄疸较深，持续时间较久，而消化道症状轻，肝实质损害不明显。通常在发病3周后黄疸达高峰，血清总胆红素一般在171μmol/L以上，约2/3的患者可达342μmol/L以上，结合胆红素的比例多数超过60%，而血清转氨酶仅为轻至中度升高。多数患者有皮肤瘙痒、粪便颜色变浅、肝脏肿大。黄疸持续时间一般为2～4个月，预后良好。

（七）甲型肝炎复发　少数患者有复发现象，一般在首次发病后4～15周复发，症状、体征、生化学异常均比首次发作轻，复发可不止一次，一般不会转为慢性。

【实验室检查】

（一）血、尿常规检查　外周血白细胞一般减少或在正常范围，可伴有轻度的淋巴细胞或单核细胞比例增高。病程早期尿中尿胆原增加，黄疸期尿胆红素及尿胆原均增加，淤胆型肝炎时尿胆红素强阳性而尿胆原可阴性。

（二）肝功能检查　以血清ALT、天冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）、总胆红素水平的检测最为常用。甲型肝炎患者的ALT平均峰值可达1952U/L，AST可达1442U/L，不少患者的血清ALT水平可超过10 000U/L。多数显性感染者伴有血清总胆红素水平的升高。

（三）血清学检查　血清抗HAV IgM是甲型肝炎早期诊断最可靠的血清学标志，在病程的早期即可出现，阳性率几乎100%，假阳性极少，效价可维持3～6个月，25%的患者可维持1年。最常用的检测方法为ELISA法和放射免疫法。HAV IgG出现稍晚，但可持续多年或终身，单份血清阳性表示受过HAV感染，但不能区分现症感染或既往感染。如恢复期与急性期相比滴度有4倍以上增高，可作为诊断甲型肝炎的依据。

（四）HAV及HAV抗原的检测　由于粪便中检出率较低，目前仅用于科研。

（五）HAV RNA检测　主要有巢式反转录聚合酶链反应和实时聚合酶链反应。主要用于研究粪便排毒、病毒血症、水源、食物及血制品的污染检测等。由于唾液中的HAV RNA含量与血清类似，故唾液可以代替血清标本用于HAV RNA的检测。

（六）组织培养或动物接种法　由于操作烦琐、耗时，目前仅用于科研。

【诊断与鉴别诊断】

（一）甲型肝炎诊断依据

1. 流行病学资料　起病前进食未煮熟海中贝壳产品，如毛蚶等；有与甲型肝炎患者密切接触史等，皆有助于甲型肝炎的诊断。

2. 临床表现　起病急，有畏寒、发热；恶心、呕吐等消化道症状；血清ALT显著升高；有黄疸、血清总胆红素升高；既往无肝炎病史等，均应首先考虑甲型肝炎的诊断。

3. 血清学诊断　如果血清中抗HAV IgM抗体阳性或恢复期血清HAV IgG抗体较急性期有4倍以上升高，或粪便中检测到HAV抗原、发现HAV颗粒或HAV RNA阳性，结合流行病学和临床资料，均可确诊为甲型肝炎。

（二）鉴别诊断　应与其他病毒引起的肝炎，如急性乙型肝炎、急性丙型肝炎、戊型肝炎等相鉴别。另应与其他原因引起的黄疸，如溶血性黄疸、肝外梗阻性黄疸相鉴别。鉴别时主要依靠血清学检查。

【并发症与后遗症】

甲型肝炎引起并发症较少见。部分病例可出现关节酸痛、皮疹、出血倾向和心律失常等。较少见的并发症，还有单纯红细胞再生障碍性贫血、血小板减少性紫癜、视神经炎、急性感染性多发性神经炎和溶血性贫血等。

【预后】

甲型肝炎预后良好，病死率低，常低于0.1%。50岁以上的患者，病死率为1.8%。慢性肝病者感染HAV后，发生急性肝衰竭的危险性升高。大多数甲型肝炎患者于3个月内恢复健康。甲型肝炎病后免疫一般认为可维持终生。孕妇罹患甲肝的预后也很好，这一点与戊肝截然不同。

【治疗】

甲型肝炎无特效药物治疗，以卧床休息和对症治疗为主。对于较重的急性黄疸型肝炎（严重恶心、呕吐，黄疸上升较快者），可用复方甘草酸苷80～100ml或甘草酸二铵150mg，静脉滴注，一日一次。同时补充足量维生素B、C、K等。对于急性淤胆型肝炎，上述治疗疗效差或无效时，可酌情应用小剂量糖皮质激素。也可辅以中药治疗。急性重型肝炎的治疗详见乙型肝炎。

【预防】

（一）控制传染源 应按消化道传染病隔离至病后3周。患者的粪便和排泄物应予以严格消毒。对生产经营食品的人员应定期检查。

（二）切断传播途径 重点搞好环境卫生，养成良好卫生习惯，加强水源保护，饮水消毒、食品卫生、食具消毒等措施。

（三）保护易感人群

1. 主动免疫 普遍接种疫苗是降低发病率乃至消灭本病的重要措施，已列入我国计划免疫。易感人群（幼儿、儿童和血清抗HAV IgG阴性者）和高危人群可接种甲型肝炎灭活疫苗或减毒活疫苗。

（1）减毒活疫苗：长春和浙江（或北京）分别采用减毒株（LA-1）及（H_2）生产疫苗。已在我国大规模使用。18月龄以内的婴幼儿，由于会受到母传抗体的干扰，不宜接种疫苗，宜用于18月龄以上者。免疫剂量为$10^{6.5}$ $TCID_{50}$/ml，上臂三角肌皮下注射，成人的接种剂量与儿童相同，一般无须加强。抗体滴度下降者，可在3年后加强免疫1次。接种后抗HAV阳转率为84.1%～100%；人体接种该疫苗后在粪便中偶可检测到甲型肝炎病毒；疫苗需在冷链条件下运输和保存。

（2）灭活疫苗：进口甲型肝炎灭活疫苗包括英国公司的贺福立适（HAVRIX，单价）和双福立适（甲乙肝联合疫苗）；美国公司的维抗特（VAQTA）；欧洲的巴维信（AVAXIM）；瑞士的爱巴苏（Epaxal，微脂粒剂型疫苗）等。国产甲型肝炎灭活疫苗有孩儿来福（甲肝单价）与倍儿来福（甲乙肝联合疫苗）以及维赛瑞安。甲型肝炎灭活疫苗接种后抗-HAV阳转率为100%，且抗体水平较高。根据数学模型推算，抗-HAV至少可持续20年。接种后不会在体内复制。其保存时间较长，且无须在冷链条件下运输和保存，但价格相对较贵。

2. 被动免疫及暴露者的免疫方法 在HAV暴露后两周内注射免疫球蛋白，保护率可达90%。常用量为0.02ml/kg，肌内注射。但其免疫期限较短，一般为3～5个月，且价格较贵。研究结果显示，在HAV暴露2周内注射免疫球蛋白或甲型肝炎疫苗后预防的有效率分别为96.7%和95.6%，因此，美国预防接种咨询委员会（Advisory Committee on Immunization Practices，ACIP）已经推荐在HAV暴露后2周内注射甲肝疫苗，以替代价格较贵的免疫球蛋白（适合于年龄在2～40岁之间、无慢性肝病的非免疫缺陷者）。

二、乙型病毒性肝炎

乙型病毒性肝炎（viral hepatitis type B）是由乙型肝炎病毒（*Hepatitis B Virus*，HBV）引起的、主要通过血液途径传播的肝脏疾病，简称乙型肝炎。由于受病毒因素（入侵HBV量的多少、HBV复制能力的高低、是否为免疫逃逸株等）、宿主因素（受染时的年龄、易感或拮抗基因多态性、对HBV免疫力等）、环境因素（酗酒、合并HCV或HIV感染等）影响，HBV感染后可出现不同的结局或临床类型。

随着分子生物学技术的发展，HBV的基因结构、编码的蛋白、HBV的复制过程等已基本明确，极大地推动了对HBV感染的流行病学、发病机制、诊断、治疗和预防等方面的研究，有望在不远的将来能治愈和控制HBV感染。

【病原】

（一）HBV的形态学 HBV是一种有包膜的双链DNA病毒，属于嗜肝病毒科。该科还包括在遗传学上相似的其他嗜肝病毒，它们可分别感染灵长类动物和猴子，土拨鼠（woodchucks）和地松鼠（ground squirrel），苍鹭（heron）和鸭子。

在高HBV载量患者的血清中，通过电镜观察可以发现3种与HBV相关的颗粒。完整的HBV颗粒（Dane particle）的直径为42nm，外层为HBV表面抗原（HBsAg）组成的包膜，内层是HBV核心抗原（HBcAg）构成的核衣壳，后者包裹HBV基因组和相关的聚合酶。血清中最多见的是直径17～25nm的小球形颗粒，其数量可达到10^{13}/ml，而稍少的直径约为20～22nm、长度不一的管状或丝状颗粒，数量约为10^{11}/ml。后两种亚病毒结构不含有HBV DNA，无感染性。

（二）HBV基因组 HBV的基因组是部分双链的DNA分子，长度约为3200bp（图11-6-7）。HBV负链包含4个开放的读码框架（ORFs），即Pre-S/S ORF、Pre-C/C ORF、Pol ORF和X ORF，分别编码包膜蛋白（HBsAg）、HBeAg及核心抗原（HBcAg）、HBV多聚酶（Pol）和X多肽

(HBx)。Pol ORF 最长，Pre-S/S ORF 完全与 Pol ORF 重叠，Pre-C/C ORF 和 X ORF 也部分与 Pol ORF 重叠。

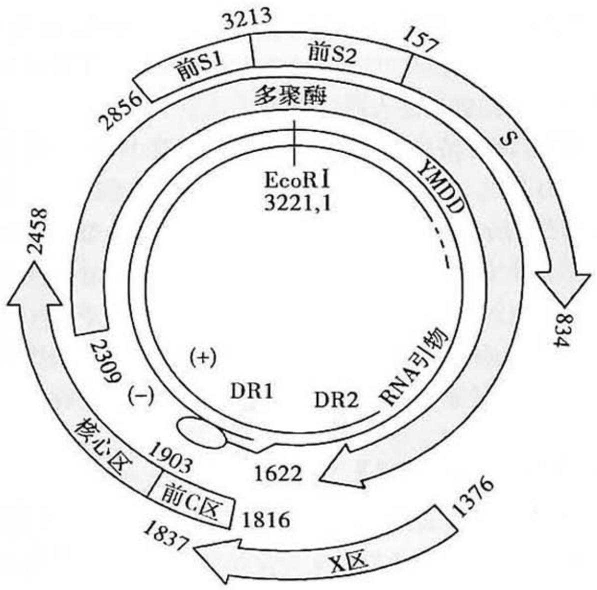


图 11-6-7　HBV 的基因组及读码框架

（三）HBV 的生活周期和复制　所有嗜肝病毒均具有高度的种和细胞特异性。感染发生的第一步是 HBV 与肝细胞附着并进入肝细胞质。随后 HBV 颗粒脱去外膜和核衣壳，HBV 基因组通过细胞核小孔转运至细胞核内，形成松弛环状 DNA(relaxed circular DNA，rcDNA)。在细胞核内，rcDNA 再转换为共价闭合环状 DNA(covalently closed circular DNA，ccc DNA)。cccDNA 半衰期较长，很难从体内彻底清除，是长期维持 HBV 慢性感染和容易复发的关键因素。

HBV 以 cccDNA 为模板转录基因组和亚基因组 HBV mRNA，包括 3.5kb、2.4kb、2.1kb 和 0.7kb mRNA。2.4kb mRNA 主要编码 HBV 的外膜大蛋白；2.1kb mRNA 编码 HBV 外膜的中、主蛋白，是 HBsAg 的主要成分，HBV 基因组可以整合到肝细胞基因组中，也可以编码表面抗原；0.7kb mRNA 编码 HBx 蛋白；3.5kb mRNA 编码核心蛋白和多聚酶蛋白。3.5kb mRNA 由于含有 HBV DNA 的全部遗传信息，还是反转录的模板，因而被称为 HBV 前基因组 RNA，并与聚合酶一起被核衣壳包裹，形成核心颗粒，移至细胞质内。在核心颗粒内，HBV 前基因组 RNA 反转录为 HBV 的负链，再以负链为模板合成正链，双链环化。经外膜蛋白包装后，分泌至细胞外，产生子代病毒(见图 11-6-8)。

（四）准种、病毒基因型和常见的变异　HBV 基因的突变可产生遗传学上高度相关、基因序列有微小差别(＜2%～5%)的异质性(heterogeneity)HBV 病毒群，即准种(quasispecies)。根据 HBV 全基因序列差异≥8%或 S 区基因序列差异≥4%，目前 HBV 分为 A～J 10 个基因型。

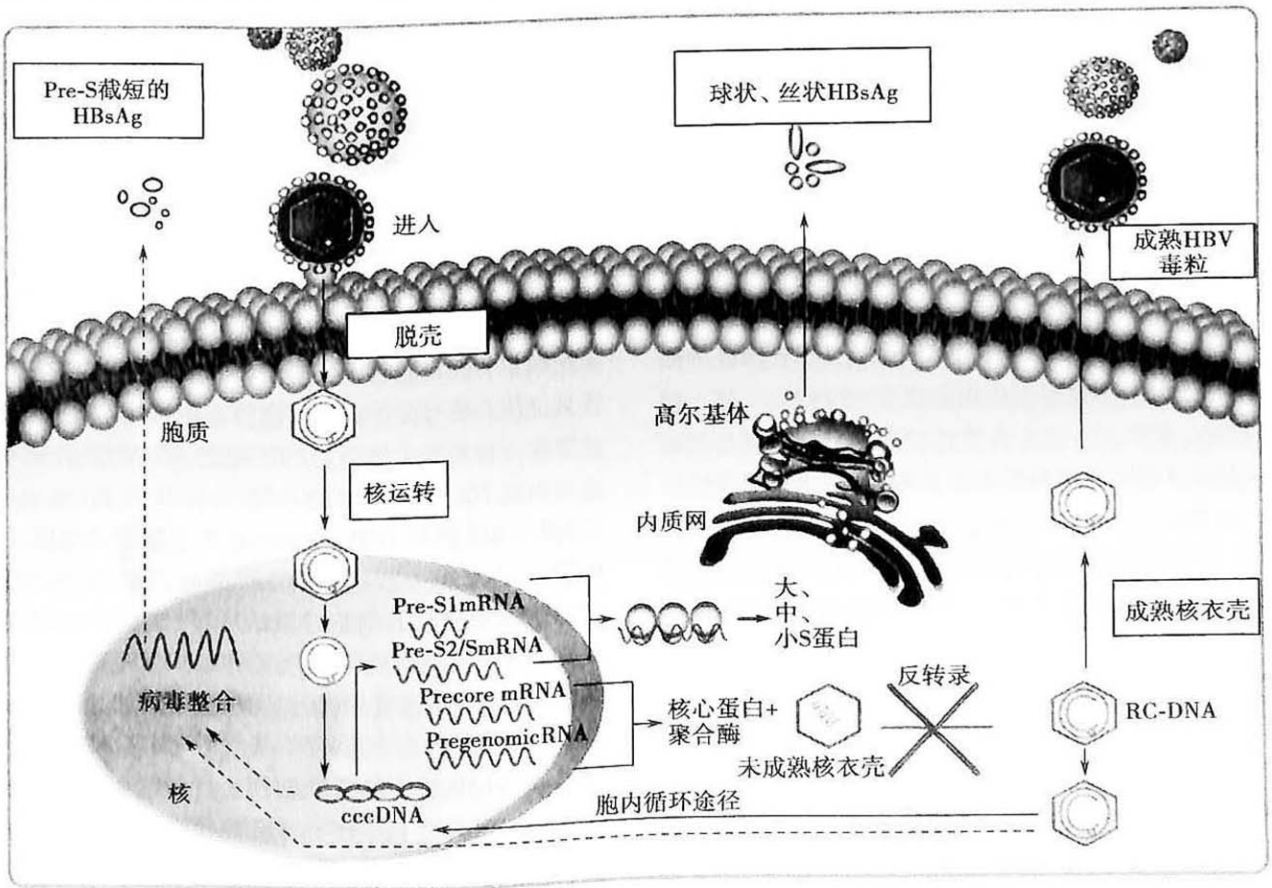


图 11-6-8　HBV 的复制过程

各基因型又可分为不同基因亚型。A基因型慢性乙型肝炎患者对干扰素治疗的应答率高于D基因型，B基因型高于C基因型；A和D基因型又高于B和C基因型。HBV基因型一般不影响核苷(酸)类似物的疗效。常见的变异包括：①BCP、前C区变异：前C区和基本核心启动子(BCP)的变异可产生HBeAg阴性变异株。前C区最常见的变异为G1896A点突变，形成终止密码子(TAG)，不表达HBeAg。BCP区最常见的变异是A1762T/G1764A联合点突变，选择性地抑制前C mRNA的转录，可导致HBeAg的产量减少70%。②包膜基因的变异：在疫苗诱导的抗体所产生的压力下，可出现HBsAg的126、129、145位氨基酸发生变异，引起免疫逃避。S基因变异还是引起隐匿性HBV感染(occult HBV infection)的原因之一，表现为血清HBsAg阴性，但仍可有HBV低水平复制(血清HBV DNA常<10^4拷贝/ml)。③HBV RT区耐药相关的变异：最具临床意义的变异是在核苷(酸)类似物长期治疗过程中出现的耐药相关性变异。这种变异株是在核苷(酸)类似物作用下被选择出来的，并可逐渐成为优势株，导致耐药性的产生。如拉米夫定(lamivudine, Lam)耐药相关性变异为rtM204I/V/S变异，可伴有或不伴rtL180M变异或rtV173L等增强HBV复制功能的补偿变异；阿德福韦(adefovir, ADV)耐药相关性变异为rtN236T变异或rtA181T/V/S变异，或两者的联合变异。导致对恩替卡韦(entecavir, ETV)耐药的变异是在rtM204I/V+rtL180M变异基础上出现rtA184、rtS202或rtM250变异中的一种。

(五) HBV的抵抗力　HBV对外界环境抵抗力很强。30～32℃可存活至少6个月，-20℃可存活15年。HBV能耐受60℃1小时、乙醚6小时。100℃煮沸2分钟可使HBV灭活。HBV对0.5%过氧乙酸、3%漂白粉液、5%次氯酸钠和环氧乙烷等消毒剂敏感。

11

【流行病学】

HBV感染呈世界性流行，但不同地区HBV感染的流行强度差异很大。据世界卫生组织报道，全球约20亿人曾感染过HBV，其中3.5亿人为慢性HBV感染者，每年约有100万人死于HBV感染所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝细胞癌(HCC)。

2006年全国乙型肝炎流行病学调查表明，我国1～59岁一般人群HBsAg携带率为7.18%，5岁以下儿童的HBsAg携带率仅为0.96%。据此推算，我国现有的慢性HBV感染者约9300万人，其中慢性乙型肝炎患者约2000万例。

(一) 传染源　主要是HBV携带者和乙型肝炎患者。由于HBV慢性携带者人数众多，多无症状，活动范围大，因而是乙型肝炎最重要的传染源。

(二) 传播途径　HBV主要经血和血制品、母婴、破损的皮肤和黏膜及性接触传播。日常工作或生活接触，如同一办公室工作、握手、拥抱、同住一宿舍、同一餐厅用餐和共用厕所等无血液暴露的接触，一般不会传染HBV。经吸血昆虫(蚊、臭虫等)传播未被证实。

(三) 人群易感性　人群对HBV普遍易感。新生儿、HBsAg阳性者的家庭成员、经常接触乙型肝炎患者的医务人员等是重点的易感人群。

(四) 流行特征　我国长江以南人群HBsAg携带率高于长江以北，农村高于城市，南部沿海地区高于西部边疆。男性的HBsAg携带率、HBV感染率和乙型肝炎的发病率均高于女性。在HBsAg携带者中，HBeAg阳性率平均为31.94%。1～14岁组维持在较高水平，平均为53.32%，15岁以后随年龄增长而下降，40～59岁组下降到12.3%。HBV感染无明显季节性，多呈散发性发病。

【发病机制与病理】

(一) 乙型肝炎的发病机制　人体受到HBV感染后，可出现不同结局，其机制尚未完全清楚，主要是由病毒和宿主之间的相互作用所决定。由于HBV不会直接引起肝细胞损害，故目前认为乙型肝炎的发病主要与宿主的免疫应答有关。

1. 宿主的天然免疫系统在HBV感染的起始阶段承担非特异性免疫应答功能。HBV感染后与肝细胞表面的病原识别受体例如toll样受体(TLRs)等结合，调控和诱导细胞进入抗病毒状态，进而分泌Ⅰ型干扰素(α/β)等细胞因子。Ⅰ型干扰素可激活2,5-寡腺苷酸合成酶(2,5-oligoadenylate synthetase, 2,5-OAS)、核酸内切酶和蛋白激酶系统，发挥直接抗病毒作用。同时，Ⅰ型干扰素的产生还调控肝细胞膜上的MHCⅠ类分子上调表达以及刺激抗原提呈细胞，如树突状细胞和Kupffer细胞(位于肝内的巨噬细胞)，产生白细胞介素(IL-8, IL-12, IL-18)和其他细胞因子。其中IL-12和IL-18可进一步诱导自然杀伤(NK)细胞和自然杀伤T(NKT)细胞。NK细胞可被受染肝细胞表面的主要组织相容性复合物Ⅰ类分子(MHCⅠ类分子)激活，或是被其他压力诱导分子识别而激活。在急性乙型肝炎潜伏期的早期可检测到大量循环NK细胞，HBV DNA水平下降后可出现NK细胞数量的下降。NK T细胞(nature killer T cells)也可能在HBV感染的控制中起重要作用。NK T细胞在肝组织内较为丰富，约占肝内浸润淋巴细胞的20%～30%，NK T细胞被激活后可产生IFN-γ，IFN-γ的释放对进一步激活适应性免疫系统有着重要意义。然而，在慢性乙型肝炎患者中，天然免疫应答功能受抑制，干扰素激活肝细胞的作用出现异常，表现为2,5-OAS水平仅略有增高，在HBV感染的肝细胞膜上，MHCⅠ类分子表达量亦较少，而MHCⅠ类分子对于特异性免疫应答中细胞毒性T细胞识别和清除HBV肝细胞至关重要。因此，天然免疫系统功能受损或者受到抑制与HBV持续感染存在密切关系。

2. 宿主的适应性免疫系统，包括B细胞和T细胞，只有在天然免疫系统识别HBV后才会被激活，而最终发挥特异性免疫应答的适应性免疫系统被激活的幅度和强度决定了HBV感染的结局是急性感染还是慢性持续感染。

HBV感染引起的肝细胞损伤主要是免疫介导的。宿主对HBV的免疫攻击主要由表达HBV蛋白小表位的肝细胞所介导，尤其是肝细胞表面表达的HBcAg表位。$CD8^+$ T细胞被HLA Ⅰ类分子限制性识别，以及识别经过细胞内处理并由Ⅰ类分子表达在细胞表面的HBV肽片段。这一双识别过程导致$CD8^+$细胞毒T淋巴细胞活化并对表达多肽抗原的肝脏细胞发挥杀伤作用。在急性自限性HBV感染中，$CD8^+$ T细胞和$CD4^+$ T细胞对HBV蛋白的应答很强，往往为多克隆和多特异性的；而在慢性HBV感染中，其应答较弱且局限。特异性$CD8^+$ T细胞清除HBV感染肝细胞的机制有两种，一是溶细胞机制，HBV特异性的$CD8^+$ T细胞可识别HBV感染的肝细胞，直接引起肝细胞的损伤，临床上出现血清转氨酶的升高，出现临床症状。但是，当肝脏组织中有大量细胞感染时，就不可能单纯通过杀伤它们来控制感染，否则病毒完全清除后，器官功能也难以恢复。第二种为非溶细胞机制，通过细胞因子的介导，引起肝细胞内HBV DNA的降解使HBV的复制得到控制，并逐渐被清除，主要是依靠释放抗病毒细胞因子（尤其是IFN-γ，TNF-α），大量清除感染细胞中病毒而不导致细胞病变。

特异性$CD8^+$ T细胞功能受到特异性$CD4^+$ T细胞的调控。在急性乙型肝炎患者中，可以检测到针对HBcAg多个表位的HLA Ⅱ类分子限制的$CD4^+$辅助T细胞反应。其中Th1细胞可分泌IFN-γ和IL-2等细胞因子，可促进细胞介导的免疫应答，包括巨噬细胞的激活和$CD8^+$ T细胞介导的细胞毒反应，发挥溶细胞性抗HBV作用或者非溶细胞性抗HBV作用；Th2细胞则可分泌IL-4、5和6，有助于B细胞产生抗HBV抗体。

因此目前的观点是非溶细胞和溶细胞机制对于成功控制HBV并最终将其清除均是必不可少的。在慢性HBV感染者，很难检测到外周血的CTL反应。而在自发性缓解或经干扰素治疗后缓解的慢性HBV感染患者，其外周血的CTL反应的特异性及强度与急性HBV感染者类似。若是肝组织内HBV特异的CTL可引起持续的肝细胞损伤，但又不足以清除HBV，则可导致HBV慢性持续性感染和慢性活动性肝炎，长期反复发作可致肝硬化的发生。

3. HBV在感染肝脏细胞后发挥独特的调控作用，抑制宿主的天然免疫和适应性免疫功能。HBeAg阳性母亲所生的婴儿很容易受到HBV感染，并且90%成为慢性HBV携带者。其机制与HBeAg可引起T细胞的耐受有关，可使T细胞针对HBV感染细胞毒反应降低，肝细胞炎症减轻，HBV不易被清除。当这种免疫耐受消失时，如在HBeAg血清转换过程中，肝组织的损害和炎症会增加，有时甚至引起病情急性加重。提示这种免疫耐受性在形成慢性HBV携带状态的过程中起重要作用。此外，HBV除向血清中分泌可溶性的HBeAg之外，还产生大量过剩的HBsAg，过剩的HBsAg可从完整的病毒颗粒周围吸引走抗-HBs，减少了病毒颗粒被抗-HBs中和的机会，从而有利于HBV的生存。

此外，HBV在复制过程中有一个反转录过程，该过程增加了病毒变异率，形成了异质性的病毒群。其中的有些准种可能不再被Th、CTL和抗体识别，同时还影响CTL应答的诱导，这些均不利于病毒清除，易形成慢性持续性的感染。

同时，在HBV感染过程中，HBV的基因组可与宿主的基因发生整合，成为肝细胞基因组的一部分，整合后的病毒基因仍可进行转录和翻译。HBV基因组易与宿主基因整合的部位是HBV核心区基因的启动子区，整合后此转录单位的完整性受到破坏，不能表达HBcAg和HBeAg，但S区基因读码框架仍保持完整，可继续表达HBsAg。由于HBcAg和HBeAg是公认的细胞毒T细胞作用的靶位，HBcAg和HBeAg的缺失使含有HBV基因组的肝细胞能够逃避机体免疫的清除，形成慢性持续性感染。这种感染形式可对抗抗病毒药物的作用，并且与肝癌的发生也有一定的关系。

（二）病理改变

1. 急性乙型肝炎　为全小叶病变，主要表现为肝细胞肿胀、水样变性及气球样变、嗜酸性变，嗜酸性小体形成、肝小叶内有散在的点状及灶状坏死，同时有肝细胞再生、肝窦Kupffer细胞增生。肝窦内、肝实质有炎性细胞浸润，主要为淋巴细胞，其次为单核细胞和浆细胞浸润。汇管区呈轻度至中度炎症。有黄疸者，可见小叶内有胆汁淤积，毛细胆管内有胆栓。在淤胆型肝炎患者，小胆管有明显淤胆及胆栓形成，肝细胞变性及坏死轻，肝细胞内有胆色素沉着；汇管区可见炎性细胞浸润和小胆管增生。

2. 慢性乙型肝炎　根据病变轻重不同，可分：①轻度慢性肝炎（$G_{1\sim2}$，$S_{0\sim2}$）：病理特点有肝细胞变性、嗜酸性小体形成、点状及灶状坏死、汇管区有轻度炎性细胞浸润，可见轻度碎屑样坏死，小叶结构完整；②中度慢性肝炎（G_3，$S_{1\sim3}$）：病理特点为汇管区及肝小叶边缘炎症明显，肝小叶边缘出现明显的碎屑样坏死，肝小叶界板破坏可达50%以上。小叶内炎症较重，可见融合坏死或伴少数桥接坏死、纤维间隔形成，但大部分小叶结构仍保持完整；③重度慢性肝炎（G_4，$S_{1\sim4}$）：汇管区炎症及纤维组织增生严重，并伴重度碎屑样坏死，多数小叶有范围广泛的桥接坏死，小叶结构紊乱，有较多的纤维间隔形成或已形成早期肝硬化。我国采用Scheuer制定的国际通用的肝脏炎症纤维化评估方案或与Scheuer标准相对应的2000年全国病毒性肝炎防治方案中的炎症与纤维分级分期标准。慢性乙型肝炎肝组织炎症的分级和纤维化程度的分期见表11-6-13。

11

表 11-6-13　慢性肝炎组织学分级分期标准

炎症活动度(G)			纤维化程度(S)	
分级	汇管区及周围	小叶内	分期	纤维化程度
0	无炎症	无炎症	0	无
1	汇管区炎症	变性及少数坏死灶	1	汇管区扩大、纤维化
2	轻度 PN	变性，点状、灶状坏死，嗜酸性小体形成	2	汇管区周围纤维化，纤维间隔形成，小叶结构完整
3	中度 PN	变性、坏死较重，可见 BN	3	纤维间隔形成，小叶结构紊乱，无肝硬化
4	重度 PN	BN 范围广，累及多个小叶，小叶结构失常(多小叶坏死)	4	早期肝硬化或肯定的肝硬化

注：PN：碎屑样坏死；BN：桥接坏死

3. 肝衰竭　根据病理组织学特征和病情发展速度，肝衰竭被分为四类：急性肝衰竭(acute liver failure，ALF)、亚急性肝衰竭(subacute liver failure，SALF)、慢加急性(亚急性)肝衰竭(acute-on-chronic liver failure，ACLF)和慢性肝衰竭(chronic liver failure，CLF)。病理组织学特征分述如下：

(1) 急性肝衰竭：肝细胞呈一次性坏死，坏死面积≥肝实质的 2/3；或亚大块坏死，或桥接坏死，伴存活肝细胞严重变性，肝窦网状支架不塌陷或非完全性塌陷。

(2) 亚急性肝衰竭：肝组织呈新旧不等的亚大块坏死或桥接坏死；较陈旧的坏死区网状纤维塌陷，或有胶原纤维沉积；残留肝细胞有程度不等的再生，并可见细、小胆管增生和胆汁淤积。

(3) 慢加急性(亚急性)肝衰竭：在慢性肝病病理损害的基础上，发生新的程度不等的肝细胞坏死性病变。

(4) 慢性肝衰竭：主要为弥漫性肝脏纤维化以及异常结节形成，可伴有分布不均的肝细胞坏死。

11

【临床表现】

HBV 感染的潜伏期为 30～160 天，平均为 60～90 天，临床类型呈多样化，可表现为急性肝炎、慢性肝炎、肝衰竭、淤胆型肝炎或 HBV 慢性携带等。95%的成人 HBV 感染可以最终痊愈，伴有血清 HBsAg 消失和抗-HBs 的出现。大约 30%的成人急性 HBV 感染者表现为黄疸型肝炎，其中 0.1%～0.5%表现为暴发性肝炎。

(一) HBV 感染的自然史　感染时的年龄是影响慢性化的最主要因素。在围生(产)期和婴幼儿时期感染 HBV 者中，分别有 90%和 25%～30%将发展成慢性感染，而 5 岁以后感染者仅有 5%～10%发展为慢性感染。婴幼儿期 HBV 感染的自然史一般可人为地划分为 4 个期，即免疫耐受期、免疫清除期、非活动性携带或低(非)复制期和再活动期。各期的特点见表 11-6-14。

并不是所有感染 HBV 者都经过以上四个期。新生儿时期感染 HBV，仅少数(约 5%)可自发清除 HBV，而多数有较长的免疫耐受期，然后进入免疫清除期。但青少年和成年时期感染 HBV，多无免疫耐受期，而直接进入免疫清除期，他们中的大部分可自发清除 HBV(约 90%～95%)，少数(约 5%～10%)发展为 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎。

自发性 HBeAg 血清学转换主要出现在免疫清除期，年发生率约为 2%～15%，其中年龄小于 40 岁、ALT 升高以及感染 HBV 基因 A 型和 B 型者发生率较高。HBeAg 血清学转换后每年大约有 0.5%～1.0%发生 HBsAg 清除。

慢性 HBV 感染者的肝硬化发生率与感染状态有关。免疫耐受期患者只有很轻或没有肝纤维化进展，而免疫清除期是肝硬化的高发时期。肝硬化的累积发生率与持续高病毒载量呈正相关，HBV DNA 是独立于 HBeAg 和 ALT 以外能够独立预测肝硬化发生的危险因素。发生肝硬化的高危因素还包括嗜酒、合并 HCV、HDV 或 HIV 感染等。

非肝硬化的患者较少发生 HCC。肝硬化患者中其年发生率为 3%～6%。HBeAg 阳性和(或) HBV DNA＞2000IU/ml(相当于 10^4 拷贝/ml)是肝硬化和 HCC 发生的显著危险因素。大样本研究显示，年龄大、男性、ALT 水平高也是肝硬化和 HCC 发生的危险因素。HCC 家族史也是相关因素，但在同样的遗传背景下，HBV 病毒载量更为重要。

(二) HBV 感染的临床类型

1. 急性乙型肝炎　根据临床有无黄疸，可分为急性黄疸型和急性无黄疸型。

(1) 急性黄疸型肝炎：在黄疸前期，患者可表现为发热，一般持续 3～7 天，伴全身高度乏力、不适、食欲缺乏、恶心、呕吐、上腹部饱胀，易被误诊为“感冒”。黄疸前期一般延续数日至 2 周。随后进入黄疸期，患者逐渐出现尿色加深，呈浓茶样，巩膜及皮肤发黄。部分患者出现大便颜色变浅，淤胆明显者可有大便颜色变浅及皮肤瘙痒。黄疸出现后，发热常已消退，食欲缺乏、恶心、呕吐等消化道症状逐渐减轻。肝脏轻度肿大，部分患者有脾脏轻度肿大。黄疸期约持续 2～6 周。进入恢复期后，黄疸逐渐消退，症状消失。肝脏、脾脏缩小。整个病程约 2～4 个月。

表 11-6-14 HBV 感染不同临床时期的特征

	免疫耐受	HBeAg阳性CHB（免疫清除）	非活动携带（免疫控制）	HBeAg阴性CHB（免疫逃逸）
HBeAg	阳性（2000~5000 PEIU/ml）	阳性（100~1000 PEIU/ml）	阴性	阴性
Anti-HBe				
HBsAg（log IU/ml）	4.5~5	4.0~4.5	2.9~3.0	3.3~3.9
Anti-HBS				
HBV DNA（IU/ml）	>20 000	>20 000	<2000	>2000
病毒差异性（PC/CORF）				
血清ALT水平（U/L）	持续正常	上升（1~2X）和波动	正常	上升和波动
肝组织学	正常或轻微肝炎	中到重度肝炎	正常到轻微肝炎，可能有肝硬化	中到重度肝炎，可能有肝硬化
肝内HBV复制中间体	rcDNA/cccDNA（100~1000）>1cccDNA/cell	rcDNA/cccDNA（10~1000）1cccDNA/cell（0.1~10/cell）	rcDNA/cccDNA（10~100）0.1cccDNA/cell（0.001~1/cell）	rcDNA/cccDNA（100~1000）1cccDNA/cell（0.1~10/cell）

（2）急性无黄疸型肝炎：临床表现与急性黄疸型肝炎相似。但不出现黄疸，症状较轻。急性乙型肝炎多表现为急性无黄疸型，不易被早期诊断，病情迁延可以发展为慢性乙型肝炎。

2. 慢性乙型肝炎　临床症状呈多样性，轻者可无症状或症状轻，重者可出现食欲缺乏、恶心、呕吐、腹胀、全身乏力和黄疸等。慢性乙型肝炎长期或反复发作，可引起肝脏和脾脏肿大、肝病面容、肝掌和蜘蛛痣，部分患者出现出血倾向、内分泌紊乱等。实验室检查显示 ALT、AST、球蛋白及胆红素反复或持续升高，A/G 比例倒置，凝血酶原时间延长，外周血白细胞和血小板减少等。少数慢性乙型肝炎患者还可出现多种肝外表现，如肾小球肾炎、溶血性贫血、再生障碍性贫血、多发性神经炎等。根据 HBeAg 是否阳性，慢性乙型肝炎可分为以下两种类型：

（1）HBeAg 阳性慢性乙型肝炎：血清 HBsAg、HBeAg 阳性、抗-HBe 阴性，HBV DNA 阳性，ALT 持续或反复升高，或肝组织学检查有肝脏病理改变。

（2）HBeAg 阴性慢性乙型肝炎：血清 HBsAg 阳性，HBeAg 持续阴性，抗-HBe 阳性或阴性，HBV DNA 阳性，ALT 持续或反复异常，或肝组织学检查有肝脏病理改变。

根据生物化学试验及其他临床和辅助检查结果，上述两型慢性乙型肝炎也可进一步分为轻度、中度和重度。

3. 乙型肝炎肝硬化　乙型肝炎肝硬化是慢性乙型肝炎发展的结果，其病理学定义为弥漫性纤维化伴有假小叶形成。

（1）代偿期肝硬化：一般属 Child-Pugh A 级。影像学、生化学或血液学检查有肝细胞合成功能障碍或门静脉高压症（如脾功能亢进及食管胃底静脉曲张）证据，或组织学符合肝硬化诊断，但无食管胃底静脉曲张破裂出血、腹水或肝性脑病等严重并发症。

（2）失代偿期肝硬化：一般属 Child-Pugh B、C 级。患者已发生食管胃底静脉曲张破裂出血、肝性脑病、腹水等严重并发症。

亦可将代偿期和失代偿期肝硬化再分为活动期或静止期。

4. 携带者　根据 HBV DNA 水平和 ALT 水平，又可将携带者分为以下两种类型：

（1）慢性 HBV 携带者：多为处于免疫耐受期的 HBsAg、HBeAg 和 HBV DNA 阳性者，1 年内连续随访 3 次以上均显示血清 ALT 和 AST 在正常范围，肝组织学检查无明显异常。

（2）非活动性 HBsAg 携带者：血清 HBsAg 阳性、

HBeAg 阴性、抗-HBe 阳性或阴性，HBV DNA 低于最低检测限，1 年内连续随访 3 次以上，ALT 均在正常范围。肝组织学检查显示：Knodell 肝炎活动指数（HAI）<4 或根据其他的半定量计分系统判定病变轻微。

5. 隐匿性慢性乙型肝炎　血清 HBsAg 阴性，但血清和（或）肝组织中 HBV DNA 阳性，并有慢性乙型肝炎的临床表现。除 HBV DNA 阳性外，患者可有血清抗-HBs、抗-HBe 和（或）抗-HBc 阳性，但约 20%隐匿性慢性乙型肝炎患者的血清学标志均为阴性。诊断需排除其他病毒及非病毒因素引起的肝损伤。

6. 肝衰竭　临床上表现为迅速加深的黄疸、凝血酶原活动度明显降低（<40%）和程度不等的肝性脑病。按其发病经过不同，可以分为急性、亚急性和慢性肝衰竭。

（1）急性肝衰竭（acute hepatic failure）：又称"暴发性肝炎（fulminant hepatitis）"或"急性重型肝炎"，急性起病，病情进展迅速，2 周内出现Ⅱ度及以上肝性脑病（按Ⅳ度分类法划分）并有以下表现者，可诊断为急性肝衰竭：①极度乏力，并有明显厌食、腹胀、恶心、呕吐等严重消化道症状；②短期内黄疸进行性加深；③出血倾向明显，PTA≤40%，且排除其他原因；④肝脏进行性缩小。在后期，患者常并发脑水肿、电解质紊乱、细菌或（及）真菌感染，消化道出血、肝肾综合征或急性肾衰竭。该病预后甚差，病程一般不超过 3 周。

（2）亚急性肝衰竭：又称亚急性重型肝炎，亚急性肝坏死，起病较急，15 日～26 周出现以下表现者：①极度乏力，有明显的消化道症状；②黄疸迅速加深，血清总胆红素大于正常值上限 10 倍或每日上升≥17.1μmol/L；③凝血酶原时间明显延长，PTA≤40%并排除其他原因者。

（3）慢加急性（亚急性）肝衰竭：又称慢性重型肝炎。在慢性肝病基础上，短期内发生急性肝功能失代偿的主要临床表现。

（4）慢性肝衰竭：在肝硬化基础上，肝功能进行性减退和失代偿。诊断要点为：①有腹水或其他门脉高压表现；②可有肝性脑病；③血清总胆红素升高，白蛋白明显降低；④有凝血功能障碍，PTA≤40%。

7. 淤胆型肝炎　临床以急性淤胆型肝炎多见。急性淤胆型肝炎起病类似急性黄疸型肝炎，但乏力和消化道症状较轻，主要表现为肝内胆汁淤积，大便色浅、皮肤明显瘙痒、黄疸较重、尿色呈深茶色。尿胆红素强阳性，但尿胆原和尿胆素减少或消失。血清总胆红素明显升高，以结合胆红素升高为主，血清碱性磷酸酶（ALP）、γ 谷氨酰胺转肽酶（γGT）明显升高。血清胆固醇升高，但凝血酶原活动度（PTA）正常。B 超显示肝内、外胆管不扩张，无胆囊肿大，病程常在 3 周以上。

【辅助检查】

（一）常规检查　外周血白细胞总数正常或偏低，淋巴细胞增多，可出现异型淋巴细胞，但在 10%以下。少数患者，如较重的慢性乙型肝炎、合并肝硬化者、重型肝炎患者可出现血小板减少及白细胞减少。有黄疸者，可出现尿胆红素阳性，尿胆原和尿胆素增多。合并乙型肝炎相关性肾炎者，可出现蛋白尿、血尿。淤胆型肝炎时，尿胆红素强阳性，但尿胆原和尿胆素减少或消失。

（二）生化学检查

1. 血清 ALT 和 AST　血清 ALT 和 AST 水平一般可反映肝细胞损伤程度，最为常用。

2. 血清胆红素　通常血清胆红素水平与肝细胞坏死程度有关，但需与肝内和肝外胆汁淤积所引起的胆红素升高鉴别。肝衰竭患者血清胆红素可呈进行性升高，每天上升≥1 倍正常值上限（ULN），可≥10×ULN；也可出现胆红素与 ALT 和 AST 分离现象。

3. 血清白蛋白　反映肝脏合成功能，慢性乙型肝炎、肝硬化和肝衰竭患者可有血清白蛋白下降。

4. 凝血酶原时间（PT）及 PTA　PT 是反映肝脏凝血因子合成功能的重要指标，PTA 是 PT 测定值的常用表示方法，对判断疾病进展及预后有较大价值，近期内 PTA 进行性降至 40%以下为肝衰竭的重要诊断标准之一，<20%者提示预后不良。亦有采用国际标准化比值（INR）来表示此项指标者，INR 值升高与 PTA 值下降意义相同。

5. 胆碱酯酶　可反映肝脏合成功能，对了解病情轻重和监测肝病发展有参考价值。

6. 甲胎蛋白（alpha-fetoprotein，AFP）　AFP 明显升高主要见于 HCC，但也可提示大量肝细胞坏死后的肝细胞再生，故应注意 AFP 升高的幅度、动态变化及其与 ALT、AST 的消长关系，并结合患者的临床表现和肝脏超声显像等影像学检查结果进行综合分析。

（三）HBV 血清学检测　HBV 血清学标志包括 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc 和抗-HBc-IgM。HBsAg 阳性表示 HBV 感染；抗-HBs 为保护性抗体，其阳性表示对 HBV 有免疫力，见于乙型肝炎康复及接种乙型肝炎疫苗者；HBsAg 转阴且抗-HBs 转阳，称为 HBsAg 血清学转换；HBeAg 转阴且抗-HBe 转阳，称为 HBeAg 血清学转换；抗-HBc-IgM 阳性提示 HBV 复制，多见于乙型肝炎急性期，但亦可见于慢性乙型肝炎急性发作；抗-HBc 总抗体主要是抗-HBc-IgG，只要感染过 HBV，无论病毒是否被清除，此抗体多为阳性。

为了解有无 HBV 与 HDV 同时或重叠感染，可测定 HDVAg、抗-HDV、抗-HDV IgM 和 HDV RNA。

（四）HBV DNA、基因型和变异检测

1. HBV DNA 定量检测可反映病毒复制水平，主要用于慢性 HBV 感染的诊断、治疗适应证的选择及抗病毒疗效的判断。HBV DNA 的检测值可以国际单位（IU）/ml 或拷贝/ml 表示，根据检测方法的不同，1IU 相当于 5.6 拷贝。

2. HBV 基因分型和耐药突变株检测常用的方法有：①基因型特异性引物 PCR 法；②限制性片段长度多态性分析法(RFLP)；③线性探针反向杂交法(INNO-LiPA)；④基因序列测定法等。

(五) 肝组织学检查 可以了解肝脏炎症和纤维化的程度，对抗病毒药物的选择、疗效考核、预后判断均具有很大的意义，同时也有助于肝脏疾病的鉴别诊断(详见前文【发病机制与病理】中"病理改变"部分)。

(六) 影像学检查 可对肝脏、胆囊、脾脏进行超声显像、电子计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)等检查。影像学检查的主要目的是监测慢性乙型肝炎的临床进展，了解有无肝硬化，发现和鉴别占位性病变性质，尤其是筛查和诊断 HCC。

肝脏弹性成像测定(hepatic elastography)的优势在于无创伤性、操作简便、可重复性好，能够比较准确地识别出轻度肝纤维化和重度肝纤维化/早期肝硬化。但其测定成功率受肥胖、肋间隙大小等因素影响，其测定值受肝脏脂肪变、炎症坏死及胆汁淤积的影响。

【诊断与鉴别诊断】

根据流行病学资料、临床症状、体征和实验室检查等，很容易诊断出 HBV 感染。对诊断不明的患者应争取作肝组织学检查。

乙型肝炎需与其他病毒引起的肝炎以及其他引起 ALT 升高的疾病相鉴别。详见其他相关章节。

【并发症】

(一) 肝硬化 在我国，乙型肝炎是引起肝硬化最常见的疾病，而肝硬化又是乙型肝炎最常见的并发症(见【临床表现】中"HBV 感染的自然史"部分)。

(二) 肝细胞性肝癌(HCC) 在我国，乙型肝炎是引起肝 HCC 最常见的病因(见【临床表现】中"HBV 感染的自然史"部分)。

(三) 肝性脑病 是严重肝病(如重型肝炎、肝硬化和肝癌)的常见并发症之一。

(四) 出血 是重型肝炎和肝炎肝硬化常见的严重并发症。临床以上消化道出血最为常见。

(五) 继发感染 重型肝炎、肝硬化、肝癌患者常有免疫功能减退，容易发生感染。常见感染有原发性腹膜炎、肺部感染、肠道感染、胆囊炎、胆管炎和败血症等。以细菌感染最为常见。近年来真菌感染逐渐增多，主要是由于患者免疫功能严重低下，长期和大量应用各种广谱抗生素所致。严重感染可进一步加重肝脏的炎症和坏死病变。

(六) 肝肾综合征和急性肾衰竭 重型肝炎和失代偿性肝硬化患者可出现肝肾综合征或急性肾衰竭，后者常提示预后不良。

(七) 电解质紊乱 重型肝炎和肝炎肝硬化患者常可发生严重电解质紊乱，表现为血清钠降低，也可出现低血钾或高血钾。

(八) HBV 相关性肾炎 多见于慢性乙型肝炎患者和慢性 HBV 携带者。临床表现为急性或慢性肾炎。可有水肿、高血压、尿蛋白阳性，尿镜检有红、白细胞及各种管型。晚期可出现尿毒症。肾组织检查多为膜性或膜增殖性肾炎。肾组织免疫组化检查在肾小球系膜和毛细血管基底膜上有 HBsAg、HBeAg、HBcAg 及 IgG、IgM 和补体复合物沉积。

【预后】

随着 α 干扰素和核苷类似物的广泛应用、肝脏移植的开展、早期肝癌诊断率的提高，慢性乙型肝炎的预后得到了显著改善。重型肝炎患者预后较差，急性及亚急性重型肝炎的病死率约 50%。而慢性重型肝炎病死率较高，约在 70%以上(见【临床表现】中"HBV 感染的自然史"部分)。

【治疗】

(一) 急性乙型肝炎的治疗 成人急性乙型肝炎一般为自限性疾病，约 95%以上患者经过充分休息、适当的营养和应用一般护肝药物即可痊愈。患者可进食清淡、易消化的食物，补充维生素和足够热量，不能进食者，可给予输注葡萄糖液。对有明显消化道症状和黄疸者，可静脉输注复方甘草酸苷 80～120ml/d 或甘草酸二铵 150mg/d，对减轻症状、改善肝功能和消除黄疸，有较好的疗效。一般不需要抗病毒治疗。

(二) 慢性乙型肝炎的治疗

1. 总体目标 慢性乙型肝炎治疗的总体目标是：最大限度地长期抑制 HBV，减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化，延缓和减少肝脏失代偿、肝硬化、HCC 及其并发症的发生，从而改善生活质量和延长存活时间。

慢性乙型肝炎的治疗主要包括抗病毒、免疫调节、抗炎和抗氧化、抗纤维化与对症治疗，其中抗病毒治疗是关键，只要有适应证，且条件允许，就应进行规范的抗病毒治疗。

2. 抗病毒治疗的一般适应证 一般适应证包括：①HBeAg 阳性者，HBV DNA ≥ 10^5 拷贝/ml(相当于 20 000IU/ml)；HBeAg 阴性者，HBV DNA≥ 10^4 拷贝/ml(相当于 2000IU/ml)；②ALT≥2×ULN；如用干扰素治疗，ALT 应≤10×ULN，血清总胆红素应<2×ULN；③ALT<2×ULN，但肝组织学显示 Knodell HAI≥4，或炎症坏死≥G2，或纤维化≥S2。

对 HBV DNA 持续阳性，达不到上述治疗标准，但有以下情形之一者，亦应考虑给予抗病毒治疗：

(1) 对 ALT 大于正常上限且年龄>40 岁者，也应考虑抗病毒治疗。

(2) 对 ALT 持续正常但年龄较大者(>40 岁)，应密

切随访，最好进行肝活检；如果肝组织学显示 Knodell HAI ≥4，或炎症坏死≥G2，或纤维化≥S2，应积极给予抗病毒治疗。

(3) 动态观察发现有疾病进展的证据（如脾脏增大）者，建议行肝组织学检查，必要时给予抗病毒治疗。

对于代偿性肝硬化患者，HBeAg 阳性者的治疗指征为 HBV DNA≥10^4拷贝/ml，HBeAg 阴性者为 HBV DNA≥10^3拷贝/ml，ALT 正常或升高。对于失代偿期肝硬化患者，只要能检出 HBV DNA，不论 ALT 或 AST 是否升高，建议在知情同意的基础上，及时应用核苷(酸)类似物抗病毒治疗，以改善肝功能并延缓或减少肝移植的需求。

在开始治疗前应排除由药物、酒精或其他因素所致的 ALT 升高，也应排除应用降酶药物后 ALT 暂时性正常。在一些特殊病例如肝硬化或服用联苯结构衍生物类药物者，其 AST 水平可高于 ALT，此时可将 AST 水平作为主要指标。

3. α干扰素治疗　我国已批准普通干扰素(IFN-α-2a、2b 和 1b)和聚乙二醇化干扰素(PegIFN-α-2a 和 2b)用于治疗慢性乙型肝炎。

荟萃分析表明，普通干扰素治疗慢性乙型肝炎患者，HBeAg 血清转换率、HBsAg 清除率、肝硬化发生率、HCC 发生率均优于未经干扰素治疗者。有关 HBeAg 阴性患者的 4 项随机对照试验表明，治疗结束时应答率为 38%～90%，但持久应答率仅为 10%～47%(平均 24%)。有研究认为，普通 IFN-α 疗程至少 1 年才能获得较好的疗效。

国际多中心随机对照临床试验显示，HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者，PegIFN-α-2a 治疗(87%为亚洲人)48 周，停药随访 24 周时 HBeAg 血清转换率为 32%；停药随访 48 周时 HBeAg 血清转换率可达 43%。国外研究显示，对于 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎，应用 PegIFN-α-2b 也可取得类似的 HBV DNA 抑制、HBeAg 血清转换、HBsAg 消失率。

对 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者(60%为亚洲人)用 PegIFN-α-2a 治疗 48 周，停药后随访 24 周时 HBV DNA<1×10^4拷贝/ml(相当于 2000IU/ml)的患者为 43%，停药后随访 48 周时为 42%；HBsAg 消失率在停药随访 24 周时为 3%，停药随访至 3 年时增加至 8%。

普通 IFN-α 的剂量为 3～5MU，每周 3 次或隔日 1 次，皮下注射，一般疗程至少为 6 个月，如有应答，为提高疗效亦可延长疗程至 1 年或更长。可根据患者的应答和耐受情况适当调整剂量及疗程；如治疗 6 个月仍无应答，可改用或联合其他抗病毒药物。

PegIFN-α-2a 的剂量为 180μg，每周 1 次，皮下注射，或 PegIFN-α-2b 1.0～1.5μg/kg，每周 1 次，皮下注射，疗程均为 1 年。具体剂量和疗程可根据患者的应答及耐受性等因素进行调整。

干扰素因其有导致肝功能失代偿等并发症的可能，应十分慎重。如认为有必要，宜从小剂量开始，根据患者的耐受情况逐渐增加到预定的治疗剂量。对失代偿期肝硬化患者属禁忌证。

临床上在使用 IFN-α 时，需注意以下几个问题：

(1) 干扰素抗病毒疗效的预测因素：有下列因素者常可取得较好的疗效：①治疗前 ALT 水平较高；② HBV DNA<2×10^8拷贝/ml(<4×10^7 IU/ml)；③女性；④病程短；⑤非母婴传播；⑥肝组织炎症坏死较重，纤维化程度轻；⑦对治疗的依从性好；⑧无 HCV、HDV 或 HIV 合并感染；⑨HBV 基因 A 型；⑩治疗 12 或 24 周时，血清 HBV DNA 不能检出。其中治疗前 ALT、HBV DNA 水平和 HBV 基因型，是预测疗效的重要因素。

有研究表明，在 PegIFN-α-2a 治疗过程中，定量检测 HBsAg 水平或 HBeAg 水平对治疗应答有较好的预测作用。对于 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者，在干扰素治疗 24 周时，如 HBsAg 水平<1500IU/ml，提示应答较好，可治疗至 48 周，50%以上的患者可取得 HBeAg 血清学转换；如 HBsAg 水平>20 000IU/ml，提示应答较差，需改用其他治疗方案或与核苷(酸)类似物(NA)联合治疗，如 HBsAg 水平介于 1500～20 000IU/ml 之间，疗程可能需要延长至 72 周。对于 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎患者，在干扰素治疗 24 周时，如 HBsAg 水平较基线下降 10 倍或以上，提示应答较好，可治疗至 48 周或更长；如较基线下降小于 10 倍，则提示应答较差，需改用其他治疗方案或与 NA 联合治疗。

对于 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎，如 HBsAg 水平和基线比下降<10%，且 HBV DNA 下降值<2log 拷贝/ml，可停止干扰素治疗。

(2) 干扰素治疗的监测和随访：治疗前应检查生化学指标、肾功能、血常规、尿常规、血糖、甲状腺功能、HBV 血清标志物、HBV DNA 水平、HBsAg 水平、自身抗体、妊娠试验。对于中年以上患者，应作心电图检查和测血压。在治疗开始后的第 1 个月，应每 1～2 周检查 1 次血常规，以后每月检查 1 次，直至治疗结束。生化学指标，包括 ALT、AST 等，治疗开始后每月 1 次，连续 3 次，以后随病情改善可每 3 个月 1 次。其他在基线已检测的指标，在治疗开始后每 3 个月检测 1 次。如治疗前就已存在甲状腺功能异常或已患糖尿病者，应先用药物控制甲状腺功能异常或糖尿病，然后再开始干扰素治疗，同时应每月检查甲状腺功能和血糖水平。应定期评估精神状态，对出现明显抑郁和有自杀倾向的患者，应立即停药并密切监护。

(3) 干扰素的不良反应及其处理

1) 流感样症候群：表现为发热、寒战、头痛、肌肉酸痛和乏力等，可在睡前注射 IFN-α，或在注射干扰素的同时服用解热镇痛药。

2) 一过性外周血细胞减少：主要表现为外周血白细胞(中性粒细胞)和血小板减少。如中性粒细胞绝对计数≤

0.75×10⁹/L 和(或)血小板<50×10⁹/L,应降低 IFN-α 剂量;1～2 周后复查,如恢复,则逐渐增加至原量。如中性粒细胞绝对计数≤0.5×10⁹/L 和(或)血小板<30×10⁹/L,则应停药。对中性粒细胞明显降低者,可试用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)治疗。

3) 精神异常:可表现为抑郁、妄想、重度焦虑等精神病症状。对症状严重者,应及时停用 IFN-α,必要时会同神经精神科医师进一步诊治。

4) 自身免疫性疾病:一些患者可出现自身抗体,仅少部分患者出现甲状腺疾病(甲状腺功能减退或亢进)、糖尿病、血小板减少、银屑病、白斑、类风湿关节炎和系统性红斑狼疮样综合征等,应请相关科室医师会诊共同诊治,严重者应停药。

5) 其他少见的不良反应:包括肾脏损害(间质性肾炎、肾病综合征和急性肾衰竭等)、心血管并发症(心律失常、缺血性心脏病和心肌病等)、视网膜病变、听力下降和间质性肺炎等,应停止干扰素治疗。

(4) 干扰素治疗的禁忌证

干扰素治疗的绝对禁忌证包括:妊娠、精神病史(如严重抑郁症)、未能控制的癫痫、未戒断的酗酒/吸毒者、未经控制的自身免疫性疾病、失代偿期肝硬化、有症状的心脏病。

干扰素治疗的相对禁忌证包括:甲状腺疾病、视网膜病、银屑病、既往抑郁症史,未控制的糖尿病、高血压,治疗前中性粒细胞计数<1.0×10⁹/L 和(或)血小板计数<50×10⁹/L,总胆红素>51μmol/L(特别是以非结合胆红素为主者)。

4. 核苷(酸)类似物抗病毒治疗　已经批准用于慢性乙型肝炎治疗的核苷(酸)类似物(nucleos(t)ide analogues, NA)有 5 种,包括拉米夫定(lamivudine, LAM)、阿德福韦(adefovir, ADV)、恩替卡韦(entecavir, ETV)、替比夫定(telbivudine, LdT)和替诺福韦(tenofovir, TDF),我国已上市 4 种。各种 NA 的应用、疗效和注意事项见表 11-6-15。

表 11-6-15　五种核苷(酸)类似物抗 HBV 的疗效及副作用比较

	LAM	ADV	ETV	LdT	TDF
FDA 批准时间(年)	1998	2002	2006	2006	2008
降低 HBV 幅度(治疗 1 年,Log)	−5.5	−3.5	−6.9	−6.4	−6.2
HBeAg 血清转换率,治疗 1 年(%)	21	12	21	22	21
耐药率	5 年:70%	5 年:29%	初治患者 5 年:1% LAM 耐药患者 4 年:43%	2 年:25%	2 年:0%
儿科适应证,时间	2～17 岁,2001	12～17,2008	无,>16 岁	无,≥16 岁	无,≥18 岁
清除	肾脏	肾脏	肾脏	肾脏	肾脏
剂量(mg/d)					
GFR:>50ml/min	100mg	10mg	0.5mg	600mg	300mg
GFR:30～49ml/min	50mg	10mg, qod	0.25mg 或 0.5mg, qod	600mg, qod	300mg, qod
GFR:10～29ml/min	15～25mg	10mg,每隔 2 天 1 次	0.15mg,或 0.5mg 每隔 2 天 1 次	600mg,每隔 2 天 1 次	300mg,每隔 3～4 天 1 次
透析病例	10mg	10mg/周	0.05mg,或 0.5mg/周	600mg/周	300mg/周
潜在副作用		高剂量时有肾脏毒性	在动物模型中可发生实体肿瘤		在动物模型中有肾脏毒性
在药物注册试验中发现的副作用(治疗 1 年)	与安慰剂相似	与安慰剂相似	与 LAM 相似	1 年:7%出现 3/4 级 CPK 升高 2 年:12%出现 3/4 级 CPK 升高	与 ADV 相似

续表

	LAM	ADV	ETV	LdT	TDF
上市后不良事件	肌病，神经病变、胰腺炎罕见	治疗5年时3%～8%出现肾脏毒性	极为少见	肌病	肾脏毒性
妊娠毒性分级	C	C	C	B	B
乳汁中含有药物	是	不详	不详	是	是

(1) 核苷(酸)类似物治疗的疗程：对于HBeAg阳性的慢性乙型肝炎，患者在达到HBV DNA低于检测下限、ALT复常、HBeAg血清转换后，再巩固至少1年(经过至少两次复查，每次间隔6个月)仍保持不变、且总疗程至少已达2年者，可考虑停药，但延长疗程可减少复发。停止治疗后要密切监测以防复发。对于HBeAg阴性的慢性乙型肝炎，患者在达到HBV DNA低于检测下限、ALT正常后，至少再巩固1年半(经过至少3次复查，每次间隔6个月)仍保持不变、且总疗程至少已达到2年半者，可考虑停药。由于停药后复发率较高，可以延长疗程。停止NA治疗后要密切监测以防复发。对于代偿性肝硬化患者，需要长期治疗，最好选用耐药发生率低的核苷(酸)类似物治疗，其停药标准尚不明确。对于失代偿肝硬化和肝移植后肝炎复发者，推荐终身治疗。

(2) 核苷(酸)类似物治疗的监测和随访：治疗过程中应对相关指标进行定期监测和随访，以评价疗效和提高依从性：①生化学指标：治疗开始后每月1次，连续3次，以后随病情改善可每3个月1次；②病毒学标志：治疗开始后每3个月检测1次HBsAg、HBeAg、抗-HBe和HBV DNA；③根据病情需要，检测血常规、血清磷酸肌酸激酶和肌酐等指标。

(3) 核苷(酸)类似物耐药的预防和治疗

1) 严格掌握治疗适应证：对于肝脏炎症病变轻微、难以取得持续应答的患者(如ALT正常、HBeAg阳性的免疫耐受期)，特别是当这些患者<30岁时，应当尽量避免使用核苷(酸)类似物治疗。

2) 谨慎选择核苷(酸)类药物：如条件允许，开始治疗时宜选用抗病毒作用强和耐药发生率低的药物，或采用NA联合治疗(如拉米夫定和阿德福韦联合治疗)，尤其是已有肝硬化、需要长期抗病毒治疗的患者。

3) 治疗中密切监测、及时联合治疗：定期检测HBV DNA，以及时发现原发性无应答或病毒学突破。对合并HIV感染、肝硬化及高病毒载量等早期应答不佳者，宜尽早采用无交叉耐药位点的核苷(酸)类药物联合治疗。

4) 尽量避免单药序贯治疗：有临床研究显示，因对某一核苷(酸)类发生耐药而先后改用其他苷(酸)类药物治疗，可筛选出对多种苷(酸)类耐药的变异株。因此，应避免单药序贯治疗。

5) NA耐药的处理：一旦发现耐药，尽早给予挽救治疗。对于发生拉米夫定耐药的患者，可改为替诺福韦单药治疗，或加用阿德福韦治疗(如果无替诺福韦)；对于发生阿德福韦耐药者，如在用阿德福韦治疗前未应用过NA治疗，可改用恩替卡韦或替诺福韦，如HBV DNA水平较高，优先选择恩替卡韦。如在用阿德福韦治疗前已有拉米夫定耐药，可改为特鲁瓦达(Truvada，恩曲他滨200mg和替诺福韦300mg)治疗，或改为替诺福韦加上一种核苷类似物(如拉米夫定等)；对于替比夫定耐药者，可加用替诺福韦，或改为单药治疗，或加用阿德福韦治疗(如果无替诺福韦)；对于恩替卡韦耐药者，可换用或加用替诺福韦治疗，或加用阿德福韦治疗(如果无替诺福韦)。因为尚未检测到替诺福韦耐药，对替诺福韦耐药的处理缺乏经验。一旦证实存在替诺福韦耐药，可加用恩替卡韦、替比夫定或拉米夫定，对于既往未接受过拉米夫定治疗的替诺福韦耐药者，也可换用恩替卡韦治疗。

目前，NA治疗过程中的"路线图"(roadmap)概念已在临床上应用，即在治疗过程中动态监测HBV DNA水平，以便及早调整治疗方案，最终达到提高疗效，降低耐药性的目的。以拉米夫定和替比夫定治疗为例，在治疗24周时，如HBV DNA≥10^4拷贝/ml，可加用无交叉耐药的另一种药物，或换用其他抗病毒作用强、耐药率低的药物。

5. 特殊人群的治疗

(1) HBV/HIV合并感染患者的治疗：对于符合慢性乙型肝炎诊断标准的患者应当实施治疗。一过性或轻微ALT升高(1～2ULN)的患者应当考虑肝活检。对于没有进行HAART治疗和近期不需要进行HAART治疗的患者，应当选用无抗HIV活性药物进行抗乙型肝炎病毒治疗，例如聚乙二醇化干扰素α、阿德福韦酯。尽管替比夫定无抗HIV活性，但在这种情况下也不应当选用。对于将要同时进行抗HBV和抗HIV治疗的患者，应当选用对这两种病毒均有效的药物。优先选用拉米夫定加替诺福韦或恩曲他滨加替诺福韦。对于正在接受有效HAART治疗的患者，若HAART方案中无抗乙型肝炎病毒药物，则可选用聚乙二醇化干扰素α、阿德福韦酯治疗。对于拉米夫定耐药患者，应当加用替诺福韦或阿德福韦酯治疗。当需要改变HAART方案时，不应当在无有效药物替代前就中断抗乙型肝炎病毒的有效药物，除非患者已经获得HBeAg

血清转换，并完成了足够的巩固治疗时间。

(2) 应用化疗和免疫抑制剂治疗的慢性乙型肝炎病毒感染者：对于因其他疾病而接受化疗、免疫抑制剂治疗的患者，应常规筛查 HBsAg；若为阳性，即使 HBV DNA 阴性和 ALT 正常，也应在治疗前 1 周开始服用拉米夫定或其他核苷(酸)类似物。

对 HBsAg 阴性、抗 HBc 阳性患者，在给予长期或大剂量免疫抑制剂或细胞毒药物(特别是针对 B 或 T 淋巴细胞单克隆抗体)治疗时，应密切监测 HBV DNA 和 HBsAg，若出现阳转则应及时加用抗病毒治疗。

在化疗和免疫抑制剂治疗停止后，应根据患者病情决定停药时间：①对于基线 HBV DNA$<$2000IU/ml 的患者，在完成化疗或免疫抑制剂治疗后，应当继续治疗 6 个月；②基线 HBV DNA 水平较高($>$2000IU/ml)的患者，应当持续治疗到和免疫功能正常的慢性乙型肝炎患者同样的停药标准；③对于预期疗程$\leqslant$12 个月的患者，可以选用拉米夫定或替比夫定；④对于预期疗程更长的患者，应优先选用恩替卡韦或阿德福韦酯；⑤核苷(酸)类似物停用后可出现复发，甚至病情恶化，应予以高度重视；⑥干扰素有骨髓抑制作用，应当避免选用。

(3) 急性乙型肝炎：由于大部分急性乙型肝炎呈自限性经过，因此不需要常规抗病毒治疗。但对部分重度或迁延、有重症倾向者，应该给予抗病毒治疗。

HBV 感染所致的肝衰竭，包括急性、亚急性、慢加急性和慢性肝衰竭，只要 HBV DNA 可检出，均应使用核苷(酸)类似物抗病毒治疗。

(4) 肝移植患者：对于拟接受肝移植手术的 HBV 相关疾病患者，如 HBV DNA 可检测到，最好于肝移植术前 1～3 个月开始服用拉米夫定，每日 100mg 口服；术中无肝期给予乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG)；术后长期使用拉米夫定和小剂量 HBIG(第 1 周每日 800IU，以后每周 800IU 至每月应用 800IU)，并根据抗-HBs 水平调整 HBIG 剂量和用药间隔(一般抗-HBs 谷值浓度应大于 100～150mIU/ml，术后半年内最好大于 500mIU/ml)，但理想的疗程有待进一步确定。对于发生拉米夫定耐药者，可选用其他已批准的能治疗耐药变异的核苷(酸)类似物。另外，对于复发低危者(肝移植术前 HBV DNA 阴性，移植后 2 年 HBV 未复发)，可考虑采用拉米夫定加阿德福韦酯联合预防。

(5) HBV/HCV 合并感染患者的治疗：对此类患者应先确定是哪种病毒占优势，然后决定如何治疗。如患者 HBV DNA$\geqslant 10^4$拷贝/ml，而 HCV RNA 测不到，则应先治疗 HBV 感染。对 HBV DNA 水平高且可检测到 HCV RNA 者，应先用标准剂量聚乙二醇化干扰素和利巴韦林治疗 3 个月，如 HBV DNA 无应答或升高，则加用拉米夫定或恩替卡韦或阿德福韦酯治疗。

(6) 儿童患者：对于 12 岁以上(体重$\geqslant$35kg)慢性乙型肝炎患儿，其普通 IFN-α 治疗的适应证、疗效及安全性与成人相似，剂量为 3～6MU/m^2，最大剂量不超过 10MU/m^2。在知情同意的基础上，也可按成人的剂量和疗程用拉米夫定治疗，或阿德福韦酯。

(7) 妊娠相关情况处理：育龄期女性慢性乙型肝炎患者，若有治疗适应证，未妊娠者可应用干扰素或核苷(酸)类似物治疗，并且在治疗期间应采取可靠措施避孕。

在口服抗病毒药物治疗过程中发生妊娠的患者，若应用的是拉米夫定或其他妊娠 B 级药物(替比夫定或替诺福韦)，在充分告知风险、权衡利弊、患者签署知情同意书的情况下，治疗可继续。

妊娠中出现乙型肝炎发作者，视病情程度决定是否给予抗病毒治疗，在充分告知风险、权衡利弊，患者签署知情同意书的情况下，可以使用拉米夫定、替比夫定或替诺福韦治疗。

为了阻断围生期和宫内 HBV 传播，对于 HBV DNA 水平大于 10^6～10^7 IU/ml 的 HBeAg 阳性患者，在怀孕的后 3 个月，可口服拉米夫定、替比夫定或替诺福韦抗病毒治疗。如果 NA 治疗仅仅是预防 HBV 的母婴传播，而本身的慢性乙型肝炎不需要抗病毒治疗，可在分娩后 3 个月内终止 NA 治疗。

6. 免疫调节治疗　免疫调节治疗有望成为治疗慢性乙型肝炎的重要手段，但目前尚缺乏疗效确切的乙型肝炎特异性免疫疗法。胸腺素 α1 可增强机体非特异性免疫功能，不良反应小，耐受性良好，对于有抗病毒适应证，但不能耐受或不愿接受干扰素或核苷(酸)类似物治疗的患者，如有条件可用胸腺素 α1 1.6mg，每周 2 次，皮下注射，疗程 6 个月，但单独应用疗效不理想。胸腺素 α1 联合其他抗乙型肝炎病毒药物的疗效尚需大样本随机对照临床研究验证。

7. 改善肝功能　甘草酸制剂如复方甘草酸苷、甘草酸二铵等可明显抑制炎症，改善肝功能。甘草酸二铵 150mg 加入 5%葡萄糖液 250ml 中静脉滴注，每日 1 次，对降低 ALT 和退黄疸有较好的效果。不良反应有血压升高、水肿、低血钾等。此外，联苯双酯、垂盆草冲剂、山豆根(肝炎灵)注射液也均有明显的降 ALT 效果。上述药物在快速减量或突然停药后，ALT 可出现反跳现象，停药前需逐渐减量。

8. 重型肝炎的治疗　重型肝炎应早期采取支持、抑制肝坏死、促进肝细胞再生和防治并发症等综合治疗措施。同时，早期应用人工肝支持系统治疗，可以改善症状及肝功能，降低病死率。对有条件者进行肝移植，可显著降低病死率。

(1) 加强一般和支持治疗：措施包括绝对卧床休息，保证足够热量、补充维生素(B、C、K 等)、注意口腔及皮肤清洁、密切观察病情变化和预防并发症发生、监测血清电解质变化、保持水及电解质平衡、每日或隔日静脉输入新鲜血浆、全血、白蛋白和凝血因子(如凝血酶原复合物、纤维蛋白原等)等。此外，可口服乳果糖、静脉滴注支链氨基酸，以防

止肝性脑病的发生。

(2) 抑制肝细胞坏死和促进肝细胞再生:目前常用于抑制肝细胞坏死和促进肝细胞再生的药物有促肝细胞生长素和前列腺素 E1。促肝细胞生长素 120～200mg/d,加入10%葡萄糖液 250～500ml 中静脉滴注,无明显不良反应;脂质体包裹的 PGE1 具有缓释性,常集中分布于肝脏等单核-吞噬细胞系统器官中,且具有靶向性。因此,剂量可减至每次 10～40μg,一日 2 次,用生理盐水稀释后缓慢静脉注入。不良反应轻,部分患者有低热、心悸等反应。

(3) 防治并发症:重型肝炎多死于严重并发症,如肝性脑病、出血、继发感染、肝肾综合征等,具体措施参见有关章节。

(4) 人工肝支持系统的应用:可改善症状、降低血清胆红素水平、纠正肝性脑病和高血钾等。早期应用效果较好,可为肝移植创造条件。

(5) 肝移植:由于重型肝炎的病死率极高,故目前治疗重型肝炎最有效的措施是肝移植治疗。以上治疗措施可为肝移植治疗赢得时间。

9. 淤胆型肝炎的治疗　可选用以下方案:

(1) 甘草酸制剂:复方甘草酸苷 80～120ml/d 或甘草酸二铵 150mg/d,加入 10%葡萄糖液 250～500ml 中,静脉滴注,每日 1 次。

(2) 肾上腺皮质激素:具有很强的非特异性抑制炎症和利胆退黄作用,但副作用较多,必须慎用,一般在其他药物治疗无效时,方可考虑采用。在治疗过程中,密切观察不良反应,如继发感染,类固醇性糖尿病,溃疡病等的发生。可用泼尼松龙 40～60mg/d,分次口服。待黄疸明显消退后,逐渐减量,以至停用。

(3) 苯巴比妥:为酶诱导剂。可促进非结合胆红素向结合胆红素转化,亦可促进胆汁分泌和结合胆红素排泄。有利胆及退黄作用。剂量为 0.03～0.06g/次,每日 3 次。其对肝脏有一定的损害作用,有肝功能明显损害者不宜应用,有困倦乏力、嗜睡等不良反应。

(4) 熊去氧胆酸(UDCA):熊去氧胆酸为亲水性胆酸,可以减轻疏水性胆酸对肝细胞和胆管的损害,改善肝细胞膜的流动性,并有利胆作用,使淤胆减轻,剂量 500～1000mg/d,分 3～4 次口服,无明显不良反应。

10. 中医药制剂治疗　慢性乙型肝炎在我国应用广泛,对于改善临床症状和肝功能指标有一定效果,但尚需设计严谨、执行严格的大样本随机对照临床研究来验证其抗病毒效果。

11. 抗炎、抗氧化和保肝治疗　HBV 所致的肝脏炎症坏死及其所致的肝纤维化是疾病进展的主要病理学基础。甘草酸制剂、水飞蓟宾制剂、多不饱和卵磷脂制剂以及双环醇等,有不同程度的抗炎、抗氧化、保护肝细胞膜及细胞器等作用,临床应用可改善肝脏生化学指标。

抗炎保肝治疗只是综合治疗的一部分,并不能取代抗病毒治疗。对于 ALT 明显升高者或肝组织学明显炎症坏死者,在抗病毒治疗的基础上可适当选用抗炎保肝药物。不宜同时应用多种抗炎保肝药物,以免加重肝脏负担及因药物间相互作用而引起的不良效应。

12. 抗纤维化治疗　有研究表明,经 IFN-α 或核苷(酸)类似物抗病毒治疗后,从肝组织病理学可见纤维化甚至肝硬化有所减轻。因此,抗病毒治疗是抗纤维化治疗的基础。

多个抗肝纤维化中成药方剂在实验和临床研究中显示了一定疗效,但需要进一步进行大样本、随机、双盲临床试验,并重视肝组织学检查结果,以进一步验证其疗效。

【预防】

(一) 管理传染源　HBsAg 携带者和乙型肝炎患者不能捐献血液、组织器官。除不能从事饮食业、托幼机构等国家明文规定的职业或工种外,可照常工作和学习,但应定期进行医学随访。患者的洗漱用具(包括牙刷、漱口杯、毛巾)、刮须刀等应与健康人分开。医疗机构在诊断出急性或慢性乙型肝炎时,应按规定向当地疾病预防控制中心报告。

(二) 切断传播途径　除加强对献血员的筛查外,对血制品应做 HBsAg 检测,严格掌握输血及血制品的适应证,对各种医疗器械和用具应实行严格消毒,提倡使用一次性的注射器、检查和治疗用具,防止医源性传播。服务行业所用的理发、刮脸、修脚、穿刺和文身等器具也应严格消毒。注意个人卫生,不和任何人共用剃须刀和牙具等用品。对 HBsAg 阳性的孕妇,应避免羊膜腔穿刺,并缩短分娩时间,保证胎盘的完整性,尽量减少新生儿暴露于母血的机会。

(三) 保护易感人群　接种乙型肝炎疫苗是预防 HBV 感染的最有效方法。乙型肝炎疫苗的接种对象主要是新生儿,其次为婴幼儿,15 岁以下未免疫人群和高危人群。乙型肝炎疫苗全程需接种 3 针,按照 0、1、6 个月程序,即接种第 1 针疫苗后,间隔 1 个月及 6 个月注射第 2 针及第 3 针疫苗。新生儿接种乙型肝炎疫苗要求在出生后 24 小时内接种,越早越好。接种部位新生儿为臀前部外侧肌肉内,儿童和成人为上臂三角肌中部肌肉内注射。

单用乙型肝炎疫苗阻断母婴传播的阻断率为 87.8%。对 HBsAg 阳性母亲的新生儿,应在出生后 24 小时内尽早(最好在出生后 12 小时)注射 HBIG,剂量应≥100IU,同时在不同部位接种 10μg 重组酵母或 20μg 中国仓鼠卵母细胞(CHO)乙型肝炎疫苗,在 1 个月和 6 个月时分别接种第 2 针和第 3 针乙型肝炎疫苗,可显著提高阻断母婴传播的效果。也可在出生后 12 小时内先注射 1 针 HBIG,1 个月后再注射第 2 针 HBIG,并同时在不同部位接种一针 10μg 重组酵母或 20μg CHO 乙型肝炎疫苗,间隔 1 个月和 6 个月分别接种第 2 针和第 3 针乙型肝炎疫苗。新生儿在出生 12 小时内注射 HBIG 和乙型肝炎疫苗后,可接受 HBsAg 阳性母亲的哺乳。

对 HBsAg 阴性母亲的新生儿可用 5μg 或 10μg 酵母或 10μg CHO 乙型肝炎疫苗免疫；对新生儿时期未接种乙型肝炎疫苗的儿童应进行补种，剂量为 5μg 或 10μg 重组酵母或 10μg CHO 乙型肝炎疫苗；对成人建议接种 20μg 酵母或 20μg CHO 乙型肝炎疫苗。对免疫功能低下或无应答者，应增加疫苗的接种剂量（如 60μg）和针次；对 3 针免疫程序无应答者可再接种 3 针，并于第 2 次接种 3 针乙型肝炎疫苗后 1～2 个月检测血清中抗-HBs，如仍无应答，可接种一针 60μg 重组酵母乙型肝炎疫苗。

接种乙型肝炎疫苗后有抗体应答者的保护效果一般至少可持续 12 年，因此，一般人群不需要进行抗-HBs 监测或加强免疫。但对高危人群可进行抗-HBs 监测，如抗-HBs <10mIU/ml，可给予加强免疫。

（四）意外暴露后的 HBV 预防 在意外接触 HBV 感染者的血液和体液后，可按照以下方法处理：

1. 血清学检测 应立即检测 HBV DNA、HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBc、ALT 和 AST，并在 3 个月和 6 个月内复查。

2. 主动和被动免疫 如已接种过乙型肝炎疫苗，且已知抗-HBs≥10mIU/ml 者，可不进行特殊处理。如未接种过乙型肝炎疫苗，或虽接种过乙型肝炎疫苗，但抗-HBs<10mIU/ml 或抗-HBs 水平不详，应立即注射 HBIG 200～400IU，并同时在不同部位接种一针乙型肝炎疫苗（20μg），于 1 个月和 6 个月后分别接种第 2 针和第 3 针乙型肝炎疫苗（各 20μg）。

三、丙型病毒性肝炎

丙型病毒性肝炎，简称为丙型肝炎，是由丙型肝炎病毒（*Hepatitis C virus*，HCV）引起的肝脏疾病。1974 年 Prince 首先报道了一种非甲非乙型肝炎，经输血途径可传播给黑猩猩和人。Bradley 等在美国 CDC 进行的一系列实验，提示该致病因子为病毒，但采用当时的常规病毒学和免疫学技术始终未分离到病毒。1989 年，美国 Chiron 公司和日本的科学家从大量感染血清中提取病毒核酸（包括 DNA 和 RNA），采用重组技术构造了 cDNA 文库。在筛选 100 万个克隆之后，发现 5 个克隆的编码产物可与非甲非乙型肝炎患者的血清起反应，其中 1 个克隆还可与实验感染的黑猩猩的血清起反应。1989 年 9 月在东京召开了非甲非乙型肝炎国际会议，将此病毒命名为丙型肝炎病毒，它导致的肝炎称为丙型肝炎。由此，丙型肝炎的研究翻开了新的一页。

丙型肝炎主要经血源性传播，临床症状较轻或无明显症状，病程进展缓慢，易慢性化，可导致肝硬化和肝癌。

【病原】

HCV 是一种单股正链 RNA 病毒，归类于黄病毒科（*Flaviviridae*）的肝炎病毒属（*Hepacivirus genus*），是黄病毒科中唯一的嗜肝病毒。

（一）HCV 病毒颗粒 借助于电子显微镜，已发现 HCV 病毒颗粒呈球形，直径约为 50nm。病毒颗粒的最外层为包膜糖蛋白，其内为蛋白质核衣壳。病毒基因组被核衣壳包裹，形成直径为 30～35nm 的核心颗粒，沉降系数为 140～159s。

（二）HCV 的基因组及编码的蛋白 HCV 基因组为单链 RNA，长约 9600 个核苷酸，由长约 341 个核苷酸组成的高度保守的 5′端非编码区（5′NTR）、长约 9033～9099 个核苷酸组成开放读码框架（ORF）和 3′端非编码区（3′NTR）构成。HCV 的 ORF 又可分为结构基因区和非结构基因区，分别编码结构蛋白（核心蛋白和包膜蛋白）和非结构蛋白（见图 11-6-9）。

5′NTR 含有内在核糖体结合的位点（internal ribosome entry site，IRES），IRES 可引导核糖体进入蛋氨酸起始密码的位置，对病毒蛋白起始翻译有重要作用。核心区基因（core C）较为保守，编码核心蛋白（C 蛋白），包膜（envelope，E）区基因分别为 E1 区和 E2/NS1 区两个部分，编码的糖基化蛋白构成病毒外膜，是诱导人体体液免疫产生中和抗体的表位，也是疫苗制备的靶位点。E2 区有 HVR1 和 HVR2 两个高变区（hypervariable region，HVR），是引起免疫逃避和 HCV 慢性化的重要原因。以上所述均为结构蛋白及其相关问题。

而非结构蛋白中 NS3 参与病毒复制，是药物蛋白酶抑制剂的作用靶位，NS4 蛋白有高免疫原性，常用于抗体检测，NS5 也与病毒复制有关，是多聚酶抑制剂的靶位。上述结构蛋白与非结构蛋白的排列顺序为 NH2-C-E1-E2-P7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOH，非结构蛋白功能仅介绍其中的三种，其余因功能不清或暂时与临床无关，不一一介绍。3′NTR 位于 ORF 终止密码之后，长短不等，较为保守，在病毒复制中起调控作用。

（三）HCV 的复制周期 HCV 的复制周期可分为 4 个阶段：①进入宿主细胞；②HCV 基因翻译，多肽链合成；③HCV RNA 的复制；④病毒颗粒装配和释放（见图 11-6-9B）。

HCV 进入人体后首先通过受体介导的机制进入胞浆内，脱去核衣壳，释放出基因组 RNA。迄今为止，已发现多种细胞表面分子可介导 HCV 进入细胞，如 CD81、清道夫受体 B1、C 型凝集素、硫酸-乙酰肝素、紧密连接蛋白等。HCV 进入细胞的过程中，可能还需要多种进入辅助因子（entry co-factor）的共同作用。

胞浆内的 HCV 基因组 RNA 作为模板合成负链 RNA，后者随即又作为模板合成 HCV 基因组 RNA。新的子代 HCV RNA 和结构蛋白产生后，开始病毒颗粒的装配。HCV 释放的过程可能通过出芽方式进入细胞内囊泡，然后分泌、转运和释放至细胞外。

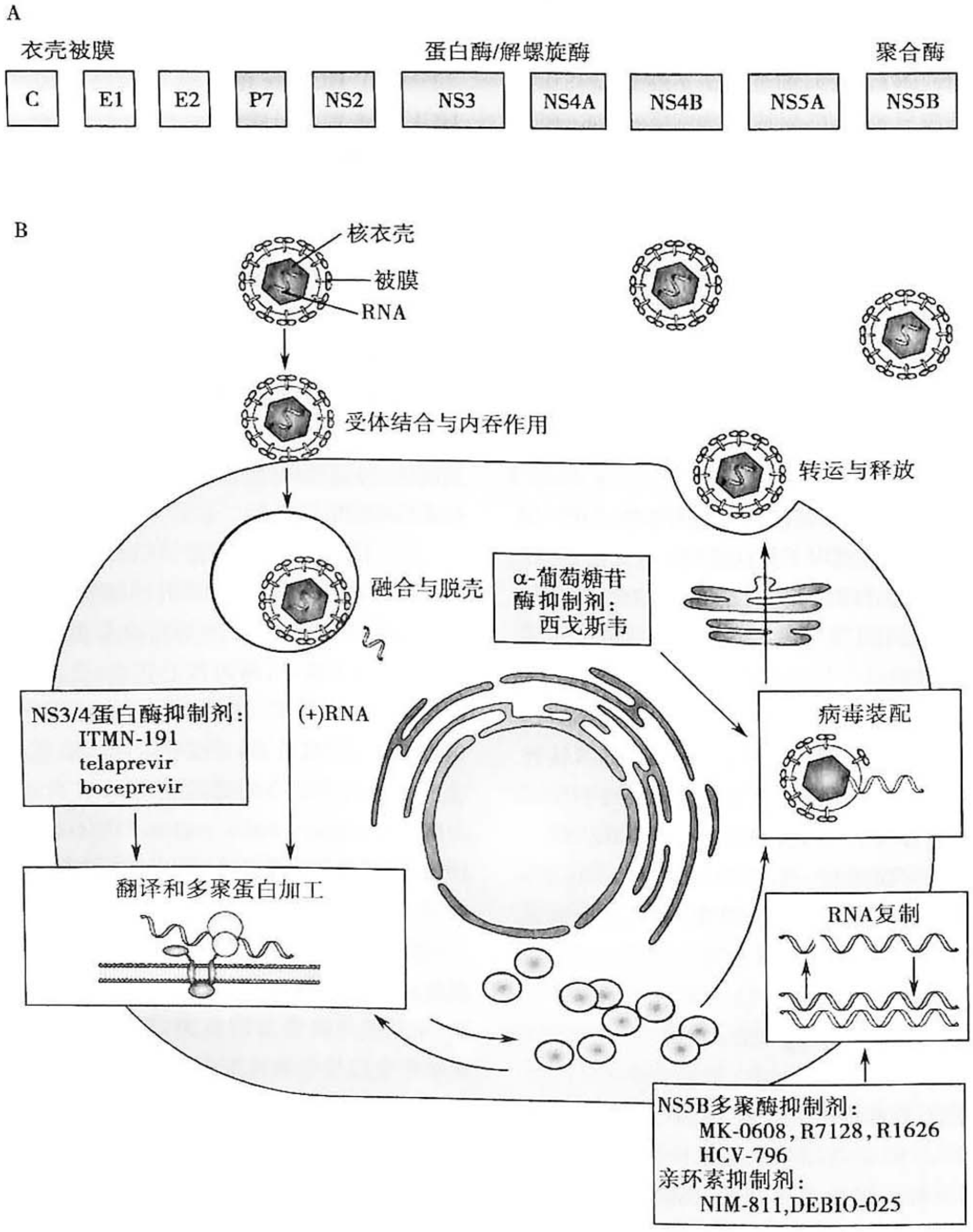


图 11-6-9 HCV 的复制过程与抗病毒药物作用靶位

A. HCV 基因组编码的蛋白；B. HCV 的复制及抗病毒药物作用的靶位

（四）HCV 的基因型 根据核苷酸序列的差异可将 HCV 分为不同的基因型或亚型。当 HCV 全基因序列差异在 30%以上时，可界定为一种基因型，同一基因型 HCV 的全基因序列差异在 20%以上时，可界定为一种亚型。目前 HCV 可分为 6 个主要的基因型和 100 种以上的亚型。其中，1 型是最常见的基因型，占 40%～80%，呈世界性分布，但不同国家和地区的 HCV 基因型分布有较大的差异。HCV 基因型是影响 IFN-α 疗效的主要因素之一。

（五）动物及细胞模型研究 HCV 的吸附、进入细胞、复制、组装和释放等过程需要合适的动物及细胞模型。由于来源有限及价格昂贵，黑猩猩作为动物模型受到很大的限制。尽管血清来源的 HCV 可感染原代人、黑猩猩、树鼩(tree shrew)肝细胞，但病毒复制水平极低，不适合用来研究病毒与宿主细胞之间的相互作用，因此长期以来进行 HCV 致病机制研究的困难之一是缺乏方便实用的细胞培养体系。近年来，通过重组包膜糖蛋白、类 HCV 颗粒、HCV 假颗粒和稳定产生 HCV 的细胞系等，促进了对 HCV 与宿主细胞之间相互作用的研究及抗 HCV 药物的体外筛选。

【流行病学】

丙型肝炎是一种流行较为广泛的病毒性疾病。据估计，全球约有 1.3 亿～2.1 亿慢性 HCV 感染者，占全世界人口的 3%左右。我国普通人群抗 HCV 的阳性率约

为0.43%。

(一)传染源　主要是丙型肝炎患者和无症状HCV携带者。

(二)传播途径　HCV主要经血液途径传播。在发达国家,最常见的传播方式是静脉吸毒,其次为使用未经HCV筛查的血液、血制品和器官。在许多欠发达国家,主要的传播方式是输血,其次为使用未经消毒的注射用具。

1.经血液传播　主要方式有:①经输血和血制品传播。我国自1993年对献血员筛查抗-HCV后,该途径得到了有效控制。但由于抗-HCV存在窗口期、抗-HCV检测试剂的质量不稳定及少数感染者不产生抗-HCV,因此,无法完全筛出HCV阳性者,大量输血和血液透析仍有可能感染HCV。②经破损的皮肤和黏膜传播。这是目前最主要的传播方式,在某些地区,因静脉注射毒品导致HCV传播占60%~90%。使用非一次性注射器和针头、未经严格消毒的牙科器械、内镜、侵袭性操作和针刺等也是经皮传播的重要途径。一些可能导致皮肤破损和血液暴露的传统医疗方法也与HCV传播有关;共用剃须刀、牙刷、文身和穿耳环孔等也是HCV潜在的经血传播方式。

2.性传播　在HCV感染者的精液及阴道分泌物中可检测到HCV RNA,可导致经性接触传播。有多个性伴侣、卖淫、同性恋等有性传播疾病风险的人群中流行率为4%~6%,并且女性的危险性是男性的3倍。同时伴有其他性传播疾病者,特别是感染人免疫缺陷病毒(HIV)者,感染HCV的危险性更高。有研究结果显示,HCV感染者配偶的HCV感染率为2.38%。

3.母婴传播　抗-HCV阳性母亲将HCV传播给新生儿的危险性为2%,若母亲在分娩时HCV RNA阳性,则传播的危险性可高达4%~7%;合并HIV感染时,传播的危险性增至20%。HCV病毒高载量可能增加传播的危险性。对于通过选择性剖宫产来阻断母婴垂直传播的有效性,目前还缺少前瞻性研究予以评价;同样目前尚没有资料表明抗病毒治疗是否能够减少围产期传播的几率,因为利巴韦林与干扰素在妊娠期间是禁用的。

4.其他途径　仍有15%~30%散发性丙型肝炎,无输血或肠道外暴露史,传播途径不明。

目前认为,接吻、拥抱、喷嚏、咳嗽、食物、饮水、共用餐具和水杯、无皮肤破损及其他无血液暴露的接触一般不传播HCV。

(三)易感人群　人群普遍易感,但高危人群为反复、大量输注血液、血液制品者;接受可疑HCV感染者器官的移植患者;静脉药瘾者;血友病患者;血液透析者;HIV感染者。美国、德国、西班牙等国家的静脉药瘾者的HCV感染率分别为60%、40%、70%,我国昆明静脉药瘾者的HCV感染率为60%。HIV感染者重叠HCV感染的发生率也较高,美国报道为30%。北京有报道,HIV感染者中HCV阳性率为26.09%(6/23)。美国报道肾移植患者HCV感染率为6.3%,血透患者为5.8%。国内血透患者HCV感染率较高,最高者可达62.5%。但确切的感染率有待进行大规模的流行病学调查。某些医务人员,如外科医生、检验人员等也为高危人群,并有可能引起医院内交叉感染。

【发病机制与病理】

(一)HCV感染的发病机制　多种因素可影响HCV与宿主之间的相互作用。病毒因素包括HCV的复制能力、基因型、病毒多肽的免疫原性、病毒对肝细胞的直接损害作用等;宿主因素包括先天性免疫反应、细胞免疫和体液免疫反应等。其他因素,如饮酒、使用免疫抑制剂等对HCV感染的病程也有影响。由于缺乏小动物模型和细胞培养系统,HCV感染的发病机制的研究受到很大的限制。因此,许多数据是通过观察患者得出的,个体差异较大。HCV感染的发病机制主要包括免疫介导和HCV直接损伤两种。

1.免疫介导的机制　人体对HCV的免疫反应包括非特异性的免疫反应(如细胞因子的产生、NK细胞的活化等)和病毒特异的免疫反应(包括细胞和体液免疫)。

(1)体液免疫反应:HCV感染后7~13周,机体能对HCV各种蛋白产生相应抗体(Core、E1、E,和NS2~NS5抗体)。研究表明抗Core、抗NS2~NS5均无阻止再感染作用,但抗E2、HVR1(384aa~410aa)的抗体具有中和作用。

(2)细胞免疫应答:HCV感染后3~4周,在周围血中即可检测到特异性$CD4^+$和$CD8^+$细胞,这些T细胞浸润到肝脏内可使细胞膜损伤和出现ALT增高。$CD4^+$ T细胞受体(TCR)识别MHC Ⅱ类分子向肝细胞表面提呈的HCV多肽,激活的$CD4^+$细胞产生Th1类细胞因子,如IFN-γ、IFN-α等,除可发挥抗HCV作用外,这些细胞因子可增强$CD8^+$ CTL反应;另一方面激活的$CD4^+$ T细胞又能产生Th2细胞因子如IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13等。这些细胞因子可以增强B细胞反应,产生HCV特异的抗体。$CD8^+$细胞受体(TCR)识别MHC Ⅰ类分子提呈在肝细胞上的HCV多肽(经专职性抗原提呈细胞如巨噬细胞、树突状细胞所加工与提呈的多肽),可诱导$CD8^+$细胞发挥细胞毒细胞效应(即CTL反应),可溶解HCV感染细胞,从而清除病毒。

目前认为细胞免疫由于可识别和清除感染病毒的细胞,对HCV的清除起重要作用,HCV感染早期T细胞反应的强度、表位特异性和细胞因子情况等可能是决定感染预后的因素。HCV感染时,专职抗原提呈细胞为巨噬细胞、树突状细胞直接参与启动抗病毒T细胞应答。Th细胞发挥了辅助和免疫调控作用,最为重要的是CTL细胞发挥了免疫效应,使感染HCV的细胞破坏,病毒得到了清除。早期强有力、且为多特异性的$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞免

11

疫反应与自限性 HCV 感染及病毒清除有关。若细胞免疫反应弱，不足以清除 HCV，仅能对病毒载量有一定抑制作用，但能引起肝脏的慢性炎症，最终导致肝硬化和肝细胞癌。

HCV 持续感染的机制尚未充分阐明。目前认为可能的机制为：①HCV 感染的病毒血症载量低，HCV 抗原对机体的刺激不充分，所产生的体液免疫和细胞免疫低下，不足以完全清除病毒；②HCV 的变异，特别是准种(quasispecies)的出现逃避了机体的免疫监视，使 HCV 持续存在；③HCV 的变异常可出现在 B 细胞和 CTL 相关的表位上，这就限制了机体体液和细胞免疫的监视，导致了疾病慢性化；④HCV 感染有肝外嗜性，大量淋巴细胞被 HCV 感染，致使机体免疫反应受损，同时存在于外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell，PBMC)中的 HCV 也可成为反复感染肝细胞的来源；⑤HCV 不同于其他病毒，对 T 细胞产生的细胞因子常不敏感。

2. HCV 的直接损伤作用 HCV 是否对肝细胞有直接的损伤作用，目前仍有争议。

（二）丙型肝炎的病理改变 丙型肝炎的病理改变与乙肝极为相似，以肝细胞坏死和淋巴细胞浸润为主。但有些病变是丙型肝炎的特点，有助于丙型肝炎的诊断。①汇管区淋巴细胞的聚集是丙型肝炎的主要特征，有些病例可形成淋巴滤泡，免疫组化显示，这种淋巴结样结构是由 B 细胞包围形成的生发中心，其间可夹杂着少量树突状细胞，两种细胞均可呈现 HLAⅡ类抗原，B 细胞中心的外周有大量 T 细胞形成 T 细胞带，伴少数巨噬细胞、中性粒细胞、浆细胞和嗜伊红细胞。在 T 细胞中 $CD4^+$ 占优势，T 细胞能表达 IL-2 受体，显示为活化的 T 细胞。②点灶样肝细胞坏死和不同程度的炎症在急性和慢性丙型肝炎中较为常见。可见肝细胞界板呈不同程度的破坏，形成碎屑状坏死，少量炎症细胞浸润。③胆管损伤也是丙型肝炎较为常见的特征，周围常伴淋巴细胞浸润。在汇管区可发生淋巴细胞汇集，淋巴滤泡内小胆管上皮细胞肿胀，核不规则，空泡变性，排列不整齐或坏死脱落。④肝脂肪变性：为丙型肝炎较常见病变。在早期可表现为肝细胞内许多小滴脂肪空泡(小空泡)，呈灶状分布或不规则分布；也可在肝小叶内或汇管区周围出现大滴脂肪空泡(大空泡)，将细胞核挤压至胞浆周边，酷似成熟的脂肪细胞，严重脂肪变累及大于 50%，称之为脂肪肝。

免疫组织化学研究表明，HCV 的 C、E2/NS1、NS3 及 NS5 抗原均可在 HCV 感染者的肝活检切片中检出，这些抗原呈颗粒状分布于肝细胞胞浆内，抗原阳性细胞多数呈散在、灶状分布。

【临床表现】

丙型肝炎的潜伏期为 2～26 周，平均为 50 天。输血后丙型肝炎潜伏期为 7～33 天，平均为 19 天。

（一）HCV 感染的自然史 大约有 60%～85%的急性丙型肝炎患者会发展成慢性感染，其中有 10%～20%的慢性丙型肝炎患者会发展成肝硬化，通常可以在感染后的第二或第三个十年中被诊断。即使病情已经进展到肝硬化期，很多患者还可以生存 10 年，乃至更长。但是，一旦出现失代偿的情况，如出现黄疸、腹水、静脉曲张破裂出血和肝性脑病等，其生存率则出现急剧下降。在感染 HCV 20 年后，慢性丙型肝炎发生肝细胞癌(hepatocellular carcinoma，HCC)的危险性会增加，发生 HCC 时，多数患者已存在肝硬化。慢性丙型肝炎的进展速度在不同人群差异很大，已经公认饮酒、合并感染 HBV 或 HIV 是促进肝病进展的主要因素之一。

（二）急性丙型肝炎 急性丙型肝炎多数为无黄疸型肝炎，起病较缓慢，常无发热，仅有轻度消化道症状，伴 ALT 异常。少数为黄疸型肝炎，黄疸呈轻度或中度。急性丙型肝炎中约有 15%～40%为急性自限性肝炎，在急性期 ALT 升高或伴血清胆红素升高，HCV RNA 阳性和抗 HCV 阳性，经 1～3 个月，ALT 恢复正常，黄疸消退，常在 ALT 恢复前 HCV RNA 阴转，抗 HCV 滴度也逐渐降低。有 60%～85%的急性丙型肝炎患者则发展为慢性持续性感染。单一 HCV 感染极少引起重症肝炎。

（三）慢性丙型肝炎 大部分急性丙型肝炎患者在发病 6 个月后，HCV RNA 持续阳性伴 ALT 异常者，称为慢性丙型肝炎。仅少数慢性肝炎患者能自行清除病毒，大部分患者为慢性持续性感染。慢性丙型肝炎患者常表现为 ALT 反复波动，ALT 水平多在 100U/L 以内，部分患者表现为持续性 ALT 轻度升高。还有近 1/3 的慢性 HCV 感染者肝功能一直正常，抗 HCV 和 HCV RNA 持续阳性，肝活检可见慢性肝炎表现，甚至可发现肝硬化。还有一些 HCV 携带者表现为 ALT 正常，抗 HCV 阴性，而 HCV RNA 为阳性，多见于免疫功能低下者、酗酒和老年患者。在我国有 1%～2%的供血员属此种情况。肝活检仅见轻微肝脏病变，病情进展较缓慢。

（四）儿童丙型肝炎 和成人丙型肝炎相比，儿童 HCV 感染自发性 HCV 清除率较高，接近 50%，病情进展缓慢，病毒血症可持续数月至数年，而无肝炎临床表现。

（五）HCV 与 HBV 重叠感染 急性 HCV 和 HBV 混合感染可见于大量输血后，患者可出现抗 HCV 和 HCV RNA 阳性，抗 HBe IgM 阳性伴低水平 HBsAg、HBeAg 和 HBV DNA 可为阴性，提示 HCV 可干扰 HBV 的复制。在我国慢性乙肝患者中，合并抗 HCV 阳性者约占 2%～5%，重叠感染可加剧肝脏损害。

（六）HCV 感染的肝外表现 慢性 HCV 感染中仅少数患者可有肝外表现，其原因尚不明。主要肝外表现有冷球蛋白血症、肾小球肾炎、淋巴组织增生紊乱、干燥综合征(Sjögren syndrome)等。最常见的肝外表现为冷球蛋白血症，此病患者 HCV 感染率可高达 50%～90%，其特征为关

节痛、脉管炎、紫癜、神经病变和肾小球肾炎。可有肝脾大，ALT轻度升高，肝组织学呈进行性损害，可见桥样坏死和肝纤维化。合并肾小球肾炎者可出现血尿、蛋白尿，多数患者有轻度肾功能不全，推测系免疫复合物沉积所致。约有40%患者同时有冷球蛋白血症的临床表现。

（七）HCV感染与肝细胞癌（HCC）　HCC是慢性丙型肝炎主要的并发症之一，在美国，HCV感染是HCC最常见的病因。如果慢性丙型肝炎未发展至肝硬化，则HCC的发生率很低。HCV感染所致肝硬化患者每年HCC的发生率为1%～2%，在日本和意大利，每年HCC的发生率相对较高，可达2.6%～6.9%。在我国HCC患者中，抗HCV检出率为10.96%～59%不等。

（八）HCV与HIV重叠感染患者　HCV与HIV重叠感染具有其特殊性：与HCV单纯感染的患者相比，疾病的进展速度加快，加速了7倍之多；增加了肝硬化的危险性，也缩短了发展到肝硬化的时间（感染HCV后10年内）；增加了病死率；增加了从代偿期肝硬化转变为失代偿期的可能性，与HCV单纯感染的患者相比，其发生肝脏相关死亡的危险性增加达5倍之多，HCV复制增加8倍。

（九）终末期肾脏疾病HCV感染患者　目前估计，10%～20%的透析患者感染HCV，但不同透析中心之间，HCV的感染率具有很大差异。

【实验室检查】

（一）血清生化学检测　ALT、AST水平变化可反映肝细胞损害程度，但与病情的严重程度不一定平行；急性丙型肝炎患者的ALT和AST水平一般较低，但也有较高者。急性丙型肝炎患者的血清白蛋白、凝血酶原活动度和胆碱酯酶活性降低较少，但在病程较长的慢性肝炎、肝硬化或重型肝炎时可明显降低，其降低程度与疾病的严重程度成正比。

慢性丙型肝炎患者中，约30%ALT水平正常，约40%ALT水平低于2倍正常上限。虽然大多数此类患者只有轻度肝损伤，但有部分患者可发展为肝硬化。ALT水平下降是抗病毒治疗中出现应答的重要指标之一。

（二）血清学检查　临床上最为常用的为酶免疫分析（EIA），其次为重组免疫印迹试验（RIBA）。抗HCV检测适用于高危人群筛查，也可用于HCV感染者的初筛。但抗HCV阴转与否不能作为抗病毒疗效的指标。用第三代EIA法检测丙型肝炎患者，其敏感度和特异度可达99%，检出时间提前，HCV感染后7～8周抗HCV即可阳性。在检测低流行人群的标本时，假阳性减少，已不需要用重组免疫印迹法验证。但一些透析、免疫功能缺陷和自身免疫性疾病患者可出现抗HCV假阳性，因此，HCV RNA检测有助于确诊这些患者是否合并感染HCV。

（三）病毒核酸检测（nucleic acid tests，NAT）　即HCV RNA检测，具有很高的敏感性和特异性，是HCV感染的确认试验，在暴露后1～3周内即可阳性，早于血清学检测数周。

1. HCV RNA的定性检测　最常用的HCV RNA定性检测方法是RT-PCR方法。国内常采用反转录套式PCR技术进行定性检测，定性检测的敏感性高于定量检测。国外已有多种商业化定性检测试剂盒，敏感性和特异性分别在96%和99%以上。转录介导的扩增（transcription-mediated amplification，TMA）是目前最敏感的HCV RNA检测方法，VERSANT HCV RNA定性检测试剂盒（拜耳诊断公司）的最低检测下限为5IU/ml，敏感性在98%以上。

2. HCV RNA的定量检测　常用的方法可分为两类，即PCR基础上的靶基因扩增检测和信号扩增检测（如分枝DNA检测）。一般认为，HCV RNA水平在2×10^6拷贝/ml（相当于WHO国际标准的8×10^5 IU/ml）以上时为高病毒载量，此类患者对IFN-α治疗的反应相对较差。HCV病毒载量的高低与疾病的严重程度和疾病的进展并无绝对相关性，但可作为抗病毒疗效评估的观察指标。

（四）HCV的基因分型　HCV RNA基因分类方法较多，国内外在抗病毒疗效考核研究中，应用Simmonds等1～6型分类法最为广泛。在用于基因分型的序列中，5′端非编码区（5′NTR）最常用，如线形探针（INNO-LiPA）方法就是根据此区的序列差异而进行基因分型。根据HCV NS5B区基因序列而进行的基因分型被公认为HCV基因分型的“黄金标准”，常用基因测序方法进行基因分型。

（五）组织学检查　肝脏组织活检所提示的肝脏纤维化及组织学上的改变是其他任何检查所不能替代的。肝活检组织学检查对慢性丙型肝炎的诊断、了解疾病进展程度、预后判断、疗效评估等均有重要意义。肝活检组织学检查最适合于：①无症状、肝功能正常、HCV RNA阳性的患者，有助于了解有无肝组织炎症、决定是否给予抗病毒治疗；②脂肪肝和酒精性肝病与慢性丙型肝炎的鉴别；③对抗病毒治疗的组织学应答进行评估；④怀疑慢性丙型肝炎而诊断尚未明确者。由于约有80%的2型及3型HCV感染者对现有的抗病毒治疗具有良好的应答反应，许多学者认为不需要对这些患者进行常规肝组织活检。因此，对所有患者是否均需要进行肝活检，目前尚有争议，毕竟此检查有一定的创伤性。

汇管区淋巴细胞的聚集是丙型肝炎病毒感染的主要特征，点灶样肝细胞坏死和不同程度的炎症、胆管损伤、肝脂肪变性是丙型肝炎较为常见的病理改变。

在进行组织学检查的同时，可进行免疫组化检查，以了解肝细胞内有无HCV抗原。还可用原位杂交的方法检测肝细胞内的HCV RNA。这些检查有助于少数不典型HCV感染的诊断。

（六）抗GOR抗体（anti-GOR antibody）检测　目前认为抗GOR是HCV感染时特有的自身抗体。血清抗GOR阳性率在HCV所致肝炎、肝硬化和肝癌中分别为80%、

65%和65%。其意义在于若抗GOR阳性伴抗核抗体、平滑肌抗体阳性提示为HCV诱发的免疫性肝炎。

【诊断与鉴别诊断】

丙型肝炎的诊断需综合流行病学资料、临床表现和病原学检查等，并与其他疾病鉴别。如近期有HCV暴露史，临床上有急性肝炎的症状、体征，ALT升高，血清抗HCV阳性，血清HCV RNA阳性，可诊断为急性丙型肝炎；如HCV RNA阳性持续半年以上，并有反复ALT异常，可诊断为慢性丙型肝炎。

丙型肝炎需与其他病毒性肝炎、药物性肝炎、脂肪肝等相鉴别，鉴别方法主要依靠血清学、病毒学检查和组织学检查。

【治疗】

丙型肝炎的治疗目标是清除HCV，防止HCV急性感染慢性化或长期抑制HCV的复制，减轻肝组织炎症反应，阻止慢性HCV感染患者肝硬化、肝癌的发生。通过长效干扰素抗病毒治疗，约有90%的HCV急性感染或60%以上的慢性感染患者可清除HCV。

（一）急性HCV感染的治疗　以聚乙二醇干扰素α（PEG-IFN-α）单药治疗HCV急性感染12～24周的持久性病毒学应答（sustained virological response，SVR）率超过90%。一般可在急性起病后8～12周左右开始抗病毒治疗，剂量为每周PEG-IFN-α-2a 180μg或PEG-IFN-α-2b 1.5μg/kg，但对于有自发性病毒清除现象者，如血清胆红素升高、HCV RNA水平逐渐减少等，可适当延迟治疗，但对于基因型1型HCV感染、伴高基线病毒载量的患者，则需要及早治疗以及适当延长疗程。使用普通干扰素疗效与PEG-IFN-α相似，但使用PEG-IFN-α的患者治疗依从性更好。PEG-IFN-α联合利巴韦林（RBV）治疗并不能提高SVR率，但对于暂时不能鉴别急性或慢性丙型肝炎的患者或者经治疗不能根除HCV急性感染的患者，则推荐进行干扰素联合利巴韦林治疗。

（二）慢性丙型肝炎的治疗

1. 慢性丙型肝炎治疗方案的选择　PEG-IFN-α联合利巴韦林是目前治疗慢性HCV感染的标准治疗方案，但疗程需根据HCV基因型而决定。对于HCV基因型为1、4型的患者，PEG-IFN-α-2a 180μg/w或PEG-IFN-α-2b 1.5μg/(kg·w)，联合RBV 1000～1200mg/d，治疗48周，约40%～54%的欧美患者可获得SVR。我国患者的SVR率显著高于欧美患者，接近80%。对于2、3型患者，RBV剂量可减少至800mg/d，疗程可缩短至24周，约65%～82%的欧美患者可以获得SVR，我国患者的SVR率在90%以上。

近年来抗丙型肝炎新型药物的研发不断取得进展，如HCV NS3蛋白酶抑制剂（PI）、NS5A与NS5B多聚酶抑制剂，以及新型干扰素和利巴韦林衍生物、HCV治疗性疫苗等均取得了较大的进展。2011年部分国家已经批准了蛋白酶抑制剂（PI）博赛泼维（boceprevir）和特拉泼维（telaprevir）用于慢性丙型肝炎的治疗，PEG-IFN-α、RBV联合PI的三联疗法进一步提高了慢性丙型肝炎SVR率（对于初治患者，约可提高27%～31%）。博赛泼维的用法是：PEG-IFN-α与RBV治疗4周后，再联合博赛泼维（三联疗法）治疗24～44周，博赛泼维的剂量为800mg/8h，疗程视病毒学应答具体情况而定。特拉泼维的用法是：PEG-IFN-α、RBV联合特拉泼维治疗（三联疗法）12周后，继续PEG-IFN-α与RBV标准疗法治疗12～36周，特拉泼维的剂量为750mg/8h，疗程视病毒学应答具体情况而定。新型治疗药物的上市显著提高了难治性丙型肝炎的疗效，将带来丙型肝炎抗病毒治疗方案的更新，但也要注意到新型药物的不良反应和耐药性的产生。

临床上，对于慢性丙型肝炎患者，只要HCV RNA阳性、无PEG-IFN-α、RBV治疗禁忌证，即应开始进行抗病毒治疗。

2. 慢性丙型肝炎治疗疗效的预测因素　慢性丙型肝炎抗病毒疗效应答受多种因素的影响，下列因素有利于治疗取得SVR：非基因型1、4型，低基线病毒载量，40岁以下，女性，肝脏纤维化程度较轻，无肥胖、胰岛素抵抗等危险因素，良好的治疗依从性，无合并HBV或HIV感染。相对来说，基因型、基线病毒载量和有无合并肥胖、胰岛素抵抗等危险因素有较高的临床预测价值。

近年来研究发现IL-28B基因多态性与HCV基因1型慢性丙型肝炎患者的病毒自发性清除以及干扰素治疗疗效具有良好的相关性。IL-28B基因型可以明显影响治疗后早期的病毒动力学改变，基因型CC型患者比基因型CT、TT型患者更容易获得快速病毒学应答（rapid viral response，RVR）、早期病毒学应答（early virological response，EVR）和SVR，在治疗前评估IL-28B基因型具有重要的价值。我国患者90%以上为CC型，这是比欧美患者容易获得SVR的原因。若患者为低病毒载量伴IL-28B基因型CC型，可缩短疗程；而IL-28B基因型CT、TT型，则需考虑延长疗程或联合蛋白酶抑制剂治疗。

在PEG-IFN-α、RBV、PI的三联疗法中，4周引导治疗的病毒学应答情况是三联疗法疗效的一个独特的预测指标。在三联疗法前进行4周PEG-IFN-α与RBV引导治疗，HCV RNA载量能下降1个log以上预示可以获得较高的SVR率，反之，HCV RNA载量下降低于1个log者有较低的SVR率。

3. 应答指导的治疗（response guided therapy，RGT）　HCV RNA检测是临床上最常用的疗效评价指标，通过监测抗病毒治疗过程中病毒学应答的不同情况（表11-6-16），可采取提前终止、延长疗程、改变治疗方案等方式以达到提高SVR率和节省医疗成本等目的。

表 11-6-16 病毒学应答的定义

应答类型	定义
快速病毒学应答(RVR)	第 4 周 HCV RNA 低于检测下限
早期病毒学应答(EVR)	第 12 周 HCV RNA 低于检测下限
延迟病毒学应答(DVR)	第 12 周 HCV RNA 阳性,但第 24 周 HCV RNA 低于检测下限
持续病毒学应答(SVR)	治疗结束后 24 周 HCV RNA 仍低于检测下限
突破(breakthrough)	治疗中 HCV RNA 转阴后再次出现
复发(relapse)	治疗结束后 HCV RNA 阳转
无应答(null responder)	第 24 周 HCV RNA 下降低于 2 个 log
部分应答(partial responder)	第 24 周 HCV RNA 下降大于 2 个 log 但仍阳性

对于 HCV 基因型 1、4 型患者,如获得早期病毒学应答(EVR),应完成 48 周疗程;如获得延迟病毒学应答(DVR)的患者,疗程应延长至 72 周;如果是无应答(NR)及部分应答(PR)的患者,应停止治疗。另外,对于获得快速病毒学应答(RVR)的低基线 HCV RNA 水平患者,可考虑将疗程缩短至 24 周。

对于 HCV 基因型 2、3 型患者,如果取得 RVR,疗程应为 24 周;如果在取得 RVR 的同时,伴有低基线病毒载量、无代谢综合征和胰岛素抵抗等危险因素,可缩短疗程至 12～16 周。但也有临床研究表明,与 24 周疗程患者相比,疗程缩短后复发率有所上升。经治疗后获得 EVR 或 DVR 的患者一般需要延长疗程至 48 周;而 NR 或 PR 患者,则应停止治疗。

新型抗病毒药物上市后提高了临床抗病毒治疗的疗效,但对于接受 PEG-IFN-α、RBV、PI 三联疗法方案的患者,也需要根据病毒应答情况调整治疗方案。在接受 PEG-IFN-α、RBV、博赛泼维三联疗法的第 8、12、24 周检测 HCV RNA,若 HCV RNA 均低于检测下限,可在第 28 周(4 周引导治疗＋24 周三联疗法)后结束治疗;若治疗第 12 周 HCV RNA 低于 100IU/ml,并在 24 周低于检测下限,应完成 48 周治疗(4 周引导治疗＋32 周三联疗法＋12 周标准疗法);如果治疗第 12 周患者 HCV RNA 高于 100IU/ml,则应立即停止治疗。如果接受 PEG-IFN-α、RBV、特拉泼维的三联方案治疗,则在治疗后第 4、12、24 周检测 HCV RNA,如第 4 周 HCV RNA 即转阴,可考虑将疗程缩短至 24 周(即 12 周三联疗法＋12 周标准疗法);如果第 12 周患者 HCV RNA 仍高于 1000IU/ml 或 24 周 HCV RNA 仍阳性,或任何原因导致不能耐受干扰素和利巴韦林治疗,则应立即停止治疗。

4. 慢性丙型肝炎特殊人群的治疗

(1) 肝硬化患者:对于代偿期肝硬化的患者,只要无禁忌证应进行抗病毒治疗,但需要积极监测不良反应的发生。对于失代偿期肝硬化患者,由于不良反应发生率高,严重者可发生致命性感染以及失代偿症状加重,因此只建议对 Child-pugh B 级以上的患者进行谨慎治疗,对 C 级患者,不建议进行治疗。PEG-IFN 从小剂量开始,逐渐加量,同时联合 RBV,并监测不良反应的发生。联合 PI 的三联治疗方案仅限于代偿期肝硬化的治疗。

(2) 肝移植后丙型肝炎:肝移植后部分患者可能出现 HCV 再感染,一旦组织学证实慢性肝炎的形成或移植后出现门静脉高压等提示病情进展的症状,应立即进行标准方案抗病毒治疗。但抗病毒治疗可能导致移植后排斥反应,应进行肝组织活检以指导治疗。

(3) 透析患者:对于晚期肾衰竭需要进行血液透析的患者,单用 PEG-IFN-α 进行治疗是安全的,但其 SVR 率要明显降低,因此可根据个体情况加用低剂量 RBV,如每日或隔日 200mg,以提高 SVR 率。对于需要进行肾移植手术的慢性丙型肝炎患者应在肾移植手术前进行抗病毒治疗。

(4) 合并 HBV 感染的慢性丙型肝炎患者:HBV 复制水平一般相对较低,甚至低于检测水平,其治疗方案与单纯慢性丙型肝炎患者相同。在 HCV 清除过程中如果出现 HBV 复制水平升高,可在抗 HCV 治疗过程中或治疗结束后加用核苷(酸)类似物类药物进行抗 HBV 治疗。

(5) 合并 HIV 感染的慢性丙型肝炎患者:抗 HCV 治疗需要在患者 $CD4^+$ 细胞＞200/μl 时进行,抗病毒治疗方案与单纯 HCV 感染患者相同,但需要降低 RBV 剂量并同时延长疗程以提高 SVR 率,一般 HCV 基因 1 型患者,需要治疗 72 周,而 2、3 型患者的疗程为 48 周。但在聚乙二醇干扰素和利巴韦林治疗过程中,需要同时调整 HIV 治疗方案,以预防药物间相互作用。

(6) 新生儿或儿童 HCV 感染:HCV 感染者分娩的婴儿应在出生 1～2 个月时检测 HCV RNA,以进行早期诊断。18 月龄以后接受抗 HCV 抗体检测,可排除母体抗体的影响。2 岁以上儿童可接受抗病毒治疗,指征与成人相同。治疗剂量应根据体重进行调整,PEG-IFN-α-2b 的剂量为每周 1.5μg/kg,利巴韦林的剂量为 15mg/(kg・d),疗程 48 周。

5. 抗病毒治疗不良反应的处理 IFN-α 治疗的禁忌证

和不良反应的处理可参考本节“乙型病毒性肝炎”部分。服用RBV后可出现较严重的剂量依赖性、可逆性的血管内溶血性贫血。对使用RBV后出现的贫血，可以使用促红细胞生成素(EPO)治疗，以保证患者接受足量的利巴韦林治疗。对不适合采用利巴韦林治疗的患者，如肾功能不全、严重心脏疾病，可单用干扰素治疗。利巴韦林的其他副作用还有咳嗽、呼吸困难、皮疹、厌食、失眠、瘙痒等，往往较轻，不需要停止治疗。

PI的不良反应也需重视。贫血是博赛泼维治疗中主要的副作用，可以通过减少RBV剂量、使用EPO甚至输血的手段减轻症状，一般不会降低博赛泼维治疗的SVR率，但对于严重贫血患者，必须停止治疗。贫血和皮疹是特拉泼维的主要副作用，贫血的处理与博赛泼维相同，特拉泼维相关性皮疹或出现其他皮肤症状如面部水肿、口腔溃疡或眼球发炎等，可给予糖皮质激素或抗组胺药物治疗，如无明显好转，可先停用特拉泼维，观察病情7天，仍无改善，应继续停药监测，直到皮疹消失为止。约有低于1%的患者可能发展为严重的皮肤疾病如药疹、嗜伊红细胞增多症和全身系统症状，应及早诊断，一旦发生需停用特拉泼维或中断抗病毒治疗。

(三)对症治疗　急性丙型肝炎患者应卧床休息，黄疸消退及肝功能正常后，一般仍需休息1～2个月，半年内不宜从事重体力劳动。慢性丙型肝炎患者也应避免劳累。急、慢性丙型肝炎患者均需禁酒。慢性丙型肝炎的保肝降酶等处理措施可参见本节“二、乙型病毒性肝炎”中“慢性乙型肝炎的治疗”部分。

【预防】

(一)传染源的管理　现症HCV感染者不能献血、捐献器官等。

(二)切断传播途径　是目前控制HCV感染的最主要的措施。这些措施包括对献血员进行抗HCV和HCV RNA筛查，使用一次性注射器、制备血制品时采用严格灭活措施，对外科、妇产科、口腔科和内科所用器具、内镜采用高压灭菌或戊二醛等消毒，加强血透室管理，严格消毒制度，养成良好卫生习惯，使用避孕套等。采用上述措施后，丙型肝炎的流行率已显著下降，输血或血制品引起的传播在多数国家已得到基本控制。

(三)保护易感人群　普通免疫球蛋白制剂不含HCV中和抗体，因此，对预防HCV暴露后感染无效。从HCV抗体阳性、HCV RNA阴性患者血清中提取的人体免疫球蛋白无预防HCV感染的作用。目前认为，HCV中和抗体的保护作用是HCV毒株特异性的，而制备株特异性的高效价免疫球蛋白是不现实的。

HCV疫苗的应用可能是最终控制丙型肝炎流行的根本措施，但目前尚无理想的HCV疫苗。主要原因是：HCV包膜蛋白基因非常容易变异，HCV包膜蛋白诱导的中和抗体一般为株特异性的，故保护作用非常短暂；对HCV诱导的细胞免疫所知甚少。目前正在研制的疫苗包括重组HCV E1、E2疫苗、多肽疫苗、DNA疫苗等，但距离HCV疫苗在临床上应用还有相当长的时间。

四、丁型病毒性肝炎

丁型病毒性肝炎是由丁型肝炎病毒(*Hepatitis D virus*，HDV)引起的肝脏疾病。1977年意大利学者Mario Rizzetto在乙型肝炎患者的肝细胞内发现了与HBsAg和HBeAg不同的抗原，被称为δ抗原，即丁型肝炎抗原(hepatitis D antigen，HDAg)。以后通过猩猩感染试验被证实为一种病毒，1983年国际病毒性肝炎会议正式命名为HDV。HDV是一种亚病毒，只有在辅助病毒HBV存在时才能形成病毒颗粒。合并感染HDV易导致慢性化，并可使乙型肝炎病情加重。

【病原】

HDV是一种较小的缺陷单链RNA病毒，病毒颗粒呈球形，直径为35～37nm，以HBsAg作为外膜，外膜下为核衣壳，即HDAg，HDV RNA被HDAg包裹。HDV颗粒在氯化铯密度梯度中的浮密度为1.25g/cm³，对各种灭活剂敏感，如用甲醛溶液，可使HDV丧失感染性，对脂溶剂如氯仿等也敏感，但比较耐热。目前HDV归类于代尔塔病毒属(*Deltavirus genus*)，但该属暂不归任何科。

HDV基因组为共价闭合环状单股负链RNA，全长为1679bp(图11-6-10)。HDV的分子结构非常独特，在病毒颗粒中只有基因组RNA；在细胞内除基因组外，还有抗基因组RNA。抗基因组链(antigenomic strand)，为环状正链RNA，可与HDV基因组RNA互补，是HDV RNA复制的中间体，也可折叠成棒状结构。HDV基因组RNA和抗基

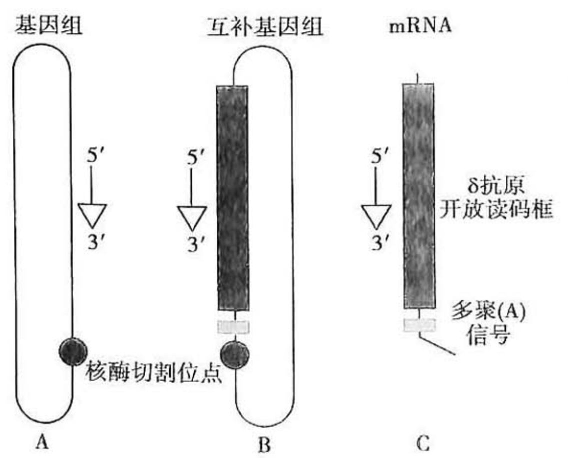


图11-6-10　HDV复制时在细胞内的3种HDV RNA形式

A. HDC基因组；B. 抗基因组；C. 编码HDAg的mRNA

因组 RNA 均有核酶活性，可自身催化裂解和连接反应，因此，核酶活性是 HDV 复制所必需的。

HDV 进入肝细胞后，HDV RNA 被转移至细胞核后才能进行复制。HDV RNA 的复制过程比较特殊，其环状基因组 RNA 以滚环机制(rolling circle mechanism)进行复制。先以基因组 RNA 为模板，在 RNA 指导下的 RNA 多聚酶作用下旋转复制，重复延长抗基因组 RNA 链，可产生比原分子长几倍的聚合线性抗基因组链。线性长链脱落后，在核酶催化下进行自身裂解和自身连接反应，形成环状抗基因组 RNA，完成第一次滚环复制。再以抗基因组 RNA 链为模板，按上述方式产生环状基因组 RNA。

由于新生子代 HDV 的包装需要 HBsAg，因此 HDV 是一种缺陷病毒。现已证明，除 HBV 外，土拨鼠肝炎病毒(WHV)及鸭乙型肝炎病毒(DHBV)，也能为 HDV 提供外膜蛋白。HBV 对 HDV 的组装、释放、保护和吸附等方面起辅助作用，但 HDV 在肝细胞内的复制可能并不一定需要 HBV 的辅助，只要 HDV RNA 进入宿主细胞，不论有无 HBV 预先感染，HDV RNA 都能复制和表达，只是单一 HDV 感染时病毒复制水平低，HBV 的存在有助于促进 HBV 的复制和分泌。

HDV 与 HBV 重叠感染时，HDV 的复制可抑制 HBV 的复制，表现为血清 HBsAg、HBeAg 和 HBV DNA 水平下降，肝组织内 HBsAg 减少、浆膜型 HBcAg 相对减少而核型 HBcAg 相对增加。因此，HDV 和 HBV 重叠感染的患者肝移植后较少发生 HBV 再感染，HBIG 的应用有更好的被动免疫保护效果。

HDV 有 3 种基因型。Ⅰ型主要见于美国和欧洲，有ⅠA 和ⅠB 两个亚型，ⅠB 也见于亚洲。Ⅱ型主要见于亚洲，Ⅲ型见于南美洲北部地区，并与暴发性肝炎或病情较重的肝炎有关。

【流行病学】

（一）传染源 主要为重叠感染 HDV 的乙型肝炎患者或慢性 HBsAg 携带者。

（二）传播途径 HDV 的传播方式与 HBV 相同，输血和血制品是传播 HDV 的最重要途径之一，因而在多次输血者、静脉药瘾者中感染率最高。生活密切接触也可传播，含病毒的分泌物可经破损的皮肤和黏膜而感染。HDV 也可经性接触传播。母婴传播极为少见。

（三）易感人群 HBV 感染者，包括无症状慢性 HBsAg 携带者，是 HDV 感染的高危人群，尤其是多次输注血或血制品者、静脉药瘾者等。

（四）流行特征 HDV 感染呈全球性分布，但各地区感染率有所不同。HBsAg 阳性者 HDV 的感染率为 5%，全球约有 1500 万 HDV 感染者。欧洲南部曾是 HDV 感染率相对较高的地区，但近年来的研究发现，HDV 感染率已显著下降。意大利的一项研究显示，HBsAg 慢性携带者 HDV 的感染率已从 1987 年的 23%下降到 1992 年的 14%和 1997 年的 8.3%。其他 HDV 感染比例较高的国家或地区包括冲绳岛、印度北部、巴西的 Mato Grosso 州、俄罗斯联邦的 Samara 城、厄瓜多尔的亚马逊盆地等。

我国 HBsAg 携带者较多，但 HDV 的流行远不如想象的严重。雷祖才等曾对我国 9 个地区的 HDV 感染率进行调查，HBV 感染合并 HDV 的感染率为 13.01%，但目前的确切数字有待通过大规模的流行学调查来确定。

【发病机制与病理】

HDV 与 HBV 重叠感染时，可使病情加重，并向慢性化发展，但其发病机制还未完全阐明。由于 HDV 感染必须合并 HBV 感染，在了解 HDV 致病机制时必须考虑 HBV 的作用。HDV 引起肝细胞损伤的机制主要有以下观点：

（一）HDV 对肝细胞的直接损伤作用 以下证据支持 HDV 的直接损害作用：在比较严重的 HDV 感染、暴发性丁型肝炎、肝移植后复发性 HDV 感染患者的肝细胞内可见微泡脂肪变性；HDV 慢性携带者的肝细胞质内可见嗜酸性样变性和脂肪变性，而胞浆嗜酸性变和微泡脂肪变性常提示为病毒的直接损害；高水平表达的 HDAg 可引起肝细胞凋亡。HDV 直接损伤肝细胞的机制可能为：HDV 在复制过程中竞争肝细胞 RNA 合成所需的 RNA 聚合酶，干扰了肝细胞的功能；HDV RNA 与信号识别颗粒(signal recognition particle)基因区的序列具有同源性，可与之形成碱基配对，干扰肝细胞的蛋白分泌。这些均有待进一步证实。

（二）免疫机制 HDAg 阳性细胞数量与汇管区细胞浸润程度一致；慢性 HDV 感染者常可出现异常的针对胸腺细胞、细胞核纤层蛋白 C、肝肾微粒体膜的自身抗体，后者又称肝肾微粒体抗体 3 型(liver-kidney antibody microsomal type 3，LKM-3)，不同于 LKM-1 和 LKM-2；肝组织内有 CTLs 浸润。以上提示丁型肝炎的肝损害可由免疫介导。

HDV 感染的病理变化与 HBV 感染基本相同，但有其特点。肝组织改变以肝细胞嗜酸性变及微泡状脂肪变性为特征，伴以肝细胞水肿、炎症细胞浸润及汇管区炎症反应。如系重型肝炎，除见大块肝坏死外，残留肝细胞微泡状脂肪变性、假胆管样肝细胞再生及汇管区炎症更加明显。委内瑞拉、巴西等南美洲国家的报道认为，HDV 感染标本有明显的嗜酸小体形成，而且有明显的微泡状脂肪变性，淋巴细胞浸润并不明显。这些发现与乙型肝炎患者的肝脏病变不大相同。

【临床表现】

HDV 感染一般与 HBV 感染同时发生或继发于 HBV 感染患者中，因而其临床表现部分取决于 HBV 感染状态。

(一) HDV与HBV同时感染(co-infection)　HDV与HBV同时感染时常表现为急性肝炎，多见于输血后和血液透析患者，潜伏期6～12周，临床表现与单纯急性乙型肝炎基本无区别，但部分病例在病程中可出现两个间隔2～4周的ALT高峰。HDV与HBV同时感染后，HDV在HBV辅助下大量复制，同时抑制了HBV的复制。HDAg存在仅1周，HDV自肝细胞内清除，引起第一次ALT高峰。血清HDAg消失后2～8周出现抗HDV IgM，常不出现抗HDV IgG。HBV继续复制，引起第二次ALT高峰。随后HBV也被清除。整个病程较短，呈自限性，大多在12周内恢复，预后良好，仅2%的HDV与HBV同时感染病例发展为慢性。极少数病例由于同时重度感染，加重了肝损害的程度，可能发展为重型肝炎。

(二) HDV和HBV重叠感染(super-infection)　患者在原已感染HBV的基础上，后又感染HDV，可加重原来的病情。

1. 急性丁型肝炎　在无症状慢性HBsAg携带者基础上重叠感染HDV后，临床表现与急性肝炎类似，但病情常较单纯HBV感染时为重，血清ALT及胆红素可持续升高达数月之久。如果慢性乙型肝炎、肝硬化患者重叠急性HDV感染，有可能导致重症肝炎。少数患者在HDV感染期间，血清HBsAg常可下降，甚至转阴，以致使HBsAg携带状态终止。70%～90%的急性HDV重叠感染可转为慢性。

2. 慢性丁型肝炎　无症状慢性HBsAg携带者重叠感染HDV后，大部分患者转为慢性。合并慢性丁型肝炎者，往往病情较重，15%在1年内进展为肝硬化，70%缓慢进展为肝硬化，只有15%患者的炎症自发缓解。

【实验室检查】

HDV感染的实验室检查除肝功能检查外，主要包括血清学、病毒学和组织学检查等。

(一) 血清学检查　检测血清中抗HDV是诊断丁型肝炎的最常用方法，该法敏感性和特异性均较高。急性HDV感染后的1～2个月，抗HDV的阳性率可达90%以上。HDV和HBV同时感染者抗HDV滴度较低(<1∶100)，有时还为阴性，而HDV重叠感染时，抗HDV出现早，且滴度较高。抗HDV阳性者仅约半数可检出HDV RNA，因此抗HDV是HDV感染的标志。少数患者肝内HDAg阳性而血清抗HDV阴性，因此不能因抗HDV阴性而排除丁型肝炎。

抗HDV是抗HDV IgM和抗HDV IgG的总和。HDV IgM与HDV复制水平一致，在HDV和HBV同时感染时，在早期可短暂检出，主要为19S五聚体形式。在慢性HDV感染时，抗HDV IgM持续阳性，并呈高水平，主要为7S单体形式，可作为HDV感染和复制的指标之一。血清抗HDV IgG在急性HDV感染时，多出现于发病后3～8周，且滴度较低，甚至不出现。在慢性HDV感染时，血清抗HDV IgG多呈持续性高滴度，即使是HDV感染终止，该抗体仍可保持阳性多年。

HDAg阳性者一般均可检出HDV RNA，因此，HDAg是病毒复制的标志。HDV感染后HDAg血症出现较早，可用免疫酶法或放射免疫法检测HDAg，阳性率分别达到87%和100%，有助于早期诊断。慢性HDV感染时，由于血清内持续有高滴度的抗HDV，HDAg常以免疫复合物形式存在，故采用上述方法常不能检出HDAg，但可采用免疫印迹法进行检测。

(二) 病毒学检查　主要采用分子生物学技术。以反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测HDV RNA最为常用，血清中检出HDV RNA是诊断HDV感染的直接证据。目前已建立实时荧光定量PCR方法，可定量检测HDV RNA，有助于对HDV感染预后的判断和抗病毒治疗疗效的评估。

(三) 组织学检查　单凭肝脏组织学改变不能诊断丁型肝炎，但可用分子杂交技术检测肝组织内HDV RNA。此外，用免疫组化技术可检出肝组织内HDAg，该方法结果可靠，有确诊价值，但阳性率不高。

【诊断】

凡无症状慢性HBsAg携带者突然出现急性肝炎样症状、重型肝炎样表现，以及慢性乙型肝炎患者病情突然恶化者，均应考虑到HDV重叠感染的可能。对于血清HBsAg阳性，而同时具备血清HDAg、抗HDV阳性、血清HDV RNA或肝活检免疫组化检出HDAg者，均可确诊为丁型肝炎。

【预后】

同时或重叠感染HDV较单纯乙型肝炎更易慢性化和重型化，且使慢性肝炎发展为肝硬化的病程缩短。

【治疗】

目前唯一批准治疗丁型肝炎的药物是α干扰素，但接受普通干扰素α治疗患者的HDV RNA清除率小于10%，延长疗程至2年，HDV RNA清除率可提高至20%，但多数患者难以耐受。由于普通α干扰素疗效有限，目前推荐应用聚乙二醇化α干扰素治疗。最新的随机对照临床试验结果显示，采用聚乙二醇化干扰素α-2a治疗48周，持续性病毒学应答率(SVR)为28%。在较早的采用的研究中，也有SVR高达43%，或仅为17%。造成这些差异的原因仍不清楚。但一般认为，聚乙二醇化α干扰素治疗，可使1/4的患者取得SVR。

目前的临床研究结果显示，核苷(酸)类似物对慢性丁型肝炎无效。核苷(酸)类似物，如拉米夫定、阿德福韦，与聚乙二醇化α干扰素联合应用，并不能提高后者的疗效。

替诺福韦与聚乙二醇化 α 干扰素联合治疗慢性丁型肝炎的临床研究正在欧洲进行。

对终末期丁型肝炎患者，肝脏移植是一种有效的治疗措施，并且，HDV 和 HBV 重叠感染可使移植后复发性 HBV 感染的发生率显著降低。如果同时采用联合预防方案(移植前和移植后给予拉米夫定治疗联合 HBIG)，复发性 HBV 和 HDV 感染的发生率更低。

【预防】

尽管目前对于 HDV 感染无特异的预防方法。对未感染 HBV 者，接种乙肝疫苗可安全、有效地预防丁型肝炎。对已有 HBV 感染者，严格的筛选供血者是预防输血后丁型肝炎的有效方法。此外，控制医源性感染(如注射、针刺、创伤性操作、输血及血制品)对于防止 HDV 的传播亦有重要意义。

五、戊型病毒性肝炎

戊型病毒性肝炎简称为戊型肝炎，一度曾被称为经消化道传播的非甲、非乙型肝炎(enterically transmitted non-A, non-B hepatitis)。前苏联学者 Balayan 等于 1983 年用免疫电镜技术(1EM)从一名经口感染的志愿者粪便中检测到一种直径为 27～30nm 病毒颗粒，并用其感染猕猴获得成功，因而认为该病毒颗粒是引起非甲、非乙型肝炎的病原。此后，美国、印度、缅甸和中国等学者也先后从非甲、非乙型肝炎患者的粪便中检测到该病毒。1989 年 Reyes 等应用分子克隆技术获得本病毒的基因克隆，并正式将此型肝炎及其相关病毒分别命名为戊型肝炎(hepatitis E)和戊型肝炎病毒(*Hepatitis E virus*, HEV)。

戊型肝炎的临床表现类似于甲型肝炎，病程呈自限性，但老年人和孕妇戊型肝炎病情较重，病死率较高。

【病原】

HEV 为圆球状颗粒，无包膜，直径为 27～34nm，平均为 32nm，呈 20 面对称体，多数研究报道 HEV 表面有锯齿状刻缺和突起，类似嵌杯病毒。有实心和空心两种颗粒。前者为完整的 HEV，后者为有缺陷的病毒颗粒。完整的 HEV 沉降系数为 183S，在氯化铯中的浮力密度为 1.30g/cm^3；空心颗粒的沉降系数为 176S。因其形态类似嵌杯病毒，因而曾归为嵌杯病毒科。然而，核苷酸序列分析显示，HEV 与披膜病毒科病毒，如风疹病毒更为接近，现已将 HEV 从嵌杯病毒科移出，归类于戊型肝炎病毒属(*Hepevirus*)，但该属暂不归任何科。

HEV 基因组为单股正链 RNA，全长约 7.5kb。5′端有一段 27～35bp 长的非翻译区，随后为 3 个部分重叠的开放读码框架(ORF)。HEV 的编码区分为非结构区和结构区(图 11-6-11)，ORF1(长约 5079bp)编码 1693 个氨基酸组成的非结构蛋白，与病毒 RNA 复制有关，其中的几个相对保守区域分别为 RNA 依赖性 RNA 聚合酶(RDRP)、RNA 解链酶、甲基转移酶、Y 结构域、X 结构域、木瓜蛋白样蛋白酶。ORFI 的抗原表位主要集中在 RDRP 区，可能参与抗体依赖性细胞毒作用等。ORF2 长约 1780bp，编码由 660 个氨基酸组成的 HEV 结构蛋白，可能为 HEV 衣壳蛋白，含抗原表位数量多，且结构复杂，与急性期抗 HEV IgG、IgM 和恢复期抗 HEV IgG 的产生有关。ORF3 位于 ORF1 和 ORF2 之间，由 369bp 组成，编码 123 个氨基酸组成的蛋白，其功能尚未完全明确，已知至少有 4 个抗原表位，可能为型特异性抗原表位，主要参与急性期血清抗 HEV IgG 的产生。

根据 HEV 不同分离株基因组核苷酸的差异，至少可分为四个基因型。Ⅰ型多见于亚洲和非洲，Ⅱ型主要见于墨西哥和几个非洲国家。Ⅰ型和Ⅱ型又称为 H 类，即仅分离于人类，大规模戊型肝炎暴发均由此类引起，见于公共卫生条件不好的热带、亚热带国家，实验感染只能采用非人灵长类动物。Ⅲ型广泛分布于非洲以外的国家，多分离于急性散发病例和(或)猪，Ⅳ型分布于亚洲国家，也分离于患者和(或)猪。Ⅲ型和Ⅳ型又称为 Z 类，主要天然宿主为猪，鹿、驴等中也已分离到该毒株，并已有生食鹿肉和猪肉导致此类 HEV 感染的报道，可在发达国家引起小规模流行和临床散发。因此，戊型肝炎也是一种人畜共患病。中国 HEV 病毒株主要为Ⅰ型，一部分为Ⅳ型。HEVⅠ型～Ⅳ型分别含 5、2、10、7 种亚型，共计 24 种基因亚型。HEV 基因型的研究对深入了解 HEV 感染的世界性分布、诊断试剂和疫苗研制均具有重要意义。

HEV 对高盐、氯化铯、氯仿敏感，但在碱性环境中较稳定。HEV 可在人胚肺二倍体细胞(2BS)、FRh K4 细胞和

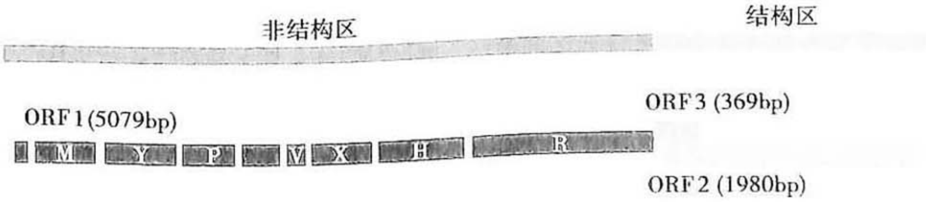


图 11-6-11　HEV 基因组及编码区

ORF1、ORF2、ORF3 为 HEV 的 3 个读码框架　M：甲基转移酶　Y：Y 结构域　P：木瓜蛋白样蛋白酶　V：脯氨酸富集域　X：X 结构域　H：RNA 解链酶　R：RNA 聚合酶

原代食蟹猴肝细胞中体外培养。HEV可感染食蟹猴、恒河猴、非洲绿猴、罗猴、短尾猴、狷毛猴、须狨猴和黑猩猩等。有学者报道,乳猪、羊羔和大鼠也可感染HEV,尚需进一步证实。

【流行病学】

(一) 传染源　基因型Ⅰ和Ⅱ型戊型肝炎的传染源为戊型肝炎患者和亚临床感染者,Ⅲ和Ⅳ型戊型肝炎的主要传染源为猪和患者,鹿、牛、鸡、羊、啮齿动物也可能是HEV的自然宿主,成为散发性戊型肝炎的传染源,但不易引起戊型肝炎暴发性流行。一些灵长类动物如狨猴、猕猴、短尾猴和黑猩猩等虽可感染HEV,但作为传染源的意义不大。

(二) 传播途径　主要经粪-口途径传播。HEV感染者及猪等均可从粪便排出HEV,污染水源、食物和周围环境而发生传播。水源污染引起的流行最多见,主要发生在雨季或洪水后。一些较小的流行还可能与进食HEV污染的食物有关。与甲型肝炎不同,人与人之间的接触传播较少见,家庭内接触传播的发生率约为0.7%～2.2%(易感者密切接触甲型肝炎后的发病率为50%～75%),其原因不明。HEV也可通过垂直传播,但通过输血(或血制品)传播的可能性较小。

(三) 易感人群　人群普遍易感,青壮年发病率高,儿童和老人发病率较低。儿童感染HEV后,多表现为亚临床型,成人则多为临床型感染。一般亚临床型感染随年龄增长而下降,临床型感染随年龄增长而上升。但在30岁以上的人群,亚临床型感染的比例又趋上升,而临床型感染的比例下降。

抗HEV抗体持续时间较短,多数患者于发病后5～6个月即消失,少数患者可持续阳性至4年或以上。由于未发现戊型肝炎患者于1～2年内再次发病者;发生一次戊型肝炎流行后,一般隔若干年才发生再次流行;外来人群发病率较本地人群高;儿童时期感染过HEV的患者到青壮年时期,可再次感染HEV,故戊型肝炎病后仅产生一定的免疫力。

(四) 流行特征　戊型肝炎主要发生在亚洲、非洲等的一些发展中国家;在发达国家仅有散发病例报道。印度、尼泊尔、孟加拉国、巴基斯坦和缅甸等国属高度地方性流行地区,印度尼西亚、中国、前苏联的一些国家、部分非洲国家(如阿尔及利亚、哥斯达黎加、苏丹、索马里、埃塞俄比亚等)属地方性流行地区,其他国家为低度地方性流行地区和散发地区。世界上首次有记载的戊型肝炎流行于1955年12月至1956年1月发生在印度新德里,是由自来水被粪便污染引起的,共计发病97 000例。1986年9月至1988年4月,我国新疆南部地区发生戊型肝炎水型流行,共计发病119 280例,死亡707例,是迄今为止世界上最大的一次戊型肝炎流行。至今国内外报道的戊型肝炎流行,多数由水源被粪便污染所致。

戊型肝炎流行多发生在农村人群。男性戊型肝炎发病率一般高于女性,但女性戊型肝炎的病死率高于男性,主要与孕妇感染HEV后病情较重、病死率较高有关。戊型肝炎有明显季节性,流行多发生于雨季或洪水后,但散发性戊型肝炎于任何季节均可发生。

人群抗HEV IgG阳性的比例在不同的国家和地区有较大的差异。在大多数地方性流行区,10岁以下儿童为5%,在25岁以上成人中上升为10%～40%。但在印度,5岁以下儿童抗HEV IgG阳性者可达60%以上。我国健康人群抗HEV阳性率一般为3%～9%。

【发病机制与病理】

HEV经口腔进入胃肠道,再经门脉循环进入肝脏。借助于非人灵长类动物,如短尾猴、黑猩猩等HEV感染动物模型,发现在感染HEV后7天,肝细胞内即有HEAg的表达,在ALT开始升高前数天,可在动物血清、胆汁、粪便中检测到HEV RNA。在戊型肝炎患者,一般在起病前1周可从粪便中检测出HEV,而血清中HEV的可检出时间还可提早1周。发病后1～5天,血清和粪便中HEV RNA的检出率分别为70.6%和75%,两者均随病程延长而下降,一部分病例血清和粪便中的HEV RNA分别于发病51天和25天后才转为阴性。肝细胞损伤机制尚未完全明确,目前认为是细胞免疫反应介导的肝细胞溶解所致。

戊型肝炎肝组织病理学的特点有别于其他类型的急性肝炎,几乎一半患者存在淤胆性肝炎,表现为毛细胆管内胆汁淤积、实质细胞腺体样转化,而肝细胞变性改变却不明显。另外一些患者,其肝组织的病理改变类似于其他类型的急性病毒性肝炎,主要是门脉区炎症,库普弗细胞增生,肝细胞气球样变、嗜酸性小体形成、灶状或小片状或大面积坏死,门脉周围区尤为严重。肝小叶内有炎性细胞浸润,主要是巨噬细胞、淋巴细胞等,有胆汁淤积者,还可见到多形核白细胞。汇管区扩大,内有淋巴细胞浸润,还可见多形核白细胞、嗜酸性粒细胞,有淤胆者,多形核白细胞可明显增加。灵长类动物实验感染HEV后,也可见类似于戊型肝炎患者的肝组织病理学改变,但较轻。

【临床表现】

本病的潜伏期为2～10周,平均40天。临床表现与其他急性病毒性肝炎类似,可表现为急性黄疸型、重型肝炎(肝衰竭)和急性无黄疸型。

(一) 急性黄疸型　起病急,有发热、畏寒、咳嗽、鼻塞、头疼等上呼吸道症状,并伴有全身乏力,继而出现消化道症状如食欲缺乏、厌油、恶心、呕吐、上腹不适、肝区疼、腹胀、腹泻等。部分患者可有肝脏轻度肿大、触痛和叩击痛,此为黄疸前期,持续约数天至半月,平均为10天。然后进入黄疸期,尿色进行性加深,大便变浅,巩膜黄染,皮肤黄疸,肝脏肿大,有压痛和叩击痛,部分患者有脾大,持续约2～4

周。与甲型肝炎相比，戊型肝炎易出现胆汁淤积，黄疸常在2～6个月后消退。戊型肝炎不会慢性化。

(二) 重型戊型肝炎(肝衰竭)　主要见于孕妇、HBsAg携带者和老年患者。在印度的一次戊型肝炎流行期间，孕妇戊型肝炎的发病率显著高于男性和非怀孕妇女，发病率达17.3%，而非怀孕妇女和15～45岁男性的发病率分别仅为2.1%和2.8%。孕妇感染HEV后易发展为重症肝炎，发生率为22.2%，而男性患者重症肝炎的发生率为2.8%。孕妇戊型肝炎的病情较为严重，尤其是妊娠晚期的孕妇，病死率明显高于非孕妇，一般为5%～25%。我国曾调查379例孕妇戊型肝炎，妊娠早、中、晚期孕妇的病死率分别为1.5%、8.5%和21%，而重症戊型肝炎的病死率更高。此外，孕妇感染HEV后，常发生流产和死胎。

HBsAg携带者重叠感染HEV后病情也较重。印度报道，80.7%暴发型肝炎、75.5%亚急性肝坏死为HBsAg携带者重叠感染HEV。少数老年戊型肝炎患者也易发展为重症肝炎。

(三) 急性无黄疸型　临床表现较黄疸型轻，部分患者无临床症状，呈亚临床型感染。

【实验室检查】

(一) 抗HEV抗体的检测　方法有多种，包括免疫电镜(immune electron microscopy, IEM)、荧光抗体阻断检测(fluorescent antibody blocking assays)、蛋白印迹试验(western blot assays)、酶联免疫试验(EIA)等。IEM方法是最先建立的血清学方法，原理是抗HEV可与病毒颗粒表面的抗原结合，并引起病毒颗粒的聚集。荧光抗体阻断检测的原理是，血清中的抗HEV可阻止荧光标记的抗HEV抗体与短尾猴肝细胞内的HEAg的结合。蛋白印迹试验特异性好，可作为EIA确证试验。

临床上最为常用的是EIA方法。所用的抗原为重组HEV蛋白或合成肽。将其包被微量反应板，加入被检血清，血清中抗HEV即与包被的抗原结合，然后加入抗人IgG(γ链)酶结合物，最后加底物显色。从急性戊型肝炎血清中可检测出抗HEV IgM和HEV IgG。抗HEV IgM出现早，可鉴别急性感染和既往感染，可在90%以上的起病后1周～2个月的血清标本中检出。抗HEV IgG敏感性的报道差异较大，在17%～100%之间，特异性为0～89%(中位数为32%)，因此，抗HEV IgG单独阳性不能诊断戊型肝炎，要参考检测抗HEV滴度的变化。

目前国际上广泛采用的EIA试剂盒有两种：Genelabs®-EIA采用4种短的重组蛋白，为缅甸和墨西哥原型株的ORF2和ORF3的羧基端编码。Abbott®-EIA采用2种重组蛋白，为缅甸原型株的部分ORF2和全部ORF3编码，长度分别为327和123个氨基酸。目前尚无有关这两种试剂盒检测恢复期血清抗HEV IgG的敏感性和特异性的研究报道。

(二) HEV的分子生物学检测　反转录聚合酶链反应法(RT-PCR)可特异地检测血清、粪便、污染水源中HEV RNA，但应尽量留取病程早期的标本。通过对PCR产物进行克隆、测序，可判断HEV的基因型，有助于追踪传染源，发现新的基因型。此外，此法还可用于病毒血症和粪便排毒规律的研究。如血清HEV RNA阳性，并且临床症状、体征及肝功能等资料符合，可确诊为戊型肝炎。

(三) 其他　可用免疫组织化学的方法检测肝组织中的HEAg。因需要肝组织标本，故临床上很少采用。此法常用于动物实验研究。

【诊断与鉴别诊断】

戊型肝炎应根据患者的流行病学史、临床表现及实验室检查结果综合作出诊断。

(一) 流行病学史　HEV主要经粪-口途径传播，戊型肝炎患者多有饮用生水史、生食史、外出用餐史，或到戊型肝炎地方性流行地区出差及旅游史。

(二) 临床表现　仅从临床表现上一般很难与其他型肝炎区分，尤其是甲型肝炎。但从总体来说，急性黄疸型戊型肝炎的黄疸前期持续时间较长，黄疸期易出现胆汁淤积，病情较重，黄疸较深；在孕妇戊型肝炎中，肝衰竭的发病率较高，以急性肝衰竭为主，在中、轻度黄疸期即可出现肝性脑病，常发生流产和死胎，产后可导致大出血，出血后常使病情恶化，并出现多脏器功能衰竭而死亡。

(三) 实验室检查　血清学检查和HEV RNA检测结果有助于和其他病毒性肝炎相鉴别。

【预后】

戊型肝炎为自限性疾病，一般预后良好，多数患者于发病6周内康复。住院患者的病死率为0.5%～4%，但戊型肝炎实际的病死率可能低于这一数据。一次暴发流行期间人群HEV感染病死率的调查研究显示，戊型肝炎的病死率为0.07%～0.6%。1986—1988年我国新疆戊型肝炎流行时，住院戊型肝炎患者的病死率为5.3%。

【治疗】

戊型肝炎的临床表现类似甲型肝炎，其治疗原则也基本与甲型肝炎的治疗类似。对于暴发性肝衰竭患者，在出现不可逆的脑部损害之前进行肝脏移植手术，成功率可达75%。对于戊型肝炎孕妇，因其易发生重症肝炎，应严密观察病情变化，以便及时发现和处理并发症。通常不需要终止妊娠。由于重症戊型肝炎常有出血倾向，可输注新鲜冷冻血浆。

【预防】

预防的主要策略是采取以切断传播途径为主的综合性预防措施，包括保护水源，防止水源被粪便污染，保证安全

用水；加强食品卫生和个人卫生，改善卫生设施，提高环境卫生水平。现已证实，注射免疫球蛋白并不能预防戊型肝炎的发生。

目前由国内研制的"重组戊型肝炎疫苗（HEV 239）"Ⅲ期临床试验（11 万人入选）结果显示该戊型肝炎疫苗的有效性较高。

该疫苗可以预防 HEV 基因型 1 和 4，但是对基因型 3 的预防效果还不清楚，在终末期肝病、免疫缺陷患者中的预防效果还需进一步评估。目前国内外均没有其他的戊型肝炎疫苗供选择。

参考文献

1. Fafi-Kremer S, Stoll-Keller F, Baumert TF. Efficient postexposure prophylaxis by hepatitis A vaccine. Hepatology, 2008, 47(4): 1416-1418.

2. Victor JC, Monto AS, Surdina TY, et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. N Engl J Med, 2007, 357(17): 1685-1694.

3. Diaz-Mitoma F, Law B, Subramanya A, et al. Long-term antibody persistence induced by a combined hepatitis A and B vaccine in children and adolescents. Vaccine, 2008, 26(14): 1759-1763.

4. Zhu Y, Yuan Z, Zhao Q, et al. Seroprevalence of hepatitis A virus antibody in a population aged 0-30 years in Shanghai, China: implications for hepatitis A immunization. Epidemiol Infect, 2012: 1-7.

5. Ott JJ, Irving G, Wiersma ST. Long-term protective effects of hepatitis A vaccines: A systematic review. Vaccine, 2012, 31(1): 3-11.

6. Franco E, Meleleo C, Serino L, et al. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. World J Hepatol, 2012, 4(3): 68-73.

7. 万谟彬，翁心华. 干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议（2010 年更新）. 中华传染病杂志，2010，28(4)：193-200.

8. 中华医学会肝病学分会，中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华传染病杂志，2011，39(2)：65-80.

9. 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志，2000，8(6)：324-329.

10. Dandri M, Locarnini S. New insight in the pathobiology of hepatitis B virus infection. Gut, 2012, 61(1): i6-17.

11. Petersen J, Ratziu V, Buti M, et al. Entecavir plus tenofovir combination as rescue therapy in pre-treated chronic hepatitis B patients: an international multicenter cohort study. J Hepatol, 2012, 56(3): 520-526.

12. Snow-Lampart A, Chappell B, Curtis M, et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate detected after up to 144 weeks of therapy in patients monoinfected with chronic hepatitis B virus. Hepatology, 2011, 53(3): 763-773.

13. Bertoletti A, Ferrari C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections: towards restoration of immune control of viral infection. Gut, 2012, 61(12): 1754-1764.

14. Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011-a core group report. J Hepatol, 2011, 55(5): 1121-1131.

15. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. Hepatol Int, 2012, DOI 10.1007/s12072-012-9365-4.

16. European Association for The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012, 57(1): 167-185.

17. Tatematsu K, Tanaka Y, Kurbanov F, et al. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype. J Virol, 2009, 83(20): 10538-10547.

18. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. J Hepatol, 1991, 13: 372-374.

19. 中华医学会肝病学分会，中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志，2004，12(4)：72-75.

20. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. Hepatology, 2009, 49(4): 1335-1374.

21. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol, 2011, 55(2): 245-264.

22. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology, 2011, 54(4): 1433-1444.

23. Ge DL, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL-28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature, 2009, 461(7262): 399-401.

24. Jacobson IM, Pawlotsky JM, Afdhal NH, et al. A practical guide for the use of boceprevir and telaprevir for the treatment of hepatitis C. Journal of Viral Hepatitis, 2012, 19 (2): 1-26.

25. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med, 2011, 364(13): 1207-1217.

26. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med, 2011, 364(25): 2417-2428.

27. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. N Engl J Med, 2011, 364(4): 322-331.

28. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. Lancet, 2011, 378(9785): 73-85.

29. Kabacam G, Onder FO, Yakut M, et al. Entecavir Treatment of Chronic Hepatitis D. Clin Infect Dis, 2012, 55(5): 645-650.

30. Pollicino T, Raffa G, Santantonio T, et al. Replicative and transcriptional activities of hepatitis B virus in patients coinfected with hepatitis B and hepatitis delta viruses. J Virol, 2011, 85 (1): 432-439.

31. Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, et al. Efficacy of

peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. Hepatology, 2006, 44(3): 728-735.

32. Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. Hepatology, 2006, 44(3): 713-720.

33. Wu T, Li SW, Zhang J, et al. Hepatitis E vaccine development: A 14 year odyssey. Hum Vaccin Immunother, 2012, 8(6): 823-827.

34. Wedemeyer H, Pischke S, Manns M. Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection. Gastroenterology, 2012, May, 142(6): 1388-1397.

35. Carrion A, Martin P. Viral hepatitis in the elderly. Am J Gastroenterol, 2012, 107(5): 691-697.

36. Wu T, Zhu FC, Huang S, et al. Safety of the hepatitis E vaccine for pregnant women: A preliminary analysis. Hepatology, 2012, 55(6): 2038.

37. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. Lancet, 2012, 379(9835): 2477-2488.

38. Khuroo MS. Discovery of hepatitis E: the epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. Virus Res, 2011, 161(1): 3-14.

39. Aggarwal R. Hepatitis E: Historical, contemporary and future perspectives. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(1)1: 72-82.

40. Zhu F, Zhang J, Zhang X, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet, 2010, 376(9744): 895-902.

第二十四节 艾 滋 病

卢洪洲 潘孝彰

艾滋病，即获得性免疫缺陷综合征（acquired immunodeficiency syndrome, AIDS），其病原为人类免疫缺陷病毒（*Human immunodeficiency virus*, HIV），亦称艾滋病病毒。目前，艾滋病不仅已成为严重威胁我国人民健康的公共卫生问题，且已影响到经济发展和社会稳定。

【病原】

HIV 属于反转录病毒科慢病毒属中的人类慢病毒组，直径约 100～120nm 球形颗粒，由核心和包膜两部分组成。核心包括两条单股 RNA 链、核心结构蛋白和病毒复制所必需的酶类，如反转录酶（RT, P51/P66），整合酶（INT, P32）和蛋白酶（PI, P10）等。核心外面为病毒衣壳蛋白（P24, P17）。病毒的最外层为包膜，其中嵌有外膜糖蛋白 gp120 和跨膜糖蛋白 gp41。

HIV 基因组全长约 9.2kb，含有 gag、pol、env 3 个结构基因、2 个调节基因（tat 反式激活因子、rev 毒粒蛋白表达调节子）和 4 个辅助基因（nef 负调控因子、vpr 病毒 r 蛋白、vpu 病毒 u 蛋白和 vif 病毒感染因子）。

HIV 是一种变异性很强的病毒，各基因的变异程度不同，env 基因变异率最高。HIV 发生变异的主要原因包括反转录酶无校正功能导致的随机变异；宿主的免疫选择压力；病毒 DNA 与宿主 DNA 之间的基因重组；以及药物选择压力，其中不规范的抗病毒治疗是导致耐药性的重要原因。

根据 HIV 基因差异，分为 HIV-1 型和 HIV-2 型，两型间氨基酸序列的同源性为 40%～60%。目前全球流行的主要是 HIV-1。HIV-1 可进一步分为不同的亚型，包括 M 亚型组（主要亚型组）、O 亚型组和 N 亚型组，其中 M 组有 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K 11 个亚型。此外，近年来发现多个流行重组型。HIV-2 的生物学特性与 HIV-1 相似，但其传染性较低，引起的艾滋病临床进展较慢，症状较轻。HIV-2 型至少有 A、B、C、D、E、F、G 7 个亚型。

我国以 HIV-1 为主要流行株，已发现的有 A、B（欧美 B）、B′（泰国 B）、C、D、E、F 和 G 8 个亚型，还有不同流行重组型。1999 年起在部分地区发现并证实我国有少数 HIV-2 型感染者。

HIV 需借助于易感细胞表面的受体进入细胞，包括第一受体（CD4，主要受体）和第二受体（CCR5 和 CXCR4 等辅助受体）。根据 HIV 对辅助受体利用的特性将 HIV 分为 X4 和 R5 毒株。R5 型病毒通常只利用 CCR5 受体，而 X4 型病毒常同时利用 CXCR4、CCR5 和 CCR3 受体，有时还利用 CCR2b 受体。

HIV 在人体细胞内的感染过程包括：①吸附及穿入：HIV-1 感染人体后，选择性的吸附于靶细胞的 CD4 受体上，在辅助受体的帮助下进入宿主细胞；②环化及整合：病毒 RNA 在反转录酶作用下，形成 cDNA，后者又在 DNA 聚合酶作用下形成双股 DNA，继而在整合酶的作用下，新形成的非共价结合的双股 DNA 整合入宿主细胞染色体 DNA 中，这种整合病毒双股 DNA 即为前病毒；③转录及翻译：前病毒被活化并自身转录，病毒 DNA 转录形成 RNA，一些 RNA 经加帽加尾成为病毒的子代基因组 RNA；另一些 RNA 经拼接而成为病毒 mRNA，在细胞核蛋白体上转译成病毒的结构蛋白和非结构蛋白，病毒蛋白在内质网核糖体进行糖化和加工，在蛋白酶作用下裂解，产生子代病毒的蛋白和酶类；④装配、成熟及出芽：Gag 蛋白与病毒 RNA 结合装配成核壳体，通过芽生从胞浆膜释放时获得病毒体的包膜，形成成熟的病毒颗粒。

HIV 在外界环境中的生存能力较弱，对物理因素和化学因素的抵抗力较低。一般消毒剂如：碘酊、过氧乙酸、戊二醛、次氯酸钠等对乙型肝炎病毒有效的消毒剂，对 HIV 也都有良好的灭活作用。因此，对 HBV 有效的消毒和灭活方法均适用于 HIV。除此之外，75%的酒精也可灭活 HIV，但紫外线或 γ 射线不能灭活 HIV。HIV 对热很敏感，对低温耐受性强于高温。56℃处理 30 分钟可使 HIV 在体外失去感染性，但不能完全灭活血清中的 HIV；100℃

20分钟可将HIV完全灭活。

【流行病学】

（一）世界及中国的流行态势 联合国艾滋病规划署(UNAIDS)和世界卫生组织(WHO)于2010年11月23日发布的《2010年艾滋病流行报告》估计全球目前仍存活有3140万～3530万HIV感染者/艾滋患者(HIV/AIDS)。

我国的疫情严峻，流行范围已覆盖全国所有省、自治区、直辖市，且逐渐由吸毒、暗娼等高危人群向一般人群扩散。截至2011年底，中国存活的HIV/AIDS 78万人(62万～94万人)，女性占28.6%；AIDS患者约14.6万～16.2万人；全人群感染率为58/10万(46/10万～70/10万)。当前我国的艾滋病流行有五大特点：①全国艾滋病总体呈低流行态势，部分地区疫情严重。前述全人群感染率约58/10万，仍属于低流行国家。②感染者和患者数量继续增加，但新发感染人数保持在较低水平。原因为既往感染者陆续进入发病期；加上落实"四免一关怀"政策，减少了死亡，延长了生存时间。而HIV新发感染数控制在较低水平，可能与商业性行为安全套使用率的提高，母婴传播得到遏制，以及吸毒者采用美沙酮者的感染率下降有关。③同样由于既往感染者陆续进入发病期，艾滋病发病数由2008年的14 509例增加到2010年的34 188例，艾滋病死亡人数由2008年的9748例增加到2010年的18 987例。④性传播所占比例继续增高。由1985至2005年间的11.6%上升到2007年的42.3%，到2011年1～10月已达75%。成为最主要传播途径。⑤感染人群多样化，流行形势复杂化。

（二）传播途径 HIV主要存在于感染者和患者的血液、精液、阴道分泌物、胸腹水、脑脊液和乳汁中。经以下三种途径传播：性接触(包括同性、异性和双性性接触)、血液及血制品(包括共用针具静脉吸毒、介入性医疗操作等)和母婴传播(包括经胎盘、分娩时和哺乳传播)。握手拥抱、礼节性亲吻、同吃同饮等日常生活接触不会传播HIV。HIV感染高危人群有：男同性恋者、静脉药物依赖者、与HIV携带者经常有性接触者。

（三）易感人群 人群普遍易感，发病年龄以40岁以下为多。

【发病机制与病理】

HIV主要侵犯人体的免疫系统，包括$CD4^+$ T淋巴细胞、巨噬细胞和树突状细胞等，主要表现为$CD4^+$ T淋巴细胞数量不断减少，最终导致人体细胞免疫功能缺陷，引起各种机会性感染和肿瘤的发生。

HIV进入人体后，在24～48小时内到达局部淋巴结，约5天在外周血中可以检测到病毒成分。继而产生病毒血症，导致急性感染，以$CD4^+$ T淋巴细胞数量短期内一过性迅速减少为特点，大多数感染者未经特殊治疗，$CD4^+$ T淋巴细胞数可自行恢复至正常水平或接近正常水平。由于机体的免疫系统不能完全清除病毒，形成慢性感染，包括无症状感染期和有症状感染期。无症状感染期持续时间变化较大(数月至十数年不等)，平均约8年，表现为$CD4^+$ T淋巴细胞数量持续缓慢减少(多在800～350/mm^{3}之间)；进入有症状期后$CD4^+$ T淋巴细胞再次较快速的减少，多数感染者$CD4^+$ T淋巴细胞数在350/mm^{3}以下，部分晚期患者甚至降至200/mm^{3}以下，并快速减少。

$CD4^+$ T淋巴细胞数量减少的原因有二，其一为HIV在细胞内大量复制，导致细胞溶解破坏；其二为间接损伤，包括：①融合性损伤，即因HIV-env基因高度编码GP120和GP41，致使受染细胞表面有GP120表达，后者乃可与正常$CD4^+$ T淋巴细胞结合，发生细胞溶解；②免疫损伤，即血液中游离的GP120可与$CD4^+$ T淋巴细胞结合，致使后者成为靶细胞，受攻击后破坏；③细胞凋亡，即GP120与$CD4^+$ T淋巴细胞结合后，导致FAS-FAST(CD95-CD95L)路径激活，引起$CD4^+$ T淋巴细胞凋亡；④$CD4^+$ T淋巴细胞生成减少，因HIV可破坏干细胞且可诱导胸腺耗损，两者均导致$CD4^+$ T细胞产生减少。

除上述的数量变化外，其功能也见异常，表现为识别功能障碍、淋巴因子减少、白细胞介素受体表达减少、对抗原的反应减低、对B细胞的辅助功能减少等。此外，$CD8^+$ T细胞由于$CD4^+$ T细胞中辅助因子缺少，杀伤作用也减少。

其他细胞受累者包括：①单核-巨噬细胞，由于其表面有CD4分子和辅助受体表达，HIV可感染该类细胞，并成为储存库，HIV可被带至中枢神经系统，引起感染。而该类细胞处理抗原能力减弱，易感染；②自然杀伤细胞(NK细胞)在HIV感染者中出现功能缺陷，由于免疫监督作用不足，易出现机会肿瘤，抗感染力也减低；③B细胞功能异常，已如前述。

人体通过特异性免疫和非特异性免疫反应对抗HIV的感染，以特异性免疫反应为主。HIV进入人体后2～12周，人体即产生针对HIV蛋白的各种特异性抗体，其中仅中和性抗体具有抗病毒作用。特异性细胞免疫主要有特异性$CD4^+$ T淋巴细胞免疫反应和特异性细胞毒性T淋巴细胞反应(CTL)。

HIV引起相关病理变化中淋巴结病变明显，艾滋病期早期即可见，表现为滤泡增生，增大，融合，大量淋巴细胞浸润，继而发生纤维性病变。HIV相关性脑病者可见脑的额颞部萎缩，组织学见弥漫性髓鞘苍白，且有空泡形成，部分可见脑组织有小胶质细胞、巨噬细胞、淋巴及多核巨细胞浸润。HIV相关肾病表现为局部肾小球硬化、合并肾小管损害。

HIV感染合并机会性感染和肿瘤多见。根据病种，各自有特殊的病理变化，详见相关章节。

【临床表现与分期】

参照2011年中华医学会制定的《艾滋病诊疗指南》，将

艾滋病的全过程分为急性期、无症状期和艾滋病期。

（一）急性期　通常发生在初次感染 HIV 后 2～4 周左右。部分感染者出现 HIV 病毒血症和免疫系统急性损伤所产生的临床症状。大多数患者临床症状轻微，持续 1～3 周后缓解。临床表现以发热最为常见，可伴有咽痛、盗汗、恶心、呕吐、腹泻、皮疹、关节痛、淋巴结肿大及神经系统症状。

此期在血液中可检出 HIV-RNA 和 P24 抗原，而 HIV 抗体则在感染后数周才出现。$CD4^+$ T 淋巴细胞计数一过性减少，同时 CD4/CD8 比值亦可倒置。部分患者可有轻度白细胞和血小板减少或肝功能异常。

（二）无症状期　可从急性期进入此期，或无明显的急性期症状而直接进入此期。

此期持续时间一般为 6～8 年。其时间长短与感染病毒的数量、型别，感染途径，机体免疫状况的个体差异、营养条件及生活习惯等因素有关。在无症状期，由于 HIV 在感染者体内不断复制，免疫系统受损，$CD4^+$ T 淋巴细胞计数逐渐下降，同时具有传染性。

（三）艾滋病期　为感染 HIV 后的最终阶段。患者 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数明显下降，多数患者＜200/mm³，HIV 血浆病毒载量明显升高。此期主要临床表现为 HIV 相关症状、各种机会性感染及肿瘤。

1. HIV 相关症状　主要表现为持续 1 个月以上的发热、盗汗、腹泻；体重减轻 10%以上。另外还可出现持续性全身性淋巴结肿大，其特点为：①除腹股沟以外有两个或两个以上部位的淋巴结肿大；②淋巴结直径≥1cm，无压痛，无粘连；③持续时间 3 个月以上。

部分患者表现为神经精神症状，如记忆力减退、精神淡漠、性格改变、头痛、癫痫及痴呆等。

2. 机会性感染　由于患者的免疫缺损，所以机会性感染的种类极多，以下仅列主要者。

（1）肺孢子菌肺炎（PCP）：起病隐匿或亚急性，肺部体征少但缺氧、发绀明显，血气分析示低氧血症（详见本篇第十一章第十七节“肺孢子菌肺炎”）。

（2）结核病：最常见于肺部，由于艾滋病患者免疫功能低下，对于某些诊断方法如 PPD 试验、ELISPOT 试验等的评估，与正常人患病者不同，易出现假阴性。提高病原检出率甚为重要（各系统的结核病参见相关章节）。

（3）非结核分枝杆菌感染：常见的有鸟分枝杆菌（MAC）感染，临床表现与结核病相似，因此确诊有赖于从血液、淋巴结、骨髓以及其他无菌组织及体液中分离出该菌。

（4）巨细胞病毒视网膜炎：巨细胞病毒（CMV）可侵犯肺、食管、肠道及脑，而视网膜炎最常见（详见本篇第六章第十四节“巨细胞病毒感染”）。

（5）弓形虫脑病：弓形虫可感染器官，而艾滋病合并弓形虫脑病多见，CT 及 MRI 对诊断很重要（详见本篇第十三章第五节“弓形虫病”）。

（6）真菌感染：常见的有念珠菌、新型隐球菌、马尔纳菲青霉菌感染（详见相关章节）。

3. 机会肿瘤　艾滋病相关性淋巴瘤与卡波西肉瘤是最常见的肿瘤，前者以非霍奇金淋巴瘤为主。各种淋巴瘤在艾滋病中的发生率是正常人群的数十倍乃至数百倍（详见第二十篇第五章第一、二、三节）。

卡波西肉瘤在我国汉族人群中的发生率较低，但在新疆少数民族地区较为多见。主要表现于皮肤，早期表现为单个或多个红色或紫色斑块，不痛，其后结节颜色渐加深，变暗，增大，呈紫棕色斑块。

病变可累及口腔、眼部、胃肠道及肺部。诊断有赖于病理检查。

【辅助检查】

（一）血常规　常见红细胞、血红蛋白降低，呈轻度正色素，正红细胞贫血。白细胞降至 4×10^9/L 以下。淋巴细胞多低于 1.0×10^9/L。有浆细胞样淋巴细胞出现。血小板一般无变化。

（二）HIV 的实验室检测　主要包括 HIV 抗体、HIV 核酸、HIV 基因型耐药检测等。HIV1/2 抗体检测是 HIV 感染诊断的金标准；HIV 核酸定量及 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数均有助于疾病进展的判断、药物的选择、疗效和预后的判断；HIV 基因型耐药检测可为高效抗反转录病毒治疗方案的选择和更换提供科学指导。

1. HIV1/2 抗体检测　包括筛查试验（含初筛和复检）和确证试验。HIV1/2 抗体筛查方法包括酶联免疫吸附试验（ELISA）、化学发光或免疫荧光试验、快速检测（斑点 ELISA 和斑点免疫胶体金或胶体硒快速试验、明胶颗粒凝集试验、免疫层析试验）等。大多数 HIV-1 感染者在 3 个月内呈血清抗体阳性。确证试验常用的方法是免疫印迹法（WB）。该方法采用硝酸纤膜杂交试验，特异性强，假阳性极少，诊断标准为：①ELISA 连续 2 次阳性；②WB 出现 P24、GP41、GP120 或 GP160 条带中任何 2 条阳性者，可确认为 HIV 感染。不是 2 条阳性者，诊为“未定型”，可进行核酸检测及重复 WB 检测。

2. 抗原检测　在抗体出现前的“窗口期”，即可检测到 HIV-1 的 P24 抗原，有利于早期诊断，但价格较昂贵，仅用于特殊需要。

3. 病毒载量测定　病毒载量一般用血浆中每毫升 HIV RNA 的拷贝数（copies/ml）或每毫升国际单位（IU/ml）来表示。

病毒载量测定常用方法有反转录 PCR 系统（RT-PCR）、核酸序列依赖性扩增（NASBA NucliSens）技术、分支 DNA 信号放大系统（bDNA）和实时荧光定量 PCR 扩增技术（real-time PCR）。

病毒载量测定有助于疾病进程的预测、提供开始治疗

的依据、评估疗效、指导治疗方案调整，也有助于 HIV 感染早期诊断。如小于 18 月龄的婴幼儿 HIV 感染可采用此法，18 月龄以后再经抗体检测确认。

尚未治疗的无症状 HIV 感染者应每年检测一次，初治或调整方案之初需每 4～8 周检测一次，以防病毒学失败。病毒载量低于检测下限后，可每 3～4 个月检测一次，对于依从性好、病毒持续抑制达 2～3 年以上、临床和免疫学状态平稳的患者可每 6 个月检测一次。

4. HIV 基因型耐药检测　以下情况可进行 HIV 基因型耐药检测：抗病毒治疗病毒载量下降不理想或抗病毒治疗失败需要改变治疗方案时；如条件允许，在抗病毒治疗前，就进行耐药性检测，以选择合适的抗病毒药物，对于抗病毒治疗失败者，耐药检测需在病毒载量＞1000 拷贝/ml 且未停药时进行，如已停药则需在停药 4 周内进行。

5. $CD4^+$ T 淋巴细胞检测　$CD4^+$ T 淋巴细胞是 HIV 最主要的靶细胞，HIV 感染人体后，$CD4^+$ T 淋巴细胞进行性减少，$CD4^+$/$CD8^+$ T 细胞比值倒置，细胞免疫功能受损。如果进行 HAART 治疗，$CD4^+$ T 淋巴细胞可有不同程度的增加。目前常用流式细胞术，可以直接获得 $CD4^+$ T 淋巴细胞数绝对值，也可由 $CD4^+$ T 细胞的百分数再通过白细胞分类计数换算为 $CD4^+$ T 淋巴细胞绝对数。$CD4^+$ T 淋巴细胞计数的临床意义是：了解机体的免疫状态和病程进展、确定疾病分期和治疗时机、判断治疗效果，也可根据 $CD4^+$ T 细胞的数值来决定是否进行机会感染的预防。

$CD4^+$ T 淋巴细胞计数检测间隔时间需根据患者的情况决定：一般建议对于 $CD4^+$ T 淋巴细胞数＞350/mm³ 的 HIV 无症状感染者，每 6 个月检测一次；已接受 ART 的患者在治疗的一年内应每 3 个月检测一次，治疗一年以上且病情稳定的患者可改为每半年检测一次。

11

（三）影像学检查　可供检查机会性感染和机会肿瘤，如 PCP、结核病、巨细胞病毒感染，淋巴瘤、卡波西肉瘤等（参见相关章节）。

【诊断与鉴别诊断】

诊断原则：HIV/AIDS 的诊断需结合流行病学史（包括不安全性生活史、静脉注射毒品史、输入未经抗 HIV 抗体检测的血液或血液制品、HIV 抗体阳性者所生子女或职业暴露史等）、临床表现和实验室检查等进行综合分析，慎重作出诊断。诊断 HIV/AIDS 必须是 HIV 抗体阳性（经确证试验证实），而 HIV-RNA 和 P24 抗原的检测不作为常规检验。但有助于新生儿 HIV 感染的早期诊断。

（一）急性期　诊断标准：患者近期内有流行病学史和临床表现，结合实验室 HIV 抗体由阴性转为阳性即可诊断，或仅实验室检查 HIV 抗体由阴性转为阳性即可诊断。

（二）无症状期　诊断标准：有流行病学史，结合 HIV 抗体阳性即可诊断，或仅实验室检查 HIV 抗体阳性即可诊断。

（三）艾滋病期

1. 原因不明的持续不规则发热 38℃以上，＞1 个月。
2. 腹泻（大便次数多于 3 次/日），＞1 个月。
3. 6 个月之内体重下降 10%以上。
4. 反复发作的口腔念珠菌感染。
5. 反复发作的单纯疱疹病毒感染或带状疱疹病毒感染。
6. 肺孢子菌肺炎（PCP）。
7. 反复发生的细菌性肺炎。
8. 活动性结核或非结核分枝杆菌病。
9. 深部真菌感染。
10. 中枢神经系统病变。
11. 中青年人出现痴呆。
12. 活动性巨细胞病毒感染。
13. 弓形虫脑病。
14. 马尔纳菲青霉菌感染。
15. 反复发生的败血症。
16. 皮肤黏膜或内脏的卡波西肉瘤、淋巴瘤。

诊断标准：有流行病学史、实验室检查 HIV 抗体阳性，加上述各项中的任何一项，即可诊断为艾滋病。或者 HIV 抗体阳性，而 $CD4^+$ T 淋巴细胞数＜200/mm³，也可诊断为艾滋病。

本病临床表现复杂多样，易与许多疾病相混淆，但本病鉴别诊断并不困难，关键在于必须提高对本病的警惕，血清学检查是主要鉴别手段。

【治疗】

（一）高效抗反转录病毒治疗　1996 年高效抗反转录病毒联合治疗（HAART）的出现和应用是艾滋病（AIDS）抗病毒治疗史上具有里程碑意义的重大事件。HAART 是把不同作用机制的抗 HIV 药物联合应用来达到最佳的抗 HIV 疗效，将感染者体内的 HIV 载量控制在最低水平（≤50 拷贝/ml），减缓 HIV 感染的临床进程，重建机体免疫功能，提高患者生存质量，降低 HIV 的传播风险。HAART 的应用使 AIDS 从一种致死性疾病转变为可以治疗的慢性疾病。

1. 治疗目标　①减少 HIV 相关疾病的发病率和死亡率、减少非艾滋病相关疾病的发病率和死亡率，使患者获得正常的期望寿命，改善生活质量；②抑制病毒复制，使病毒载量降低至检测下限；③重建或者维持免疫功能；④减少免疫重建炎性反应综合征；⑤减少 HIV 的传播，预防母婴传播。

2. 治疗指征和开始时机　原则是对所有感染者均应治疗，“发现一例，治疗一例”。

（1）成人及青少年开始抗反转录病毒治疗的时机：在开始 HAART 前，如患者患有严重的机会性感染或既往的

慢性病急性发作者，应在病情稳定后，再行治疗。急性期建议治疗，无症状期 $CD4^+$ T 淋巴细胞数＜350/mm³，建议治疗。而≥350/mm³但＜500/mm³者属于"考虑治疗"，高病毒载量(＞10^5拷贝/ml)、$CD4^+$ T 淋巴细胞数下降较快(每年降低＞100/mm³)、有严重心血管疾病、合并活动性 HBV/HCV 感染、HIV 相关肾脏疾病和妊娠等建议治疗。

(2) 婴幼儿和儿童开始抗反转录病毒治疗的标准：小于12月龄的婴儿，建议治疗；12至35月龄幼儿，$CD4^+$ T 淋巴细胞百分比＜20%或总数低于750/mm³建议治疗；36至59月龄儿童，$CD4^+$ T 淋巴细胞百分比＜15%或总数低于350/mm³建议治疗；大于5岁儿童，$CD4^+$ T 淋巴细胞百分比＜15%或总数低于350/mm³建议治疗。

3. 国内现有抗反转录病毒药物介绍(表 11-6-17)　目前国际上共有六大类30多种药物(包括复合制剂)，分为核苷类反转录酶抑制剂(NRTIs)、非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTIs)、蛋白酶抑制剂(PIs)、整合酶抑制剂(raltegravir)、融合抑制剂(FIs)及 CCR5 抑制剂(maraviroc)。

4. 治疗方案　国际上推荐的首选抗病毒治疗的原则为一个基本药加上两个核苷类药(双核苷)，前者含 NNRI，PIs，整合酶抑制剂，而双核苷则有许多可供选择。国外的方案为：①依非韦伦/替诺福韦/恩曲他滨；②达茹那韦/利托那韦＋替诺福韦/恩曲他滨；③阿扎那韦/利托那韦合剂＋替诺福韦/恩曲他滨；④雷特格韦＋替诺福韦/恩曲他滨。对于孕妇首选方案为：齐多夫定/拉米夫定＋洛匹那韦/利托那韦。

国际推荐方案还有"备选抗病毒方案"和"可以接受的抗病毒治疗方案"，后者与我国的使用情况相近，如依非韦伦＋齐多夫定/拉米夫定；奈韦拉平＋替诺福韦/恩曲他滨或齐多夫定/拉米夫定；奈韦拉平＋阿巴卡韦/拉米夫定等。

我国初治者的治疗方案可选用 NNRI 中的 EFV，而双核苷药中，AZT＋3TC 为常用的组合，该组合可先有 D4T＋3TC 替代，服用6个月后再用 AZT＋3TC，据报告可减少 AZT 所致的骨髓抑制。此外 TDF＋FTC 组合仍视我国药源而定，NNRI 中的 NVP 和 PIs 中的 LPV/r 也常用。

5. 特殊人群抗病毒治疗

(1) 儿童：推荐一线方案：①AZT 或 d4T＋3TC＋NVP/EFV，适用于3岁以上或≥10kg 且能够吞服胶囊的儿童；②AZT 或 d4T＋3TC＋NVP，适用于3岁以下或≤10kg 或是不能吞服胶囊的儿童。替代方案：AZT 或 d4T＋3TC＋LPV/RTV。

(2) 孕妇：参见"HIV 母婴垂直传播阻断"。

(3) 哺乳期妇女：母乳喂养具有传播 HIV 的风险，感染 HIV 的母亲应避免母乳喂养。如果坚持要母乳喂养，则整个哺乳期都应继续抗病毒治疗。治疗方案与怀孕期间抗病毒方案一致，且新生儿在6月龄之后应立即停止母乳喂养。

(4) 合并结核分枝杆菌感染者：应避免同时开始抗病毒和抗结核治疗，可在抗结核治疗2周后进行抗病毒治疗，过早开始抗病毒治疗易发生免疫重建综合征(IRIS)，而抗结核4～8周后再给予抗病毒治疗者 IRIS 发生率较低，但患者病死率有可能升高。合并结核病患者抗病毒治疗的建议时机：若 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数＜200/mm³者应在抗结核治疗2～4周内开始 HAART；$CD4^+$ T 淋巴细胞计数在200～500/mm³者应在抗结核治疗2～8周内开始；＞500/mm³者可在8周内开始 HAART。治疗过程中要注意药物毒副作用及抗病毒药物与抗结核药物间相互作用，必要时进行药物浓度监测。

艾滋病合并结核病患者推荐的一线抗病毒治疗方案是：AZT(TDF)＋3TC(FTC)＋EFV，使用利福布汀抗结核治疗者，尚可选择含蛋白酶抑制剂的抗病毒治疗方案。

(5) 静脉药瘾者：静脉药瘾者开始抗病毒治疗的时机与普通患者相同，但毒品成瘾性会影响患者的服药依从性，故在开始治疗前应向患者充分说明依从性对治疗成败的重要性，尽量采用简单的治疗方案。监督药物服用可有效提高依从性。另外，应注意抗病毒药物与美沙酮之间的相互作用。

(6) 合并 HBV 感染者：为避免 HBV 相关的 IRIS 的发生、防止单核苷类导致 HBV 的耐药，HAART 方案中应至少包括两种对 HBV 亦有抑制作用的药物，推荐拉米夫定联合替诺福韦。当患者仅需抗 HBV 治疗而暂不进行抗 HIV 治疗时，药物宜选择对 HIV 无抑制活性的药物，如聚乙二醇干扰素，以防 HIV 耐药。

(7) 合并 HCV 感染者：ART 药物宜选择肝脏毒性小的药物，当 HCV RNA 阳性时尤应避免使用含 NVP 的治疗方案。HIV 感染者合并急性或慢性 HCV 感染，均应抗 HIV 治疗。根据患者的 $CD4^+$ T 淋巴细胞水平决定抗 HIV 及抗 HCV 治疗的顺序：如 $CD4^+$ T 淋巴细胞数＞350/mm³可先抗 HCV 治疗；若 $CD4^+$ T 淋巴细胞数＜200/mm³，则先抗 HIV 治疗，待免疫功能得到一定程度恢复后再适时开始抗 HCV 治疗；当 $CD4^+$ T 淋巴细胞数＞200/mm³时，如肝功能异常或转氨酶升高(＞2ULN)的患者宜在开始 HAART 前先抗 HCV 治疗，以防免疫重建后肝脏疾病恶化的危险。

6. 抗病毒治疗中的监测　AIDS 患者接受抗病毒治疗后应定期随访 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数以及 HIV 载量，这两项指标直接反映 HIV/AIDS 患者免疫功能重建和病毒抑制情况，与患者的预后直接相关。若治疗后病毒被充分抑制，则 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数长期稳定，可每6～12个月监测一次。如患者出现症状，或接受干扰素、糖皮质激素及抗肿瘤化疗时，需每6个月检测一次。在条件许可的情况下，可增加 HIV 载量的监测频率，以及早发现治疗失败以及 HIV 的耐药。

表 11-6-17　国内现有及即将供应的抗反转录病毒药物

药物名称	缩写	类别	用法与用量	主要毒副作用	ARV 药物间相互作用和注意事项	备　注
齐多夫定(Zidovudine)	AZT	NRTI	成人：300mg/次，2次/日； 新生儿/婴幼儿：2mg/kg，4次/日； 儿童：160mg/m²，3次/日	1）骨髓抑制、严重的贫血或中性粒细胞减少症； 2）胃肠道不适：恶心、呕吐、腹泻等； 3）CPK 和 ALT 升高，乳酸酸中毒和(或)肝脂肪变性	不能与 d4T 合用	有国产药
拉米夫定(Lamivudine)	3TC	NRTI	成人：150mg/次，2次/日或300mg/次，1次/日； 新生儿：2mg/kg，2次/日； 儿童：4mg/kg，2次/日	少，且较轻微。偶有头痛、恶心、腹泻等不适		国产和进口药均有
去羟肌苷(片)(Didanosine)	ddI	NRTI	成人：体重≥60kg 200mg/次，2次/日；体重<60kg 125mg/次，2次/日	1）胰腺炎； 2）外周神经炎； 3）消化道不适，如恶心、呕吐、腹泻等； 4）乳酸酸中毒和(或)肝脂肪变性	与 IDV、RTV 合用应间隔 2 小时；与 d4T 合用会使两者的毒副作用叠加	同上
司他夫定(Stavudine)	d4T	NRTI	成人：30mg/次，2次/日； 儿童：1mg/kg，2次/日(体重>30kg 按 30kg 计算)	1）外周神经炎； 2）胰腺炎； 3）乳酸酸中毒和(或)肝脂肪变性	不能与 AZT 合用； 与 ddI 合用会使两者的毒副作用叠加	同上
阿巴卡韦(Abacavir)	ABC	NRTI	成人：300mg/次，2次/日； 新生儿/婴幼儿：不建议用本药； 儿童：8mg/kg，2次/日，最大剂量 300mg，2次/日	1）高敏反应，一旦出现高敏反应则终身停用本药； 2）恶心、呕吐、腹泻等	有条件时应在使用前查 HLA5701，如阳性不推荐使用	有进口药

续表

药物名称	缩写	类别	用法与用量	主要毒副作用	ARV 药物间相互作用和注意事项	备　注
替诺福韦酯(Tenofovir disoproxil)	TDF	NRTI	成人：300mg/次，1 次/日，与食物同服	1）肾脏毒性； 2）轻至中度消化道不适，如恶心、呕吐、腹泻等； 3）代谢如低磷酸盐血症，脂肪分布异常； 4）可能引起酸中毒和(或)肝脂肪变性		已有进口药；国产药正在申报中
恩曲他滨(Emtricitabine)	FTC	NRTI	成人：0.2g/次，1 次/日，可与食物同服	头痛、腹泻、恶心和皮疹，程度从轻到中等严重；皮肤色素沉着		已有国产药
齐多夫定/拉米夫定[Combivir(AZT＋3TC)]		NRTI	成人：1 片/次，2 次/日	见 AZT 与 3TC	见 AZT 与 3TC	进口药有供应
齐多夫定/拉米夫定/阿巴卡韦[Trizivir(AZT＋3TC＋ABC)]		NRTI	成人：1 片/次，2 次/日	见 AZT、3TC 和 ABC	见 AZT、3TC 和 ABC	已注册
奈韦拉平(Nevirapine)	NVP	NNRTI	成人：200mg/次，2 次/日； 新生儿/婴幼儿：5mg/kg，2 次/日； 儿童：＜8 岁，4mg/kg，2 次/日；＞8 岁，7mg/kg，2 次/日； 注意：奈韦拉平有导入期，即在开始治疗的最初 14 天，需先从治疗量的一半开始(每日一次)，如果无严重的副作用才可以增加到足量(每日两次)	1）皮疹：出现严重的或可致命性的皮疹后应终身停用本药； 2）肝损害：出现重症肝炎或肝功能不全时，应终身停用本药	引起 PI 类药物血浓度下降；与 IDV 合用时，IDV 剂量调整至 1000mg 3 次/日	有国产药

11

续表

药物名称	缩写	类别	用法与用量	主要毒副作用	ARV药物间相互作用和注意事项	备注
依非韦伦（Efavirenz）	EFV	NNRTI	成人：600mg/次，1次/日； 儿童：体重15～25kg，200～300mg，1次/日；25～40kg，300～400mg 1次/日；>40kg，600mg 1次/日； 睡前服用	1）中枢神经系统毒性，如头晕、头痛、失眠、非正常思维等； 2）皮疹； 3）肝损害； 4）高脂血症和高甘油三酯血症	与IDV合用时，IDV剂量调整到1000mg 3次/日； 不建议与SQV合用；	进口药可供应
依曲韦林[Etravirine（TMC125，Intelence）]	ETV	NNRTI	成人：200mg/次，每日2次，饭后服用	皮疹、恶心、腹泻、呕吐、乏力、周围神经病、头痛、血压升高等	不建议与NVP、EFV、TPV/r和未增强的PIs合用	已注册
茚地那韦（Indinavir）	IDV	PI	成人：800mg/次，3次/日； 儿童：500mg/m²体表面积，3次/日； 空腹服用	1）肾结石； 2）对血友病患者有可能加重出血倾向； 3）腹泻、恶心、呕吐等； 4）甲外翻、甲沟炎、脱发、溶血性贫血等； 5）高胆红素血症； 6）高脂血症、糖耐量异常、脂肪重新分布等PI类药物共性毒副作用	与NVP、EFV合用时，剂量增至1000mg 3次/日； 服药期间，每日均匀饮用1.5～2L水	已有国产药
利托那韦（Ritonavir）	RTV	PI	成人：在服药初至少用2周的时间将服用量逐渐增加至600mg/次，2次/日。通常为：第1、2天，口服300mg/次，2次/日；第3～5天，口服400mg/次，2次/日；第6～13天，口服500mg/次，2次/日	1）恶心、呕吐、腹泻、头痛等； 2）外周神经感觉异常； 3）转氨酶和γGT的升高； 4）血脂异常； 5）糖耐量降低，但极少出现糖尿病； 6）应用时间较长时可出现脂肪的重新分布	由于RTV可引起较重的胃肠道不适，大多数患者无法耐受本药，故多作为其他PI类药物的激动剂	已注册

续表

药物名称	缩写	类别	用法与用量	主要毒副作用	ARV 药物间相互作用和注意事项	备注
洛匹那韦/利托那韦(Lopinavir/Ritonavir)	LPV/r	PI	成人:2 片/次,2 次/日(Kaletra 每粒含量:LPV 200mg,RTV 50mg) 儿童:7～15kg,LPV 12mg/kg 和 RTV 3mg/kg,每天 2 次; 15～40kg,LPV 10mg/kg 和 RTV 2.5mg/kg,每天 2 次	主要为腹泻、恶心、血脂异常;也可出现头痛和转氨酶升高	与 ddI 合用时,ddI 应在本药服用前 1 小时或服用后 2 小时再口服	进口药可供应用
替拉那韦[Tipranavir(Aptivus)]	TPV	PI	成人:500mg/次,每日 2 次,同时服用利托那韦 200mg,每日 2 次,与食物同服提高血药浓度	腹泻、恶心、呕吐、头痛、乏力、转氨酶升高,甘油三酯升高等	与 ddI 合用时,与本药服用要间隔 2 小时	已注册
地瑞拉韦[Darunavir(Prezista)]	DRV	PI	成人:600mg/次,每日 2 次,同时服用利托那韦 100mg,每日 2 次,与食物同服提高血药浓度	肝损害	妊娠安全分类中被列为 B 类药物	已注册
拉替拉韦[Raltegravir(Isentress)]	RAV	整合酶抑制剂	成人:400mg/次,每日两次	1) 常见的有腹泻、恶心、头痛、发热等; 2) 少见的有腹痛、乏力、肝肾损害等		已有进口药

注:服用方法中 2 次/日=每 12 小时服药 1 次;3 次/日=每 8 小时服药 1 次

11

（1）评估疗效：

抗病毒治疗评估即：病毒学、免疫学和临床效果评估。病毒学的改变是最重要的指标。①病毒学指标：大多数患者抗病毒治疗后血浆病毒载量4周内应下降1个log以上，在治疗后的3～6个月应达到检测不到的水平。②免疫学指标：在HAART后3个月，$CD4^+$ T淋巴细胞数与治疗前相比增加了30%或在治疗后1年$CD4^+$ T淋巴细胞数增长100/mm^3，提示治疗有效。③临床症状：反映抗病毒治疗效果中最敏感的指标是体重增加，儿童则可观察身高、营养及发育情况。但在开始治疗的最初的3个月出现机会性感染者应与IRIS相鉴别。

（2）检测病毒耐药性：病毒耐药是抗病毒治疗失败的主要原因之一，对抗病毒疗效不佳或失败者可行耐药检测。

（3）观察药物副作用：

抗病毒药物的副作用直接影响患者的依从性，进而影响治疗的成败，所以适时监测并及时处理药物的副作用至关重要。轻微的药物副作用可通过对症处理得到缓解。但比较严重的不良反应则需调整方案：使用d4T、AZT或ddI后出现严重外周神经炎、脂肪重新分布、高乳酸血症、胰腺炎可更换为TDF（儿童ABC），出现乳酸酸中毒则停用所有的NRTI，换用EFV＋LPV/r，待酸中毒纠正后半年可以使用含TDF的方案。AZT出现严重骨髓抑制改为d4T或TDF（儿童ABC）。NVP出现严重皮疹或肝炎，应将其更换为LPV/r。EFV出现持续而严重的中枢神经系统毒性，如未合并结核或肝炎者，可以更换为NVP；合并肝炎者可以更换为LPV/r，合并结核者需经评估后决定。

（4）检测药物浓度：特殊人群用药在条件允许情况下可进行治疗药物浓度监测，如儿童、妊娠妇女及肾衰患者等。

（二）机会性感染的处理

1. 肺孢子菌肺炎（PCP） 病原治疗首选复方磺胺甲噁唑（SMZ-TMP），轻-中度患者口服TMP 20mg/（kg・d），SMZ 100mg/（kg・d），分3～4次用，疗程2～3周。重症患者给予静脉用药，剂量同口服。替代治疗：克林霉素600～900mg，静注，每6～8小时1次，或450mg口服，每6小时1次；联合应用伯氨喹15～30mg，口服，每日1次，疗程21天。氨苯砜100mg，口服，每日1次；联合应用甲氧苄胺嘧啶200～400mg，口服，每日2～3次，疗程21天。或喷他脒，3～4mg/kg，每日1次，缓慢静滴（60分钟以上），疗程21天。

其他关于激素的使用，人工辅助通气及对症治疗（参照本篇第十一章第十七节“肺孢子菌肺炎”）。

预防性治疗：是艾滋病防治机会性感染的重要措施，$CD4^+$ T淋巴细胞计数＜200/mm^3的成人和青少年，包括孕妇及接受HAART治疗者均应服药。药物首选SMZ-TMP，体重≥60kg者，2片/日，体重＜60kg者，1片/日。替代药品有氨苯砜。若抗HIV治疗使$CD4^+$ T淋巴细胞增至＞200/mm^3并持续≥3个月时，可停止预防用药。一旦$CD4^+$ T淋巴细胞计数又降低到＜200/mm^3时，应重新开始预防用药。

2. 结核病 艾滋病患者结核病的治疗原则与非艾滋病患者相同，抗结核药物使用时应注意与抗病毒药物之间的相互作用及配伍禁忌。

治疗药物：异烟肼（H）、利福平（R）、利福布汀（LB）、乙胺丁醇（E）、吡嗪酰胺（Z），根据情况也可选用对氨基水杨酸钠（PAS）、丁胺卡那（A）、喹诺酮类抗菌药物及链霉素（S）等。

如结核杆菌对一线抗结核药物敏感，则使用异烟肼＋利福平（或利福布汀）＋乙胺丁醇＋吡嗪酰胺进行2个月的强化期治疗，然后使用异烟肼＋利福平（或利福布汀）进行4个月的巩固期治疗。对抗结核治疗的反应延迟（即在抗结核治疗2个月后仍有结核病相关临床表现或者结核杆菌培养仍为阳性）或胸片上出现空洞的结核病患者，抗结核治疗疗程应延长至9个月。

如患者结核潜伏感染（结核特异性T淋巴细胞检测T-SPOT结果为阳性），可用以下方案进行干预：异烟肼300mg，每日1次口服，共9个月。

3. 非结核分枝杆菌感染 MAC感染治疗的首选方案为：克拉霉素500mg/次，2次/日（或阿奇毒素600mg/d）＋乙胺丁醇15mg/（kg・d）（分次服），重症患者可联合应用利福布汀（300～600mg/d）或阿米卡星（每次10mg/kg，肌内注射，1次/日），疗程9～12个月。替代治疗方案：利福布汀（300～600mg/d）＋阿米卡星（每次10mg/kg，肌内注射，1次/日）＋环丙沙星（750mg/次，2次/日），疗程9～12个月。其他分枝杆菌感染的治疗同结核病的治疗或根据具体鉴定的菌种采取相应的治理措施。

$CD4^+$ T淋巴细胞计数＜50/mm^3的艾滋病患者需要给予预防性治疗，方案是克拉霉素500mg/次，2次/日；或阿奇霉素，1200mg/周。如果患者不能耐受克拉霉素和阿奇霉素，可以选择利福布汀进行预防治疗，常规剂量为300mg，每日一次。如患者经HAART使$CD4^+$ T淋巴细胞数增加到＞100/mm^3并持续≥3个月时，可停止预防用药。一旦患者$CD4^+$ T淋巴细胞数＜50/mm^3，就应再次给予预防性治疗。

播散性MAC感染者在完成治疗（12个月以上）后，需要进行长期维持治疗（治疗方案与初始治疗方案一致）直至患者$CD4^+$ T淋巴细胞数增加到＞100/mm^3并持续≥6个月时为止。

4. 巨细胞病毒视网膜脉络膜炎 更昔洛韦10～15mg/（kg・d），分2次静滴；2～3周后改为5mg/（kg・d），每日1次静滴；或20mg/（kg・d）（分3次口服）。或膦甲酸钠180mg/（kg・d），分2～3次用（静脉应用需水化），2～3周后改为90mg/（kg・d）静滴，每日1次。病情危重或单一药物治疗无效时可两者联用。CMV视网膜炎可球

后注射更昔洛韦。

不主张进行CMV感染的一级预防。对于$CD4^+$ T淋巴细胞计数<200/mm³的患者，可定期检查眼底。一旦出现CMV病，应积极治疗，在疾病控制之后需序贯用药以预防复发。在经HAART治疗后$CD4^+$ T淋巴细胞计数>100/mm³且持续6个月以上时可以考虑停止预防给药。

5. 弓形虫脑病　病原治疗：首选乙胺嘧啶（负荷量100mg，口服，2次/日，此后50～75mg/d维持）+磺胺嘧啶（1～1.5g，口服，4次/日）。替代治疗：SMZ-TMP（3片，每日3次口服）联合克林霉素（600mg/次，静脉给药，每6小时给药一次）或阿奇霉素（0.5g，每日一次静脉给药）。疗程至少6周。对症治疗：降颅压、抗惊厥、抗癫痫等。

既往无弓形虫脑病史但$CD4^+$ T淋巴细胞数<100/mm³且弓形虫抗体IgG阳性的患者应预防用药，一般采用SMZ-TMP，每次2片，每日一次。对既往患过弓形虫脑病者要长期用乙胺嘧啶（25～50mg/d）联合磺胺嘧啶（2～4g/d）预防，直至$CD4^+$ T细胞增加到>200/mm³并持续≥6个月方可暂停用药。一旦$CD4^+$ T淋巴细胞数下降到<100/mm³，需重启预防用药。

6. 真菌感染

（1）念珠菌感染：口腔念珠菌感染：首选制霉菌素局部涂抹加碳酸氢钠漱口水漱口，疗效不好可口服氟康唑，首剂200mg，后改为100mg/次，2次/日，疗程7～14天。食管念珠菌感染：氟康唑首剂400mg口服，后改为每日200mg口服，不能耐受口服者静脉使用氟康唑（每日400mg）进行治疗，疗程为14～21天。肺部念珠菌感染：首选两性霉素B［0.6～0.7mg/(kg·d)］治疗，也可选用氟康唑［6mg/(kg·d)］口服或静滴，疗程通常3～6个月，影像学上肺部病灶吸收或钙化可停药。

重症患者氟康唑可增加剂量和延长疗程。非白念珠菌或耐药念珠菌感染可选用卡泊芬净、伏立康唑、伊曲康唑或两性霉素B等。

（2）新型隐球菌感染：新型隐球菌脑膜炎治疗：病原治疗分为诱导期、巩固期和维持期三个阶段，诱导期治疗经典方案为两性霉素B+5-氟胞嘧啶。两性霉素为0.5～1mg/kg，从小剂量每日递增试用，5-氟胞嘧啶每日100～150mg/kg，分3～4次口服。诱导治疗期4～8周，具体用法见本篇第十一章第三节“隐球菌病”。在脑脊液培养转阴后改为氟康唑（400mg/d）进行巩固期治疗，巩固治疗期至少8周，而后改为氟康唑（200mg/d）进行维持治疗，维持期至少1年，持续至患者通过抗病毒治疗后$CD4^+$ T淋巴细胞数>200/mm³并持续至少6个月时可停药。诱导期替代方案：氟康唑（400mg/d，口服或静滴）+5-氟胞嘧啶。脑脊液达到治愈标准后可改用氟康唑200mg/次，1次/日，预防复发。

肺隐球菌感染：推荐使用氟康唑：每日400mg口服或静滴，疗程6～12个月，如抗病毒治疗后$CD4^+$ T淋巴细胞数>100/mm³在治疗1年后停止氟康唑维持治疗。

一般不推荐一级预防。如患者反复出现念珠菌感染或感染的程度较重，可考虑预防用药，首选氟康唑200mg/次，1次/日口服。对于曾患隐球菌感染的患者需长期维持治疗以防止复发，首选氟康唑200mg/次，1次/日口服，也可使用同剂量的伊曲康唑替代。当患者的$CD4^+$ T淋巴细胞数>200/mm³并持续至少6个月时，可停止预防用药。一旦$CD4^+$ T淋巴细胞数<200/mm³需再次给予预防性治疗。

（三）机会肿瘤的处理　前述之淋巴瘤和卡波西肉瘤为艾滋病期中重要肿瘤，其治疗方法多属专科之列，应有专科医生依据相关指南进行。需注意抗病毒药物和化疗药物之间的相互作用。

（四）HAART治疗后特殊问题的处理

1. 方案的调整　初始抗反转录病毒治疗过程中若出现病毒学失败应改行二线治疗。治疗失败的定义是：开始治疗后12个月的血浆HIV RNA>50拷贝/ml或出现病毒载量反弹。

出现治疗失败时首先应评估患者的治疗依从性，如血浆HIV RNA>50拷贝/ml而<400拷贝/ml，需1个月后复查，如果HIV RNA>400拷贝/ml，应尽快调整方案。有条件者可行耐药性测定，并根据测定的结果调整。

二线方案的选择原则是最好选3种具有抗病毒活性的药物（原方案中具有抗病毒活性者可保留）；任何二线方案都应含一个有抗病毒活性的PI/r加一种未曾使用过的药物类型（即融合、整合酶或辅助受体抑制剂）或一种NNRTI。

新方案的治疗目标：血浆HIV RNA在3个月后<400拷贝/ml，6个月后<50拷贝/ml。

2. 免疫重建炎性反应综合征　免疫重建炎性反应综合征（immune reconstitution inflammatory syndrome，IRIS）是指艾滋病患者在抗病毒治疗后，因免疫功能的逐渐恢复所导致的临床综合征，主要表现为发热、潜伏感染显现或原有的感染加重或恶化。多种潜伏或活动的机会性感染在抗病毒治疗后均可发生IRIS，如结核病及非结核分枝杆菌感染、新型隐球菌感染、PCP、CMV感染、水痘-带状疱疹病毒感染、弓形虫病等，在合并HBV及HCV感染时IRIS可表现为病毒性肝炎的活动或加重。其中以分枝杆菌及新生隐球菌感染为多见。IRIS多出现在抗病毒治疗后3个月内，需与原发或新发的机会性感染相鉴别。

IRIS出现后应继续进行抗病毒治疗，IRIS通常为自限性，不用特殊处理而自愈；而有潜伏感染显现的IRIS，需要进行针对性的抗病原治疗；严重者可短期应用激素或非甾体类抗炎药等加以控制。

【预防】

艾滋病的预防是一个涉及全社会的工作，部分工作是

我们医务人员可以完成的，但绝大部分工作需全社会的共同协作努力才能做好。以切断传播途径为例，医务人员在性传播的工作中能够做的事不多，而在母婴传播阻断中，则医务人员为主要力量，血液传播措施，如静脉药瘾的劝阻以及防止毒品泛滥方面，是全社会的工作，医务人员可在戒毒中做些工作，但职业暴露后的及时处理，则医务人员起主要作用。以下先简介全社会应做的工作，然后详细介绍母婴传播的阻断和职业暴露后的预防。

1. 加强宣传，让全民了解艾滋病的三大传播途径，同时也教育大众，许多生活细节不会传播艾滋病，避免发生“恐艾”征。

2. 加强艾滋病的检测，掌握数据，以利于国家制定法律、法规。采取有效措施。

3. 加强业务培训，规范诊断与治疗，制定适合我国农村地区的治疗指导方案。

4. 性传播的阻断。由于我国新感染者中，性传播的比例已上升至首位，而性传播除因商业性行为导致的异性传播外，男男同性间的传播的比率也逐年上升，做好该途径的传播阻断极为困难，全社会各部门的协调至关重要。

5. 母婴传播的阻断是医务人员能够完成的工作，措施如下：

（1）药物干预：符合治疗标准的孕妇，按以下推荐方案尽早治疗并建议长期规律服药。

一线药物方案：①AZT＋3TC＋NVP；②AZT＋3TC＋LPV/r（$CD4^+$ T 细胞＞250/mm^3）。

替换方案：①TDF＋3TC（或 FTC）＋NVP；②TDF＋3TC（或 FTC）＋EFV（妊娠 3 个月内禁用）。

母乳喂养的新生儿则应每日服 NVP 共 6 周，人工喂养者则每日服 AZT 或 NVP 共 6 周。

11

而未达到治疗标准的孕妇，推荐的方案如下：

母亲从孕 14 周开始 HAART。一线药物方案：AZT＋3TC＋LPV/r。替换方案：①AZT＋3TC＋ABC；②AZT＋3TC＋EFV；③TDF＋3TC＋EFV（该方案于 3 个月内禁用）。新生儿的处理方案同前。

（2）分娩方式：产科医生应对孕妇进行 HIV 传播危险性的教育。并决定分娩方式：

①剖宫产分娩：择期剖宫产可降低母婴传播几率，一般在妊娠 38 周。但急诊剖宫产对预防母婴传播无明显作用。②阴道分娩：应尽量避免会阴侧切术、产钳或吸引器助产等。需严格掌握指征。

（3）产后干预：应提供喂养咨询，指导婴儿喂养方式，包括：①人工喂养：可完全杜绝 HIV 通过母乳传播给新生儿，是最安全的喂养方式。②单纯母乳喂养：符合下列条件之一者，可以采用单纯母乳喂养，即继续人工喂养、会导致婴儿患病和死亡者；婴儿早期已诊断感染 HIV 者；以及孕妇分娩后继续 HAART 者。

6. 血液传播的阻断。包括：禁止静脉吸毒，我国禁毒工作一直在加强，因牵涉面极广，难度大。加强血制品管理，我国已有惨痛的教训，目前已采取严打地下血站、血霸，对供血者严格进行 HIV 抗体检测等措施，此外，对人体白蛋白、丙种球蛋白的管理均十分重要。

7. 职业暴露后艾滋病的阻断是我们医务人员可以做到的，以下分 5 方面详细介绍，以保护医务人员及其他相关人员安全。

（1）暴露危险度评估

1）暴露源及其危险度：具有传染性的暴露源包括血液、体液、精液和阴道分泌物。而脑脊液、关节液、胸腔积液、腹水、心包积液、羊水也具有传染性，但危险程度不明确。粪便、鼻分泌物、唾液、痰液、汗液、泪液、尿液及呕吐物不具有传染性。

2）暴露源危险度的分级：①低传染性：病毒载量水平低、无症状或高 CD4 水平。②高传染性：病毒载量水平高、AIDS 晚期、原发 HIV 感染、低 CD4 水平。③暴露源情况不明：暴露源所处的病程阶段不明、暴露源是否为 HIV 感染不明。

发生职业暴露的途径包括：暴露源刺伤或割伤皮肤、暴露源沾染不完整皮肤或黏膜。如暴露源为 HIV 感染者的血液，则经皮肤损伤感染 HIV 的危险性为 0.3%，经黏膜暴露为 0.09%，经完整皮肤暴露的危险度尚不明确，一般认为比黏膜暴露低。暴露量大、污染器械直接刺破血管、组织损伤深者的危险性大。

3）暴露程度分级：①一级暴露：暴露源为体液或者含有体液、血液的医疗器械、物品；暴露类型为暴露源沾染了不完整的皮肤或黏膜，但暴露量小且暴露时间较短。②二级暴露：暴露源为体液或者含有体液、血液的医疗器械、物品；暴露类型为暴露源沾染了不完整的皮肤或黏膜，暴露量大且暴露时间较长；或暴露类型为暴露源刺伤或割伤皮肤，但损伤程度较轻，为表皮擦伤或针刺伤（非大型空心针或深部穿刺针）。③三级暴露：暴露源为体液或含有体液、血液的医疗器械、物品；暴露类型为暴露源刺伤或割伤皮肤，但损伤程度较重，为深部伤口或割伤物有明显可视的血液。

（2）HIV 职业暴露后的处理原则

1）用肥皂液和流动的清水清洗被污染局部。

2）污染眼部等黏膜时，应用大量生理盐水反复对黏膜进行冲洗。

3）存在伤口时，应轻柔挤压伤处，尽可能挤出损伤处的血液，再用肥皂液和流动的清水冲洗伤口。

4）用 75% 的酒精或 0.5% 碘伏对伤口局部进行消毒、包扎处理。

（3）HIV 暴露后预防性治疗：方案含基本用药，首选用 AZT＋3TC、LPV/r 或 EFV 组合，次选 d4T＋3TC，或 TDF＋FTC；需强化者少。

孕期3个月以内的妇女如发生职业暴露，应避免使用依非韦伦，因其具有致畸作用。

在发生HIV暴露后尽可能在最短的时间内（尽可能在2小时内）进行预防性用药，最好不超过24小时，但即使超过24小时，也建议实施预防性用药。基本用药方案和强化用药方案的疗程均为连续服用28天。

药物选用方案依暴露源的不同而异，如暴露源为低传染性（指无症状者，病毒载量<1500拷贝/ml）的HIV阳性患者，还应参考暴露级别的不同，决定方案，若为一、二级暴露，采用基本药物，三级暴露则应强化用药。而暴露源属高传染性（指有症状的艾滋病患者，病毒载量高），且暴露属一级者，也选基本用药，二、三级暴露者则均选择强化用药。

当HIV感染状态不明或暴露源不明时，一级暴露后通常不进行预防用药。若HIV感染状态不明时，而暴露为二或三级时也无须预防；如暴露源为HIV高危者则采取基本用药方案预防。

（4）HIV暴露后的监测：发生HIV暴露后应立即在其后的4周、8周、12周和6个月后定期检测HIV抗体。一般不推荐进行HIV P24抗原和HIV RNA测定。

（5）预防职业暴露的措施

1）有可能接触患者血液、体液的工作人员，必须佩戴手套。操作完毕脱去手套后，立即洗手，医务人员手部皮肤存在破损时，必须戴双层手套。

2）在进行有可能发生血液、体液飞溅的诊疗和护理操作过程中，医务人员除需佩戴手套和口罩外，还应戴防护眼镜；当有可能大面积飞溅时，还应穿上具有防渗透性能的隔离服。

3）使用后的锐器应当直接放人坚固、安全的利器盒中作安全处置；抽血时应使用真空采血器和蝶形采血针；禁止对使用后的一次性针头复帽；禁用手直接接触使用过的针头、刀片等锐器。

8. 疫苗　由于HIV基因变异率高，基因又整合人人宿主细胞中，HIV又可直接侵犯宿主免疫系统，使疫苗研发的难度加大，二十多年来的研究仍无成功疫苗问世。国内外的研究者仍在继续努力。

参考文献

1. 卢洪洲. 艾滋病及其相关疾病临床路径. 上海：上海科技出版社，2011.

2. 张福杰，卢洪洲. HIV感染者常见机会感染的诊疗指南. 北京：北京大学出版社，2011.

3. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. [2011-10-14]. http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.

4. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents—A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. [2011-01]. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.

第七章　立克次体病

11

第一节　概　　述

金嘉琳　张文宏

立克次体病（rickettsiosis）乃立克次体目中某些致病微生物所引起的多种急性感染的统称，呈世界性或地方性流行，临床表现轻重不一。传播媒介主要为节肢动物如蜱、虱、蚤、螨等，也可因家畜如猫、犬等抓、咬而发生。

【病原】

立克次体是一类原核细胞型微生物，较细菌略小，呈多形球杆状，在光学显微镜下即可看到。最小为柯克斯体，较大者为斑点热群立克次体。革兰染色阴性，吉姆萨染色呈紫色，两端染色较深。立克次体的生物学性状接近细菌，有细胞壁，以二分裂法繁殖，同时含有RNA和DNA，有不完整的酶系统，对多种抗菌药物敏感，故在分类学上仍将立克次体列入细菌门。但普氏立克次体、贝纳柯克斯体等在感染宿主细胞中，早期存在“复制”现象，且绝大多数立克次体需在细胞内繁殖，因此，立克次体介于细菌与病毒间，比较接近对营养苛求的革兰阴性杆菌的微生物。立克次体、细菌以及病毒之间的主要生物学特性比较（表11-7-1）。

表 11-7-1　立克次体、细菌及病毒的主要生物学特性比较

特性	细菌	立克次体	病毒
生物体类型	原核细胞	原核细胞	非细胞
繁殖方式	二分裂	二分裂	复制
在无生命培养基中生长	+	–	–
细胞内寄生	兼性	专性	专性
含胞壁酸	+	+	–
内毒素脂多糖	+	+	–
核酸类型	DNA+RNA	DNA+RNA	DNA/RNA
对抗生素敏感性	+	+	–

近年来，随着分子生物学的进展，旧的分类已不能完全反映立克次体目中所有种属的全貌，故根据遗传物质进行的新分类，《伯杰系统细菌学手册》第 2 版(2005 年)将立克次体目微生物分为 3 科，即立克次体科、无形体科和全孢菌科(*Holosporaceae*)。与第 1 版相比，取消了族(tribe)一级分类单元和罗莎利马体属(*Rochalimaea*)属名，原罗莎利马体属微生物并入巴通体科，将巴通体科归入根瘤菌目(*Rhizobiales*)；无形体科的血虫体属(附红细胞体，*Eperythrozoon*)和血巴通体属(*Haemobartonella*)归入支原体目的支原体科，柯克斯体属(*Coxiella*)和立克次小体属(*Rickettsiella*)归入军团菌目(*Legionellanes*)；新设东方体属，将第 1 版列入立克次体科、无形体科中的一些属进行了重新组合(表 11-7-2)。

表 11-7-2　立克次体目新分类(《伯杰系统细菌学手册》第 2 版)

科　名	属　名	主要种名
立克次体科(*Rickettsiaceae*)	立克次体属(*Rickettsia*)	普氏立克次体(*R. prowazekii*)
		立氏立克次体(*R. rickettsii*)
		斑疹伤寒或莫氏立克次体(*R. ty p hi*)
	东方体属(*Orientia*)	恙虫病立克次体(*O. tsutsu gam ushi*)
无形体科(*Ana plasmataceae*)	无形体属(*Ana plasma*)	边缘无形体(*A. marginale*)
		牛无形体(*A. bovis*)
		中央无形体(*A. cent rale*)
		绵羊无形体(*A. ovis*)
		嗜吞噬细胞无形体(*A. phagocytop hilum*)
		扁平无形体(*A. platys*)
	埃立克体属(*Ehrlichia*)	犬埃立克体(*E. canis*)
		查菲埃立克体(*E. chaffeensis*)
		伊氏埃立克体(*E. ewingi*i)
		鼠埃立克体(*E. muris*)
		反刍动物埃立克体(*E. ruminantium*)
	埃及小体属(*Eegyptianalla*)	雏埃及小体(*E. pullorum*)
	考德里体属(*Cowdria*)	
	新立克次体属(*Neorickettsia*)	蠕虫新立克次体(*N. helminthoeca*)
		里氏新立克次体(*N. risticii*)
		腺热新立克次体(*N. sennetsu*)
	沃尔巴克体属(*Wolbachia*)	*W. pipientis*
		W. melop hagi
		W. persica
	客鲍体属(*Xenohalioti*)	加州客鲍体(*X. californiensis*)
全孢菌科(Holosporaceae)	全孢螺菌属(*Holospora*)	

11

为便于临床应用，立克次体属被分为2个生物群：斑疹伤寒群（包括普氏、莫氏立克次体）与斑点热群。斑点热是由病原体为斑点热群立克次体（*Spotted fever group rickettsiae*，SFGR）引起的一组经蜱、螨或蚤传播的疾病总称。目前已发现30余种SFGR，证实对人类有致病性的有10余种（表11-7-3）。

表11-7-3　新发现致病性斑点热及可能致病性斑点热

	立克次体名称	所致疾病		立克次体名称	所致疾病
新发斑点热	日本立克次体	日本或东方斑点热	可能致病斑点热	派氏立克次体	派氏立克次体病
	康氏立克次体阿斯特拉罕亚种	阿斯特拉罕热		马赛立克次体	未命名
	非洲立克次体	非洲蜱咬热		*R. marmionii*	未命名
	弗诺立克次体	Flinders 岛斑点热		*R. felis*	蚤传斑点热
	西伯利亚立克次体内蒙古亚种	淋巴管炎立克次体病		康氏立克次体印度亚种	印度蜱传斑点热
	斯洛伐克立克次体	蜱传淋巴结病		加拿大立克次体	未命名
	黑龙江立克次体	远东斑点热		*R. amblyommii*	未命名
	埃氏立克次体	未命名		*R. texiana*	未命名
				瑞士立克次体	未命名

经过重新组合，无形体包括7个属，其中无形体属和埃立克体属囊括了立克次体科中通过蜱类传播、感染外周血细胞（粒细胞、单核细胞、红细胞和血小板）的所有病原体。这些病原体引起的新现、再现传染病近年受到高度重视。现将与人和动物疾病相关的重要病原体列成表11-7-4。

表11-7-4　无形体科中的重要病原体

病原体新种名	病原体旧种名	所致疾病	常见宿主	寄生细胞	传播媒介	地区分布
查菲埃立克体（*E. chaffeensis*）	无	人单核细胞埃立克病（HGE）	犬、鹿、人	单核细胞	美洲钝眼蜱（*Amblyomma americanum*）	美国、欧洲、中国，中、南美洲
嗜吞噬细胞无形体（*A. phagocytophilum*）	HGE病原体、马埃立克体（*E. equi*）、嗜吞噬细胞埃立克体（*E. phagocytophilum*）	人粒细胞埃立克体病（HGE）	鼠、鹿、人、马、牛、羊	粒细胞	肩突硬蜱（*Ixodes scapularis*）、太平洋硬蜱（*I. pacificus*）、篦子硬蜱（*I. ricinus*）	美国、欧洲
里氏新立克次体（*N. risticii*）	里氏埃立克体（*E. risticii*）	马埃立克体病	马	单核细胞	—	美国
犬埃立克体（*E. canis*）	无	犬埃立克体病	犬、狼、胡狼	单核细胞	血红扇头蜱（*Rhipicephalus sanguineus*）	全球
腺热新立克次体（*N. sennetsu*）	腺热埃立克体（*E. sennetsu*）	腺热症	人	单核细胞	—	日本、马来西亚
尤因埃立克体（*E. ewingii*）	无	犬和人粒细胞埃立克体病	犬、人	粒细胞	美洲钝眼蜱（*Amblyomma americanum*）	美国
扁平无形体（*A. platys*）	扁平埃立克体（*E. platys*）	犬血小板减少症	犬	血小板	血红扇头蜱（*Rhipicephalus sanguineus*）	全球
反刍动物埃立克体（*E. ruminantium*）	反刍类考德里体（*C. ruminantium*）	心水症	牛、绵羊、山羊	内皮细胞	美洲钝眼蜱（*Amblyomma americanum*）	非洲、加勒比海地区
边缘无形体（*A. marginale*）	无	牛无浆体病	反刍动物	红细胞	多种蜱类（*Varous tick*）	全球

11

传统意义上讲，通过病原体分离以及分子生物学证据表明中国至少存在10种立克次体病。其中包括流行性斑疹伤寒、地方性斑疹伤寒、恙虫病、北亚蜱传斑点热、黑龙江蜱传斑点热、内蒙古蜱传斑点热、急慢性Q热以及近年新发现的人单核细胞埃立克体病(human monocytic ehrlichiosis,ME)、人粒细胞无形体病(human granulocytic anaplasma,HGA,以前也称之为人粒细胞埃立克体病HGE)以及巴通体病(表11-7-5)。

表11-7-5 人类的主要立克次体病

疾病名称	媒介节肢动物	传染源	皮疹性质	外斐试验			地区分布
				OX_{19}	OX_2	OX_K	
流行性斑疹伤寒	人虱	人、飞行松鼠	斑丘疹、瘀点	+++	+	−	世界性
地方性斑疹伤寒	鼠蚤	小啮齿动物	斑丘疹	++	+	−	世界性
落基山斑点热	蜱	野生啮齿动物、狗	淡红斑丘疹或瘀点	+	+	+	美、其他西半球国家
北亚蜱传立克次体病	蜱	野生啮齿动物	同上	+	+	−	西伯利亚、中亚、蒙古
南欧热(马赛热)	蜱	野生啮齿动物、狗	同上	+	++	−	非洲、地中海沿岸、印度
澳洲斑点热	蜱	野生啮齿动物、袋鼠	同上	+	++	−	澳大利亚
立克次体痘	螨	家鼠、田鼠	水痘样	±	−	−	北美、非洲、东北亚
恙虫病	螨	野生啮齿动物	斑丘疹	+	−	+++	亚洲、大洋洲、南太平洋
Q热	蜱	小哺乳动物、牛	−	−	−	−	岛屿
战壕热	人虱	羊、人、猫、狗	淡红斑丘疹	−	−	−	世界性
猫抓病	−		−	−	−	−	可能世界性

注：某些立克次体病如复发型斑疹伤寒、埃立克体病、猫抓病和战壕热外的巴通体病等未列入本表内

除贝纳柯克斯体外，大多立克次体对热和化学消毒剂敏感，对低温和干燥有较强耐受力。在室温放置数小时，56℃经30分钟和在4℃水中24小时即失去活力。在0.5%苯酚(石炭酸)或煤酚皂(来苏)中5分钟内即被灭活。贝纳柯克斯体能耐70℃数分钟，在室温中存活1年半，在1%苯酚中可存活24小时。

各种立克次体在节肢动物体内主要寄生于肠壁上皮细胞内，而在温血动物体内则主要在微血管内皮细胞中繁殖。

立克次体有两种主要抗原，一为可溶性抗原，存在于细胞壁表面的黏液层中，具群特异性；另一为外膜抗原，具种特异性。除恙虫病东方体外，立克次体体内大多含有内毒素样物质。

【流行病学】

(一) 传染源 主要为小哺乳动物(啮齿类)和家畜，而人则是流行性斑疹伤寒和战壕热的唯一或主要传染源。

(二) 传播途径 传播媒介绝大多数为节肢动物，如蜱、虱、蚤、螨等。各种立克次体以共生形式存在于节肢动物体内。立氏立克次体、恙虫病东方体、小蛛立克次体等可经卵传代。蜱、螨、虱、蚤等的粪便中均含有病原体，而随粪排出体外；此外，蜱和螨体内的立克次体尚可进入唾液腺和生殖道中。各种立克次体主要经节肢动物叮咬从皮肤进入人体，而贝纳柯克斯体主要从呼吸道进入体内而使人受染。

(三) 易感者 人群普遍易感，不同立克次体病的好发人群有较大差别。人感染后可获相当稳固的免疫力，在立克次体各群内尚存在交叉免疫现象。某些患者临床痊愈后，病原体可依然潜伏体内伺机而动，当体内免疫力相对减弱时即可复发，但一般于停药后1～2周内发生，可能与应用氯霉素、四环素类等时间过早、疗程过短等因素有关。患流行性斑疹伤寒后数月至数年可在无再感染的情况下复发(称复发型斑疹伤寒)，乃一特殊例子。

和其他传染病一样，我国的绝大多数立克次体病的流行已基本得到控制，流行性斑疹伤寒、地方性斑疹伤寒、Q热等已很少见，但有些立克次体病，如恙虫病的疫情仍值得重视，近年来，南方老疫区经一段平息后疫情又有所回升，并发现一些新的疫区或疫源地。1986年以前，恙虫病主要分布在中国南方省份，目前该病已遍及全国。如2005年云南省发生中小学生野外田间劳动恙虫病集体暴发流行。

2006年秋季，江苏省盐城地区，发生118人感染发病的流行。目前该病被认为是东南亚地区重要的传染病。

无形体病与埃立克体病是近年来发现的一类重要蜱传立克次体病。对东北大兴安岭地区蜱咬后发热患者血标本进行检测，结果发现该地区存在人无形体感染人群。2006年10月，中国安徽省发生一起人粒细胞无形体病院内感染暴发流行，与原发患者密切接触的9名患者家属及医务人员在患者大出血抢救过程中感染发病。通过回顾性实验室调查结果显示，在2003—2006年间，中国湖北、山东、河南等省份均有阳性病例。

【发病机制与病理】

立克次体病除Q热和猫抓病外，其发病机制与病理基本相同，仅程度轻重不同而已。病原体经皮肤侵入后，先在局部淋巴组织或小血管内皮细胞中生长繁殖，并产生初次立克次体血症。继而病原体在全身脏器小血管内皮细胞内建立新的感染灶，大量增殖后导致继发性立克次体血症及各种临床症状；并引起细胞肿胀破裂，血管腔内有不同程度的阻塞和血栓形成。此外，血管周围炎、组织坏死和毛细血管通透性增加，导致了出血、血浆外渗、有效血容量减少，以及DIC、凝血机制障碍、少尿、氮质血症、心肌损害等。暴发型病例的毛细血管呈扩张、血流淤滞，而毛细血管的通透性并不增加，体液也未漏入血管外间隙中。

基本病理改变位于血管，伴有全身实质性脏器广泛的血管周围病变，最常见于皮肤、肌肉、心脏、肺和脑。落基山斑点热的病变最显著，最多样化，表现为内皮细胞肿胀、增生和退行性变，常伴有血栓形成、血管腔堵塞。小动脉的肌层细胞肿胀和纤维样变，外膜有单核细胞、淋巴细胞和浆细胞浸润。血管损伤散布于动脉、静脉和毛细血管，大多数血管床仍保持正常结构。地方性斑疹伤寒、流行性斑疹伤寒和恙虫病的变化与落基山斑点热相似，但血栓少见，累及肌肉更属罕见。

每种立克次体病中都有间质性心肌炎，但落基山斑点热和恙虫病中病变通常更广泛。所有立克次体病在脑中均可发现神经胶质结节，脑组织和心肌中可见微小梗死灶，以斑点热最为常见。

许多立克次体病可伴发立克次体肺炎，这在Q热中更是特征性病理改变。在组织切片中偶可观察到立克次体，用革兰染色效果较差，用吉姆萨染色则效果较好。采用免疫荧光技术可识别组织标本中不同的立克次体。

【临床表现】

多数立克次体病临床上可表现为发热、头痛和皮疹三联症，多发于春季和夏季，常有蜱咬、近期野营或职业性暴露病史。立克次体病各自不同的临床特征分述于各节中。

【实验室检查】

用于立克次体病诊断的方法虽有多种，但最常用者仍为外斐试验。其原理为变形杆菌菌体抗原与立克次体有交叉抗原，故可用于立克次体的检测，如OX_2与斑点热群、OX_{19}与斑疹伤寒群、OX_k与恙虫病东方体。宜取双份或三份血清标本（初入院、第2周和恢复期），滴定效价在1∶160以上者为阳性，有4倍以上增长者则更具诊断意义。外斐试验简便，阳性率为70%～80%，但特异性较差，可与回归热、疟疾、伤寒以及变形杆菌感染等交叉凝集而出现假阳性。而且此反应出现较晚，不能作早期诊断，不能鉴别流行性斑疹伤寒与地方性斑疹伤寒。较好的血清学诊断方法为IFA、ELISA、固相放射免疫测定（SPRIA）以及间接血凝试验等检测特异性IgM或IgG，可鉴别流行性斑疹伤寒与地方性斑疹伤寒，特异性及敏感性均高，若检测特异性IgM可用于早期诊断。在欧美，这些方法已代替外斐试验成为实验室诊断的主要方法。免疫电镜、PCR检测应用较少或仅供研究之用。

病原体的分离可采用鸡胚培养、组织培养，或豚鼠、小鼠、大鼠等动物接种。战壕热的病原体可在以血琼脂为基础的培养基上生长，除战壕热病原体和其他巴通体之外，其他人类立克次体病病原体的初代分离均采用豚鼠或（和）小鼠接种。这些均需要特定设备和技术储备及生物安全3级实验室。由于患者血中立克次体很少，接种和组织培养等方法往往失败，且易导致实验室传播，不宜推广。早期有效的治疗可使抗体产生延迟1周左右，因而必须在发病后4～6周重复血清学检查1次。

【治疗】

多西环素（强力霉素）、氯霉素、四环素等对各种立克次体病均有相当疗效。多西环素在国内某些报告中的疗效尤为突出，可使发热和其他症状及早消退，病程明显缩短，病死率大幅度下降。目前一般多以多西环素口服为首选，每次100mg，每日2次，在热退后一般需要再用药3日。体外药敏试验证实氟喹诺酮类、利福平以及新大环内酯类对立克次体有效，但尚缺乏充分的临床验证。β-内酰胺类、氨基糖苷类以及复方磺胺甲噁唑对立克次体病无效。

对于确诊的危重患者，对症支持疗法非常重要，重症患者出现呼吸窘迫时可考虑呼吸机辅助呼吸，急性肾功能不全时可考虑透析治疗，同时还要注意纠正贫血与凝血功能障碍。在疗程中采用短期大剂量肾上腺皮质激素治疗的作用不肯定。

【预防】

预防接种大多采用灭活疫苗，有鸡胚疫苗、虱肠疫苗、鼠肺疫苗、幼虱疫苗等，对斑疹伤寒群疾病均有一定成效；可减轻病情、缩短病程，降低病死率和控制当时的流行。Q

热灭活疫苗和斑点热灭活疫苗接种也可取得较好效果，且后者对群间各疾病具有交叉保护作用。恙虫病东方体由于存在抗原类型多、抗原性弱、难以提纯等问题，因此疫苗接种尚未获得满意效果。

第二节　流行性斑疹伤寒

金嘉琳　张文宏

流行性斑疹伤寒（epidemic typhus），又称虱传斑疹伤寒（louse-borne typhus）或“典型斑疹伤寒”，是普氏立克次体（*Rickettsia prowazekii*）通过体虱传播的急性传染病。其临床特点为持续高热、头痛、瘀点样皮疹（或斑丘疹）和中枢神经系统症状，自然病程约为 2～3 周。患流行性斑疹伤寒后数月至数年，可能出现复发，称为复发型斑疹伤寒，又称 Brill-Zinsser 病。

【病原】

病原为普氏立克次体，与其他立克次体在形态学上并无明显差别，在虱肠中发育阶段呈多形性变化。病原体的基本形态为微小球杆状，沿长轴排列成链状，革兰染色阴性。通常寄生于人体小血管内皮细胞胞质内和体虱肠壁上皮细胞内，在立克次体血症时也可附着于红细胞和血小板上。病原体的化学组成和代谢物有蛋白质、糖、脂肪、磷脂、DNA、RNA、内毒素样物质、各种酶等，其胞壁组成近似革兰阴性杆菌的细胞壁。

病原体对热、紫外线、一般化学消毒剂均很敏感，56℃ 30 分钟和 37℃ 5～7 小时即被杀灭，对低温及干燥有较强耐受力；－30℃以下可保存数月至数年，在干虱粪中可保存活力达数月。病原体可在组织培养中生长，在鸡胚卵黄囊中的生长尤为旺盛。以感染组织或分泌物注入虱肠内可获得几乎纯粹的病原体。

【流行病学】

该病呈世界性分布。在 1918—1922 年间，前苏联和东欧有 3000 万人曾患该病，约 300 万人死亡。第二次世界大战后，流行性斑疹伤寒的发病已大为减少，主要见于非洲，尤以埃塞俄比亚为多，还有中南美洲等。该病在国内已基本得到控制，1986 年以后发病率下降并维持在 1/10 万以下，2005 年起已经从乙类传染病调整为丙类传染病。

（一）传染源　患者是本病的唯一或主要传染源。患者自潜伏期末 1～2 日至热退后数日均具传染性，整个传染期约 3 周，但以第 1 周的传染性为最强。病原体在某些患者体内可长期潜伏于单核-吞噬细胞系统，在人体免疫力相对降低时即增殖而导致复发。

除人之外，飞行松鼠（flying squirrel）也是普氏立克次体的贮存宿主。这种松鼠分布于美国东部及中部，松鼠间传播的媒介可能是虱或蚤，但使人受染的途径尚不明确。

（二）传播途径　体虱是传播本病的主要媒介，头虱和阴虱虽也可作为媒介，但意义不大。蜱主要在动物间传播普氏立克次体，是否可传播于人有待进一步研究。

体虱专吸人血，在适宜温度下行动活跃，易在人群中散布，当患者高热时即迅速逃离而另觅新主。受染体虱的唾液中并不含有立克次体，但当吮吸人血时同时排泄含病原体的粪便于皮肤上，此时立克次体可通过叮咬或抓痕处而进入体内。有时人因抓痒而将虱压碎，则虱体内的病原体也可经抓破处而接种于皮肤内。干虱粪中的病原体可成为气溶胶而被吸入呼吸道中，或由眼结膜进入体内而发生感染。实验室工作人员易发生气溶胶感染。有将虱咬碎坏习惯者，可因立克次体透过口腔黏膜而受染，通过尸检或输血而发病的机会极少。

虱吮吸患者血液时将病原体吸入胃肠道，立克次体即侵入虱肠壁上皮细胞内，4～5 日后细胞因肿胀过甚而破裂，于是大量立克次体进入肠腔，并随虱粪排出体外。一般在受染后 7～10 日，也可延长至 3 周以上，虱本身也因感染所致的肠阻塞而死亡。虱体内的立克次体并不经卵传代，虱离高热患者及死亡者而趋健康人，因而引起本病的传播。

迄今为止，以患者为传染源，体虱为传播媒介这一“人—虱—人”的传播方式，仍是本病流行病学的特点。

（三）易感者　各年龄组对该病均具高度易感性，15 岁以下的儿童得该病时病情较轻。一次得病后有相当持久的免疫力，偶可再次感染发病。除复发型斑疹伤寒外，短期内复发极少见。

该病的流行以冬春季为多见，因气候寒冷，衣着较厚，且少换洗，故有利于虱的寄生和繁殖。该病以往较多发生于寒冷地区，但近年来热带地区如非洲等地也有较多病例报道。

【发病机制与病理】

主要发病机制为病原体所致的血管病变、毒素引起的毒血症和一些免疫、变态反应，已于概论中叙及。

在立克次体病中，该病和落基山斑点热的小血管病变一般较显著，呈增生性、血栓性或坏死性。血管内皮细胞大量增生，形成血栓，血管壁有节段性或圆形坏死。血管外膜有浆细胞、单核细胞和淋巴细胞浸润，因而血管周围出现具一定特征性的粟粒形“斑疹伤寒结节”或肉芽肿。此种病变遍布全身，尤以皮肤的真皮、心肌、脑、脑膜、睾丸间质、肾、肾上腺、肝、肺泡壁等处较显著，引起了临床上各种相应症状，如皮疹、心血管功能紊乱、神志改变、脑膜刺激征、肝功能损害、肺炎、休克等。

中枢神经系统中以大脑灰质、小脑、延髓、基底节、脑桥、脊髓等部分的损害占重要地位，其严重性和弥漫性致使患者的神经精神症状在体温下降后仍可延续多时。

除斑疹伤寒结节外，该病以全身毒血症症状为其早期表现，而无特征性的病理变化，常见者有支气管肺炎、脑膜

脑炎、蛛网膜微小出血、肝肾浊肿等。脾呈急性肿大，网状内皮细胞、淋巴母细胞、淋巴细胞和浆细胞均见增生。肾上腺有出血、水肿和实质细胞退行性变。

【临床表现】

一般可分为典型和轻型两种，另有复发型斑疹伤寒。

（一）典型 潜伏期5～21日，平均为10～12日。少数患者有2～3日的前驱症状，如疲乏、头痛、头晕、畏寒、低热等。大多起病急骤，伴寒战、剧烈持久头痛、周身肌肉疼痛、眼结膜及脸部充血等。

1. 发热 体温于第2～4日即达高峰（39～40℃以上），第1周呈稽留型，第2周起有弛张趋势。热程通常为14～18日，热度于2～4日内迅速退至正常。近年来报告的病例中，其热型多为弛张或不规则，可能与抗生素的应用有关。

2. 皮疹 为重要体征，见于80%以上的病例，于病程第4～6日出现，初见于胸、背、腋窝、上臂两侧等处，1日内迅速发展至全身，面部通常无疹，下肢皮疹也较少。疹呈圆形或卵圆形，直径约2～4mm，初为鲜红色斑丘疹，按之褪色，继转为暗红色或瘀点样。皮疹于5～7日消退，瘀点样疹可持续1～2周，遗有棕黄色斑或有脱屑。

3. 神经系统症状 较明显，且很早出现，表现为惊恐、兴奋、剧烈头痛，发疹时可伴神志迟钝、谵妄，偶有脑膜刺激征、肌肉和舌震颤、昏迷、大小便失禁、吞咽困难、听力减退等。

4. 心血管系统症状 心率增速与体温升高一般成正比，有中毒性心肌炎时可出现奔马律、心律失常等。休克或低血压乃失水、微循环障碍、心血管及肾上腺功能减退等的综合后果。

其他症状尚有咳嗽、胸痛、呼吸急促、恶心、呕吐、食欲减低、便秘、腹胀等，偶有黄疸、发绀、肾功能减退。脾脏多轻度肿大，部分病例有肝大。体温下降后除严重患者的神经系统症状外，各种症状均见好转，头痛减轻、食欲恢复。

（二）轻型 近年来国内轻型病例较多见，可能与人群免疫水平和早用抗菌药物有关，其特点为：①热程较短（8～9日）、热度较低（39℃左右）；②毒血症症状较轻，但仍有明显周身疼痛；③皮疹呈充血性斑丘疹，见于胸、腹部，无疹者也占一定比例；④神经系症状轻，持续时间短，主要表现为头痛、兴奋等；⑤肝脾大不多见。

（三）复发型斑疹伤寒（Brill-Zinsser disease） 也称Brill-Zinsser病，国外多见于东欧及东欧人移居美国者，国内很少见。主要临床表现可归纳为：①呈轻型经过，毒血症症状及中枢神经系症状较轻；也有少数致死病例；②呈弛张热，热程7～11日；③无皮疹，或仅有稀少斑丘疹；④散发，无季节性，大年龄组发病率明显较高。

【并发症】

支气管肺炎是流行性斑疹伤寒的常见并发症，其他尚有中耳炎、腮腺炎、心内膜炎、脑膜脑炎等，偶见趾、指、阴囊、耳垂、鼻尖等坏死或坏疽，以及走马疳、胃肠道出血、胸膜炎、流产、急性肾炎等。轻型病例和复发型斑疹伤寒很少有并发症。

【实验室检查】

（一）血尿常规 白细胞计数多在正常范围内，约1/4在10×10^9/L以上，少数低于5×10^9/L。血小板数一般下降，嗜酸性粒细胞显著减少或消失。蛋白尿常见，偶有红、白细胞及管型。

（二）血清免疫学试验 宜取双份或三份血清标本（初入院、病程第2周和恢复期），效价有4倍以上增长者具诊断价值。常采用外斐试验、微量间接免疫荧光试验（IFA）、补体结合试验、间接血凝试验等。外斐试验虽特异性较差，但由于抗原易于获得和保存，故仍在应用；但常在第2周末或恢复期始达有意义的水平或高峰；继而效价迅速下降，于3～6个月内转为阴性。变形杆菌尿路感染、钩体病、回归热、疟疾、伤寒等也可出现阳性反应，其效价大多较低，少有动态改变。复发型斑疹伤寒虽也为普氏立克次体所引起，但外斐试验往往呈阴性，或凝集效价<1：160。

低效价补体结合抗体可维持10～30年，故可用于流行病学调查。

微量间接免疫荧光试验（IFA），可检测特异性IgM而用于早期诊断，且可与其他立克次体病包括地方性斑疹伤寒鉴别，亦可检测特异性IgG抗体，两者同时检测可鉴别原发性流行性斑疹伤寒或复发型，后者仅可检出IgG抗体。

微量间接血凝试验具群特异性。血凝抗体于病程第5～7日出现，迅速上升，高值维持2～10周，下降较补体结合抗体为快。不能区别流行性斑疹伤寒与复发型及地方性斑疹伤寒。

其他血清免疫学试验尚有间接免疫荧光试验、火箭免疫电泳、葡萄球菌蛋白A（SPA）玻片协同凝集法等。

（三）病原体分离 不适用于一般实验室。立克次体血症通常出现于病后1周内，宜在抗菌药物应用前采血接种于豚鼠腹腔或鸡胚卵黄囊中；或采集患者身上体虱在实验室内饲养观察，待虱发病死亡后，作涂片染色检查立克次体。豚鼠对普氏立克次体敏感，可用发病早期的患者血液3～5ml注入雄性豚鼠腹腔内，经7～10日后动物出现发热反应，取鞘膜和腹膜作刮片检查，或取脑、肾上腺、脾等组织作涂片，染色后镜检，可找到位于胞质内的大量立克次体。豚鼠阴囊反应呈阴性，或仅有轻度发红而无明显肿胀，可作为与地方性斑疹伤寒鉴别时的参考。

（四）分子生物学检查 用DNA探针或PCR方法检测普氏立克次体特异性DNA，具快速、特异、灵敏等优点。

但作为诊断依据时，仍需结合流行病学资料、临床表现和体征。

（五）其他　有脑膜刺激征者，应作脑脊液检查，外观大多澄清，白细胞及蛋白稍增多，糖一般正常。心电图可示心肌损害，如低电压、T波及S-T段改变等，少数患者可有肝、肾功能的改变。

【诊断与鉴别诊断】

流行病学资料如当地流行情况、发病季节、疫区旅行史、被虱叮咬史等有重要参考价值。临床症状如热程、皮疹出现日期及其性质、明显中枢神经系统症状等对诊断有帮助。外斐试验的滴定效价较高（1：320以上）及（或）有动态改变（双份血清对照有4倍以上增长）即可确诊。有条件者可加作IFA或间接血凝等试验。

该病除应与地方型斑疹伤寒、复发型斑疹伤寒等鉴别（表11-7-6）外，尚需与伤寒、恙虫病、麻疹、流行性脑脊髓膜炎（流脑）、回归热、钩端螺旋体病（钩体病）、流行性出血热等区别。回归热和该病有可能发生于同一患者。在美国，该病尚需与落基山斑点热相鉴别，后者的皮疹为离心性分布，腹部皮疹很少，且皮疹最先出现在足踝和手腕部。

表11-7-6　流行性斑疹伤寒与地方性斑疹伤寒和复发型斑疹伤寒的区别

主要区别点	流行性斑疹伤寒	地方性斑疹伤寒	复发型斑疹伤寒
病原	普氏立克次体	莫氏立克次体	普氏立克次体
有无流行性斑疹伤寒既往史	无	一般无	有
流行情况	流行性	地方性或散发性	散发性
流行季节	冬春	夏秋	不定
传播媒介	体虱	鼠蚤	无
病情轻重	较重，神经症状明显	较轻	较轻
热程	12～18日	9～14日	7～11日
皮疹	多遍及全身，瘀点样	较稀，极少出血性	多数无疹
病死率（未受特效治疗者）	较高	很低	很低
外斐试验（OX_{19}）	强阳性，1：320～1：5120	1：160～1：640	阴性或低于1：160
IFA检测特异性抗体	流行性斑疹伤寒特异性抗体阳性，高峰在病程12～16日，抗体主要为IgM	地方性斑疹伤寒特异性阳性，抗体主要为IgM	阳性，高峰在病程8～10日，抗体主要为IgG
豚鼠阴囊反应（腹腔接种）	轻度阴囊发红	阴囊明显红肿，睾丸也有肿大	轻度阴囊发红

【预后】

预后取决于年龄、患者一般情况、有无并发症、治疗早晚等。有严重毒血症、支气管肺炎、显著中枢神经系统症状者预后不良。同时发生回归热者也增加预后的严重性。

各次流行的严重情况常有明显差异，儿童患者的病情一般较轻。未有特效治疗前的病死率为5%～17%，50岁以上组可达40%～50%。采用四环素类、氯霉素等治疗后预后大有改善，病死率约为1.5%。预防接种后发病者，其病程较短，病情也较轻。

【治疗】

其原则与其他急性传染病基本相同。

（一）一般治疗　口腔护理和更换体位极为重要，以防发生口腔感染、肺部感染、压疮等。给高热量半流质饮食，供应足够水分，每日成人量宜为3000ml左右，年老者及有心功能不全者酌减，以保证每日排尿量在1000～1500ml。

（二）对症治疗　有剧烈头痛和严重神经系症状者给予止痛剂和镇静剂，出现心功能不全时采用强心剂。有严重毒血症症状伴低血容量者可考虑补充血浆、右旋糖酐等，并短期应用肾上腺皮质激素，必要时加用血管活性药物、肝素等（参阅第十篇第二章第二节“感染性休克”）。慎用退热剂，以防大汗虚脱。有继发细菌感染，按发生部位及细菌药敏给予适宜抗菌药物。

（三）病原治疗　病原治疗较为明确。可采用多西环素200mg一次顿服即可取得良好疗效。昏迷患者采用注射给药。服药后12～24小时病情即有明显好转，毒血症症状（包括头痛）迅速改善或消失。体温于24～96小时内降至正常，但以48小时为最常见。皮疹于体温正常后数日消退。5天疗程，或至热退后2～4天，将有助于防止复发。用药后复发很少见，故过长疗程并无必要。

环丙沙星应尽量避免使用，此前有因误诊为伤寒给予

环丙沙星治疗后死亡的个案报道，虽然体外药敏显示环丙沙星是敏感的。

复发型斑疹伤寒的治疗同流行性斑疹伤寒。

【预防】

该病在历史上曾发生过多次大流行，造成重大危害，目前流行性斑疹伤寒仍是世界卫生组织流行病学监测项目之一，由于病原在干虱粪中非常稳定，且可以通过气溶胶的形式传播，因此还是一个潜在的B类生物武器。其预防关键在于防虱、灭虱和广泛开展群众卫生运动。

（一）管理传染源　患者应予灭虱处理，灭虱后可以解除隔离，但仍宜集中于专门病房或病室。给患者沐浴、更衣，毛发部位需清洗多次，并喷入杀虫剂如1%～3%马拉硫磷等于衣服及毛发内。

（二）切断传播途径　鼓励勤沐浴、勤更衣。衣、被等可用干热、湿热、煮沸等物理灭虱法，温度需保持在85℃以上30分钟；也可用环氧乙烷熏蒸法化学灭虱，熏蒸6～24小时，适温为20～30℃。

（三）保护易感者　灭活疫苗有虱肠疫苗、鸡胚或鸭胚疫苗和鼠肺疫苗3种，国内常用灭活鼠肺疫苗，适用于流行区居民、新进入疫区者、部队指战员、防疫医护人员、实验室工作人员等。第一年皮下注射3次，每次间隔5～10日；15岁以上第1次注射0.5ml，第2、3次各为1ml；14岁以下分别为0.3～0.4ml、0.6ml（第2次）及0.8ml（第3次）。以后每年加强注射1次，注射剂量与第3次相同。经过6次以上预防接种后即可有较持久的免疫力，对预防莫氏立克次体感染也有效。接种后反应轻微，仅局部有轻度红肿。减毒E株活疫苗已在某些国家广泛应用，皮下注射1次即可，免疫效果可持续5年之久。

第三节　地方性斑疹伤寒

金嘉琳　张文宏

地方性斑疹伤寒（endemic typhus）也称鼠型斑疹伤寒（murine typhus），是由鼠蚤媒介传播的急性传染病，其临床特征与流行性斑疹伤寒近似，但病情较轻、病程较短，皮疹很少呈出血性。

【病原】

病原为莫氏立克次体（*Rickettsia mooseri*），其形态、染色和对热、消毒剂的抵抗力与普氏立克次体相似，但很少呈长链排列。两者分别含3种、4种特异性颗粒性抗原和1/4群特异性可溶性抗原；后者耐热，为两者所共有，故可产生交叉反应。不耐热的颗粒性抗原则各具特异性，可借补体结合试验或IFA检测特异抗体而相互区别。莫氏立克次体所致的豚鼠阴囊反应远较普氏立克次者体所致为明显，对小鼠和大鼠的致病性也较强。病原体接种于小鼠腹腔后可引起腹膜炎、立克次体血症，并在各脏器内可查见病原体。

【流行病学】

地方性斑疹伤寒散发于全球，多见于热带和亚热带，属自然疫源性疾病。本病以晚夏和秋季谷物收割时发生者较多，并可与流行性斑疹伤寒同时存在于某些地区。国内以河南、河北、云南、山东、辽宁、北京市等报道的病例较多。

（一）传染源　家鼠如褐家鼠、黄胸鼠等为本病的主要传染源，以鼠-鼠蚤-鼠的循环流行。鼠感染后大多并不死亡，而鼠蚤只在鼠死后才吮人血使人受染。患者也有可能作为传染源而传播本病。莫氏立克次体能经蚤卵传递。更为重要的是家猫能携带莫氏立克次体，并能传染给人。传染源的多样化，给防治工作带来新的困难。

（二）传播途径　鼠蚤吮吸病鼠血时，病原体随血进入蚤肠繁殖，但蚤并不因感染而死亡，病原体可在蚤体长期存在。当受染蚤吮吸人血时，同时排出含病原体的蚤粪和呕吐物于皮肤上，立克次体可经抓破处进入人体；或蚤被压碎后，其体内病原体也可经同一途径侵入。进食被病鼠排泄物污染的饮食也可得病，干蚤粪内的病原体偶可成为气溶胶，经呼吸道或眼结膜而使人受染。螨、蜱等节肢动物也可带有病原体，而成为传病媒介的可能。

（三）易感者　人群对该病有普遍易感性，某些报告中以小学生和青壮年发病者居多。得病后有较强而持久的免疫力，对普氏立克次体感染也具相当免疫性。

【发病机制与病理】

与流行性斑疹伤寒者基本相似，但血管病变较轻，小血管中有血栓形成者少见。

【临床表现】

潜伏期8～14日，多数为11～12日。临床症状与流行性斑疹伤寒相似，但中枢神经系统症状较轻，皮疹呈瘀点样者少见。

大多急骤起病，少数有1～2日的前驱症状如疲乏、食欲缺乏、头痛等。呈稽留热或弛张热，于病程第1周达高峰，一般在39℃左右，伴全身酸痛、显著头痛、结膜充血等，部分病例有关节痛而影响行动，头痛常可由眶后痛所致。热程一般为9～14日，大多渐退。

50%～80%患者出现皮疹，多见于第4～7病日。初发生于胸腹，24小时内遍布背、肩、臂、腿等处，脸、颈、足底、手掌一般无疹。开始为斑疹，粉红色，直径1～4mm，按之即退；继成斑丘疹，色暗红，按之不消失。疹于数日内消退。极少数病例的皮疹呈出血性。

中枢神经系统症状除头痛、头晕、失眠、听力减退、烦躁不安等外，脑膜刺激征、谵妄、昏迷、大小便失禁等均属偶见。咳嗽见于过半数病例，肺底偶闻啰音，部分患者诉咽痛和胸

痛。大多有便秘、恶心、呕吐、腹痛等。黄疸在某些系列中的发生率较高，但均属轻度；脾大见于过半数病例，肝大者较少，心肌很少受累，但可出现心动过缓。并发症以支气管炎最多见，支气管肺炎偶有发生。其他并发症有肾衰竭等。

【实验室检查】

发病早期(7日以内)，1/4～1/2的病例有轻度白细胞和血小板减少。随后，近1/3的患者出现白细胞总数升高。凝血酶原时间可延长，但DIC较少见。90%患者的血清AST、ALT、AKP和LDH等升高。其他异常尚有低蛋白血症(45%)、低钠血症(60%)和低钙血症(79%)。严重的病例可出现血肌酐和尿素氮升高。

患者血清也可与变形杆菌OX_{19}株发生凝集反应，效价为1∶160～1∶640，较流行性斑疹伤寒为低；阳性反应出现于第5～17病日，平均为第11～15病日。外斐试验不能将其与流行性斑疹伤寒鉴别。应用间接免疫荧光抗体检测、固相免疫测定、补体结合试验、乳胶凝集试验等，可与流行性斑疹伤寒鉴别。

一般实验室不宜进行豚鼠阴囊反应试验，以免感染在动物间扩散和实验室工作人员受染。

【诊断与鉴别诊断】

诊断以流行病学资料、热程、皮疹性质、外斐试验等为主要依据，有条件者尚可加做其他血清免疫学试验如补体结合试验、立克次体凝集试验等。除流行性斑疹伤寒外(表11-7-6)，该病还需与伤寒、流感、恙虫病、钩端螺旋体病等相区别。

【预后】

良好，经多西环素、氯霉素等及时治疗后很少死亡。

11

【治疗】

与流行性斑疹伤寒相同。

【预防】

从灭鼠、灭蚤着手，参见本篇第十章第十节“鼠疫”。因本病多散发，故一般不做预防接种。灭鼠工作人员及与莫氏立克次体有接触的实验室工作人员可接受预防接种，可采用普氏立克次体灭活疫苗。

第四节　恙　虫　病

张继明

恙虫病(tsutsugamushi disease)又名丛林斑疹伤寒(scrub typhus)，是由恙虫病东方体(*Orientia tsutsugamushi*)引起的急性传染病。系一种自然疫源性疾病，啮齿类为主要传染源，恙螨幼虫为传播媒介。临床特征有高热、毒血症、皮疹、焦痂和淋巴结肿大等。晋葛洪在1600余年前称此病为“沙虱热”。

【病原】

恙虫病东方体，前称恙虫病立克次体(*Rickettsia tsutsugamushi*)，现属于东方体属，此属只有一个种。

病原体呈双球状或短杆状，在细胞质内近核处成对或成堆排列，大小为(0.3～0.5)μm×(0.8～2.0)μm。革兰染色阴性，对热及化学消毒剂均很敏感，55℃ 10分钟可使其失去活力，0.5%苯酚可迅速将其杀灭；对低温的抵抗力较强。

长期以来，恙虫病东方体被列为立克次体属中的一个种。但自1978年以来，学者相继发现，恙虫病病原体与立克次体属的其他种有不同的特征：①细胞外层明显厚于细胞内层，而其他立克次体正好相反；②马氏染色为蓝色，其他立克次体染成红色；③对青霉素有很强的耐受性；④不含脂多糖；⑤最丰富的蛋白是位于细胞表面的一种相对分子量为56 000的蛋白，与其他种完全不同；⑥16S rRNA序列分析表明，在种族分类树上的位置，恙虫病病原体远离立克次体属其他成员，同源性在90.0%～90.6%之间。故现已成立一个新属，即东方属(Orientia)，恙虫病立克次体也改称为恙虫病东方体。

【流行病学】

国内该病过去主要发生于长江以南的老疫区，20世纪80年代后期，疫区扩大到长江以北，如山东、山西、河北、天津、辽宁、吉林等省市。根据恙虫病自然疫源地研究和近4年来发病情况，表明国内恙虫病的疫区在不断扩大，波及范围较广，发病率呈上升趋势，应引起足够的重视。该病也流行于日本、东南亚、西太平洋和印度洋各岛屿、前苏联东南部等地区。

因受啮齿类和恙螨孳生繁殖的影响，该病的流行有明显的季节性和地区性，一般自5月份开始出现病例，而以6～9月份为高峰，但也有呈全年型，甚至冬季型者。在我国一年四季均有发病。

(一) 传染源　该病主要流行于啮齿类动物中，带病原动物有20多种，以黄毛鼠、黑线姬鼠和黄胸鼠等为主。鼠感染后多无症状，而在体内长期保存病原体，故是该病的主要传染源。人得病后虽血中有病原体，但因恙螨幼虫螫人仅属偶然现象，故人作为传染源的重要性不大。

(二) 传播途径　传播该病的恙螨有地里纤恙螨、红纤恙螨等，台湾以红纤恙螨为主要媒介，其他省、区如广东、广西、福建、浙江、云南、四川等的主要媒介则为地里纤恙螨。恙螨很微小，成虫长度不超过1mm，色呈橘红、红或淡黄；多集居于杂草丛生的丛林中，幼虫可附着鼠体并吸其组织液，饱食后即跌落地上渐发育为稚虫、成虫。幼虫自受染动物获得病原体，发育为成虫后仍带有病原，且可经卵传代。

受染第二代幼虫叮咬鼠类时又可将病原体感染健康鼠，如此循环不已。人在疫区的田野或草地上工作、卧息时，可因被受染幼虫叮咬而感染，在农忙和洪水期间易发生流行。

人与人之间不传染，尚无接触危重患者或带菌动物的血液等体液导致传播的报道。

（三）易感者　人对恙虫病东方体普遍易感，农民、与草地频繁接触的青少年、从事野外劳动者易得该病。男多于女，得病后对同株病原体有持久免疫力，对不同株的免疫仅维持数月。

【发病机制与病理】

此病的基本病理变化是全身小血管炎，导致器官的急性间质炎、血管性炎和血管周围炎。造成实质器官的充血、水肿、细胞变性，以致坏死。

受恙螨幼虫叮咬后局部可发生丘疹、溃疡或焦痂。病原体先在局部繁殖，继经淋巴系统进入血液循环而产生东方体血症。病原体死亡后释出的毒素是致病的主要因素，可导致各脏器的炎性病变、变性病变和毒血症症状。

全身淋巴结轻度肿大，溃疡或焦痂附近的淋巴结肿大较显著，中央可呈坏死。内脏普遍充血，脾大数倍，肝轻度肿大并有局灶性坏死。心有局灶性或弥漫性心肌炎，可伴出血及轻微变性病变。肺充血，伴有支气管肺炎和胸腔积液。脑有淋巴细胞性脑膜炎，脑干处可见小出血点。肾有时呈广泛的急性炎症变化。胃肠道特别是回肠下端常广泛充血。

"斑疹伤寒结节"也见于该病，小血管周围有单核细胞、浆细胞、淋巴细胞等浸润，但血管内膜的内皮细胞肿胀不如流行性斑疹伤寒显著，血栓形成也较少见。

【临床表现】

潜伏期 5～20 日，一般为 10～14 日。起病多突然，体温迅速上升，达 39～40℃以上，伴寒战、剧烈头痛、四肢酸痛、恶心、呕吐、便秘、颜面潮红、结膜充血、咳嗽、胸痛等，个别患者诉眶后痛及眼球转动痛。严重者每有谵妄、重听、神志改变等神经系统症状及心率增速或减慢、微循环障碍等心血管系统症状。本病的自然病程为 17～21 日，热渐退，经特效药物处理后病程有明显缩短。特征性表现如下。

（一）焦痂和溃疡　为该病特征之一，见于 65%～98%患者。幼虫叮咬处先出现红色丘疹，成水疱后破裂，中央坏死，结痂呈褐色或黑色，称为焦痂。焦痂圆形或椭圆形，围有红晕，痂皮脱落后成小溃疡，大小不一，直径 1～15mm，平均约 5mm；边缘略耸起，底部为淡红色肉芽组织。一般无痛痒感，偶继发化脓。多数患者只有一个焦痂，但也有多至 2～3 个及 10 个以上者。幼虫好侵袭人体潮湿、气味较浓的部位，故焦痂多见于腋窝、腹股沟、会阴、外生殖器、肛门等处，但头、颈、胸、乳房、四肢、腹、臀、背、眼睑、足趾等部位也可发现。有人比较了 *Boryoung* 和 *Karp* 这两种基因型的临床特征的差异，认为焦痂和皮疹出现的频率可能与恙虫病东方体的基因型有关。

（二）淋巴结肿大　绝大部分病例有之。焦痂附近的局部淋巴结肿大如核桃或蚕豆大小，压痛而可移动，不化脓，消失较慢。全身浅表淋巴结可轻度肿大。

（三）皮疹　为斑疹或斑丘疹，暗红色，加压即退，少数呈出血性；大小不一，一般约为 3～5mm，以胸、背和腹部较多，向四肢发展。面部很少，手掌脚底无疹。少数于第 7～8 病日在上腭和颊部出现细小红色内疹。皮疹的发生率在各次流行中也有较大差异，自 30%～100%不等，可能与不同株、病情轻重、就诊早晚等因素有关。皮疹于第 2～8 病日出现，平均为第 5～6 病日，一般持续 3～7 日后逐渐隐退。

（四）其他　心肌炎比较常见，表现为心音弱、舒张期奔马律等。肝脾大均属轻度，脾大（30%～50%）较肝大稍多见。此外，尚有全身感觉过敏、全身皮肤潮红、肺部干湿啰音等。

【并发症】

有支气管肺炎、脑炎、胸膜炎、中耳炎、腮腺炎、流产、血栓性静脉炎、DIC、感染性休克等。偶有各处出血、血管内溶血等。国内所见的并发症较少，以支气管肺炎和心血管功能不全较多见。

【实验室检查】

（一）血尿常规　白细胞计数减少或正常，有并发症时则增多。半数患者的尿中有蛋白质，偶见红、白细胞及管型。

（二）血清免疫学试验　作外斐试验时患者血清可与变形杆菌 OX_k 株发生凝集反应，第 1 病周仅 30%阳性，第 2 周末为 60%左右，第 3、4 周可达 80%～90%。效价自 1∶80～1∶1280 以上不等，单份血清 OX_K 效价≥1∶160 有诊断意义。现该法已渐被 IFA、ELISA 等所取代。特异性抗体多在 1 周末出现，2 周末有显著升高，3～4 周最高，6 个月后仍保持一定水平，可持续数年至 10 年而有利于流行病学调查。

（三）分子生物学检测　PCR 检测恙虫病东方体特异基因片段，具有敏感性高和特异性强的优点，可用于早期诊断。

（四）动物接种　在多种实验动物中，以小鼠最为易感，可取发热期患者血液接种小鼠腹腔。接种后第 7～9 日发病，解剖濒死小鼠进行病理与免疫组化检测以及分离病原体。也可直接用鸡胚卵黄囊、细胞培养接种法直接分离病原体。

【诊断与鉴别诊断】

疫区居住史、流行季节、职业、焦痂、局部淋巴结肿大、

皮疹、外斐试验等有重要参考价值，检测特异性血清型可协助确诊，双份血清且有4倍以上升高尤有重要意义。必要时作动物接种试验。

恙虫病需与其他立克次体病、伤寒、钩端螺旋体病等区别。还要注意混合性感染的病例，如恙虫病合并伤寒、恙虫病合并钩端螺旋体病等。

【预后】

各地恙虫病的病死率不一，未用抗生素前为9%～40%，预后与病原体不同株和患者健康等因素有关，及时采用氯霉素、四环素等治疗后很少死亡。老年人、孕妇、有其他慢性疾病如心血管疾病等预后较差，死亡多发生于第2或第3周，死因多为肺炎、心力衰竭、感染性休克、DIC等。

【治疗】

恙虫病东方体为专性细胞内寄生，应选用脂溶性抗生素。氯霉素用于恙虫病治疗的历史较长，国内以往多采用氯霉素或四环素，每日1～2g，疗程3～6日；用环丙沙星治疗该病也有较好的效果，剂量为0.2g，每日2次。用药后复发少见。近年来国外多以多西环素取代，疗效胜过上述药物，且疗程也可缩短。当前推荐多西环素每日200mg，连续服用7日。国外报道的复发率较高，可能系不同株所致。复发以同样药物再治依然有效。β-内酰胺类抗生素及氨基糖苷类对恙虫病的治疗无效。

【预防】

（一）消灭传染源　主要是消灭野鼠和家鼠，采用各种捕鼠器与药物灭鼠相结合的综合措施。

（二）切断传播途径　改善环境卫生和消灭传播媒介，在房屋四周清除杂草以防恙螨滋生，垦殖荒地以驱逐啮齿类动物，在屋内外及场地喷洒杀虫剂以杀灭各种节肢动物。

（三）保护易感者　在疫区工作或露宿，要注意个人防护，避免被恙螨幼虫叮咬。应将地面及其周围杂草铲除烧掉，再洒上灭虫药物；宜扎紧袖口和裤脚，或穿长布袜，涂防虫剂于外露皮肤或衣服上，以防恙螨幼虫近身。目前尚无相关疫苗用于预防。

11

第五节　人粒细胞无形体病

金嘉琳　张文宏　张永信

人粒细胞无形体病（human granulocytic anaplasmosis，HGA）是由嗜吞噬细胞无形体（*Anaplasma phagocytophilum*，曾称为“人粒细胞埃立克体，*Human granulocytic ehrlichiae*，HGE”）侵染人末梢血中性粒细胞引起，以发热伴白细胞、血小板减少和多脏器功能损害为主要临床表现的蜱传疾病。自1994年美国报告首例人粒细胞无形体病病例以来，美国每年报告的病例约600～800人。我国对多种动物、蜱和东北大兴安岭地区被蜱咬后发热患者血标本检测结果表明，我国早就有HGA存在。2006年10月，我国安徽芜湖首次发现HGA疫情，收治了10例临床诊断的HGA患者，并且发生一起人HGA院内感染暴发流行。该病临床症状与某些病毒性疾病相似，容易发生误诊，严重者可导致死亡。

【病原】

嗜吞噬细胞无形体属于立克次体目、无形体科、无形体属。无形体科是一类主要感染白细胞的专性细胞内寄生革兰阴性小球杆菌。90年代初期，美国在多例急性发热患者的中性粒细胞胞质内发现埃立克体样包涵体。1995年，Goodman等从患者的血标本分离到该种嗜粒细胞病原体，将它非正式命名为人粒细胞埃立克体，其所致疾病称为人粒细胞埃立克体病。后经16S rRNA基因序列的系统发育分析，发现该种嗜粒细胞病原体与无形体属最相关，因此，将其归于无形体属的一个新种，命名为嗜吞噬细胞无形体，其所致疾病也改称为人粒细胞无形体病。

【流行病学】

（一）宿主动物与传播媒介　动物宿主持续感染是病原体维持自然循环的基本条件。国外报道，嗜吞噬细胞无形体的储存宿主包括白足鼠等野鼠类以及其他动物。在欧洲，红鹿、牛、山羊均可持续感染嗜吞噬细胞无形体。国外报道，嗜吞噬细胞无形体的传播媒介主要是硬蜱属的某些种（如肩突硬蜱、篦子硬蜱等）。我国的储存宿主、媒介种类及其分布尚需做进一步调查。

（二）传播途径

1. 主要通过蜱叮咬传播。蜱叮咬携带病原体的宿主动物后，再叮咬人时，病原体可随之进入人体引起发病。

2. 直接接触危重患者或带菌动物的血液等体液，也会导致传播。国外曾有屠宰场工人因接触鹿血经伤口感染该病的报道。2008年中国首次报告人粒细胞无形体病发生在人与人之间相互传播，统计学分析结果证实，密切接触患者血液及分泌物是导致该院内感染的主要因素。

（三）人群易感性　人对嗜吞噬细胞无形体普遍易感，各年龄组均可感染发病。高危人群主要为接触蜱等传播媒介的人群，如疫源地（主要为森林、丘陵地区）的居民、劳动者及旅游者等。与人粒细胞无形体病危重患者密切接触、直接接触患者血液等体液的医务人员或其陪护者，如不注意防护，也有感染的可能。

（四）地理分布和发病季节特点　目前，已报道有人粒细胞无形体病的国家有美国、斯洛文尼亚、法国、英国、德国、澳大利亚、意大利及韩国等，但仅美国和斯洛文尼亚分离到病原体。根据国外研究，该病与莱姆病的地区分布相似，我国莱姆病流行区亦应关注此病。该病全年均有发病，发病高峰为5～10月。不同国家的报道略有差异，多集中

在当地蜱活动较为活跃的月份。

【发病机制与病理】

人感染嗜吞噬细胞无形体后病原主要在中性粒细胞中大量繁殖，可影响宿主细胞基因转录、细胞凋亡，使细胞因子产生紊乱、吞噬功能缺陷，进而造成免疫病理损伤。病理改变包括多脏器周围血管淋巴组织炎症浸润、坏死性肝炎、脾及淋巴结单核吞噬系统增生等，主要与免疫损伤有关。

【临床表现】

潜伏期一般为7～14天（平均9天）。急性起病，主要症状为发热、全身不适、乏力、头痛、肌肉酸痛，以及恶心、呕吐、厌食、腹泻等。部分患者伴有咳嗽、咽痛。体格检查可见表情淡漠，相对缓脉，少数患者可有浅表淋巴结肿大及皮疹。可伴有心、肝、肾等多脏器功能损害，并出现相应的临床表现。重症患者可有间质性肺炎、肺水肿、急性呼吸窘迫综合征以及继发细菌、病毒及真菌等感染。少数患者可因严重的血小板减少及凝血功能异常，出现皮肤、肺、消化道等出血表现。

【并发症】

如延误治疗，患者可出现机会性感染、败血症、中毒性休克、中毒性心肌炎、急性肾衰、呼吸窘迫综合征、弥散性血管内凝血及多脏器功能衰竭等，直接影响病情和预后。

【实验室检查】

实验室检查外周血象见白细胞、血小板降低，异型淋巴细胞增多。合并脏器损害的患者，心、肝、肾功能检测异常。病原学和血清学检查阳性。

常规、生化与心肝肾功能检测：血常规：白细胞、血小板减少可作为早期诊断的重要线索。患者发病第一周即表现有白细胞减少，多为$(1.0\sim3.0)\times10^9/L$；血小板降低，多为$(30\sim50)\times10^9/L$。可见异型淋巴细胞。尿常规：蛋白尿、血尿、管型尿。血生化检查：肝、肾功能异常；心肌酶谱升高；少数患者出现血淀粉酶、尿淀粉酶和血糖升高。部分患者凝血酶原时间延长，纤维蛋白原降解产物升高。可有血电解质紊乱，如低钠、低氯、低钙等。少数患者还有胆红素及血清蛋白降低。

血清及病原学检测：①急性期血清间接免疫荧光抗体（IFA）检测嗜吞噬细胞无形体IgM抗体阳性。②急性期血清IFA检测嗜吞噬细胞无形体IgG抗体阳性。③恢复期血清IFA检测嗜吞噬细胞无形体IgG抗体滴度较急性期有4倍及以上升高。④全血或血细胞标本PCR检测嗜吞噬细胞无形体特异性核酸阳性，且序列分析证实与嗜吞噬细胞无形体的同源性达99%以上。⑤分离到病原体。

【诊断与鉴别诊断】

依据流行病学史、临床表现和实验室检测结果进行诊断。还需要和其他蜱传疾病、立克次体病（人单核细胞埃立克体病、斑疹伤寒、恙虫病、斑点热以及莱姆病等）鉴别。

【治疗】

及早使用抗生素，避免出现并发症。对疑似病例可进行经验性治疗。一般慎用激素类药物，以免加重病情。

（一）病原治疗

1. 四环素类抗生素

（1）多西环素：为首选药物，应早期、足量使用。成人口服：0.1g/次，1日2次，必要时首剂可加倍。8岁以上儿童常用量：首剂4mg/kg；之后，每次2mg/kg，1日2次。一般病例口服即可，重症患者可考虑静脉给药。

（2）四环素：四环素毒副作用较多，孕妇和儿童慎用。

多西环素或四环素治疗疗程不少于7天。一般用至退热后至少3天，或白细胞及血小板计数回升，各种酶学指标基本正常，症状完全改善。早期使用多西环素或四环素等药物，一般可在24～48小时内退热。因人粒细胞无形体病临床表现无特异性，尚缺乏快速的实验室诊断方法，可对疑似病例进行经验性治疗，一般用药3～4天仍不见效者，可考虑排除人粒细胞无形体病的诊断。

2. 利福平　儿童、对多西环素过敏或不宜使用四环素类抗生素者，选用利福平。成人450～600mg，儿童10mg/kg，每日一次口服。

3. 喹诺酮类　如左氧氟沙星等。

磺胺类药有促进病原体繁殖作用，应禁用。

（二）一般治疗　患者应卧床休息，高热量、适量维生素、流食或半流食，多饮水，注意口腔卫生，保持皮肤清洁。

（三）对症支持治疗　有高热、出血、少尿等给予对症处理。应慎用激素。国外有文献报道，人粒细胞无形体病患者使用糖皮质激素后可能会加重病情并增强疾病的传染性，故应慎用。对中毒症状明显的重症患者，在使用有效抗生素进行治疗的情况下，可适当使用糖皮质激素。

【预后】

据国外报道，病死率低于1%。如能及时处理，绝大多数患者预后良好。如出现败血症、中毒性休克、中毒性心肌炎、急性肾衰、呼吸窘迫综合征、弥散性血管内凝血及多脏器功能衰竭等严重并发症的患者，易导致死亡。老年患者、免疫缺陷患者及进行激素治疗者感染本病后病情多较危重。

【隔离及防护】

对于一般病例，按照虫媒传染病进行常规防护。在治疗或护理危重患者时，尤其患者有出血现象时，医务人员及

陪护人员应加强个人防护。做好患者血液、分泌物、排泄物及其污染环境和物品的消毒处理。

第六节　Q热

金嘉琳　张文宏

Q热(Q fever)乃贝纳柯克斯体(*Coxiella burnetii*)所致的急性传染病，是一种自然疫源性疾病。临床特征为急性发热、头痛、肌痛，无皮疹，常伴有间质性肺炎、肝功能损害等，外斐试验阴性。部分病例呈慢性临床经过。急、慢性Q热分别由贝纳柯克斯体的不同株所引起。

【病原】

病原呈多形的短杆状或球杆状，大小为(0.2～0.4)μm×(0.4～1.0)μm，吉姆萨染色呈紫色。电镜下可见外表层、含核糖体的外周层和中央致密体。外表层包括微荚膜和细胞包膜，后者由各3层的细胞壁和细胞膜组成。

病原体对理化因素的抵抗力较其他立克次体为强，加热70～90℃ 30～60分钟、含病原牛乳需煮沸至少10分钟，才能可靠地将其杀灭。0.5%苯酚在室温下需5昼夜、1%甲醛需24小时始能将其灭活。对干燥和低温的耐受力也较强，在受染蜱干粪中经586日对豚鼠仍具感染性，在－65℃环境中可存活数年。在干燥的沙土中于4～6℃时可生活7～9个月，在空气中可产生微生物气溶胶，而具高度传染性。

病原体有两种抗原相，从动物及蜱体内新分离出的属毒力较强的第Ⅰ相，含有较多的内毒素样脂多糖和完整抗原组分。第Ⅰ相经鸡胚传代适应后变成第Ⅱ相，第Ⅱ相毒力弱，已失去Ⅰ相中的表面抗原。Ⅱ相抗原有助于诊断，因为在早期血清中仅能检出Ⅱ相抗体，晚期才能检出Ⅰ相抗体。

【流行病学】

发现本病已60余年，国内20世纪50年代初即有病例报道。该病的流行呈世界性，据国内80年代的不完全统计，南至海南省、东至福建和安徽、西至新疆和西藏、北至黑龙江和内蒙古，至少已有10个省、市和自治区受累及。西南四省、区(贵州、四川、云南、西藏)的1933份血清免疫学检查中，补体结合试验阳性者占1.6%～28.7%。

(一)传染源　家畜如牛、羊、马、驴等是主要传染源，其他如骡、骆驼、犬、猪、啮齿动物和鸽、燕等均可自然感染。国内某些地区曾对家畜进行免疫学调查，以牛及绵羊的阳性率为最高。这些受染动物的胎盘中含有大量的病原体，在娩出过程中形成的气溶胶可污染土壤、衣物、羊毛及其他动物的皮毛，甚至可使数百米外的易感者受染。受染动物大多外观健康，而排泄物中长期带有病原体。患者通常不是传染源，但其痰中所含病原体偶可感染周围人群，曾有住院患者引起院内38人感染的报道。

(二)传播途径　蜱是传播媒介，病原体通过蜱在家畜和野生动物中传播。Q热病原体在蜱体内可存在很久，且可经卵传代，蜱粪中也含大量的病原体。

1. **呼吸道传播**　呼吸道是主要的传播途径，10个病原体即可引起疾病。病原体自动物体内排出后可成为气溶胶，干蜱粪也可污染尘埃，自呼吸道侵入人体而致病。

2. **接触传播**　是另一种重要的传播途径。兽医、牧民、屠宰场工人、皮革厂工人、实验室工作人员等，以及乳肉品、皮毛加工厂工人与病畜(其羊水、胎盘、阴道分泌物等特别具传染性)、胎畜、污染脏器、畜产品、病原体培养物等的接触机会较多，病原体可自皮肤破损处或黏膜进入体内。人偶被蜱叮咬，蜱粪中的病原体可通过搔破伤口而侵入。

3. **消化道传播**　病畜的奶中常含病原体，巴氏消毒法不能将其全部杀灭，故饮用奶类，特别是生奶也可得病。也可因饮用含病原生水而染，但消化道传播尚未得到证实，因有志愿者进食10^5个病原体也未发病。也有学者认为，病原体其实不是从消化道侵入人体，而是人通过吸入在倾倒污染牛奶或水时形成的气溶胶而致病。

(三)易感者　人群对Q热病原体普遍易感，青壮年及上述职业人群的发病率较一般人群为高，流行地区隐性感染者很多。病后有持久免疫力。

该病无明显季节性，农牧区由于家畜产仔关系，春季的发病率较高。

【发病机制与病理】

病原体从不同途径侵入人体后，先在局部的单核细胞内繁殖生长，继而侵入血液循环引起贝纳柯克斯体血症，主要波及小血管及心、肝、肺、肾等脏器；血管病变远不如见于流行性斑疹伤寒者，但病原体也可寄生于内皮细胞中。病原体可潜伏于人体内达10年甚至更久，如患者原有心瓣膜病变，则易导致感染性心内膜炎。

死于该病者的肺部常有弥漫性大叶分布的病变，在红色肝样变区域中有不同程度的实变，肺泡及支气管中有中性粒细胞、大单核细胞、淋巴细胞、浆细胞等组成的凝块。肺间质水肿。肺泡间隔因细胞浸润而增厚，并有坏死灶。肝实质中有散在粟粒样肉芽肿，心可发生心肌炎、心包炎和心内膜炎。大量病原体可见于肺、脾和睾丸的巨噬细胞、脑的神经胶质细胞和肾小管上皮细胞中。

急、慢性Q热分别由不同的贝纳柯克斯体株所引起。携带的质粒有所不同。推测Q热感染有急、慢性之分可能与基因特性有关，也与宿主个体间免疫力差异有一定关系。在免疫缺陷患者与心脏瓣膜病患者中，急性感染并不能完全清除贝纳柯克斯体，此时抗体水平很高，但病原体继续增殖并转化至慢性感染。

【临床表现】

Q热的临床表现形式多样，主要取决于进入体内病原体的数量、株别、个体的免疫力以及基础疾病。15岁以上患者更易出现临床表现。儿童患者很少见的原因可能是因为非特异性表现而没有进行报道。潜伏期9～30日，平均为17～20日。

（一）自限性发热　乃Q热最常见的临床表现形式，仅有发热，不出现肺炎，病程呈自限性，一般为2～14日。胸片检查正常，血清学检查显示抗贝纳柯克斯体抗体阳转。有些贝纳柯克斯体感染者无任何症状，仅有血清学阳转。在流行地区，人群中抗贝纳柯克斯体抗体的阳性率高达11%～12%。所有Q热感染者中，呈无症状感染的比例尚不清楚。

（二）Q热肺炎　一项对66例临床病例的回顾性分析发现约50%的病例有肺炎表现。Q热肺炎临床上可表现为不典型肺炎、快速进展型肺炎和无肺部症状型肺炎三种形式。起病大多较急也有缓慢起病，几乎所有患者均有发热，伴有寒意或寒战，体温于2～4日内升高至39～40℃；呈弛张型，75%的病例有明显的头痛，这一特点有助于与其他肺炎相鉴别。除发热、头痛之外，尚有肌肉疼痛（尤以腰肌、腓肠肌为甚）、脸及眼结膜充血、腹泻、疲乏、大汗、衰竭等表现。偶有眼球后疼痛及关节痛，无皮疹。

呼吸道症状并不突出，仅28%患者于病程第3～4日出现干咳、胸痛，有少量黏痰或痰中带血。体检时可在肺底闻及少许湿啰音，快速进展型肺炎可有肺实变的体征。大多数患者无呼吸道症状，仅在胸片检查时发现肺炎的存在。5%患者有脾大。X线检查约半数患者两肺下叶有一个或多个、大小不等的圆形或锥形实变阴影。35%病例有少量胸腔积液。

该型Q热病程一般为10～14日。

（三）慢性Q热　慢性Q热病例日益增多，值得重视。发热常持续数月以上，临床表现多样化，除易并发心内膜炎、肺炎、肝炎等外，也可伴有肺梗死、心肌梗死、间质性肾炎、关节炎和骨髓炎等，可单独或联合出现。

心内膜炎是慢性Q热最主要的临床表现形式，患者多存在细胞免疫缺陷，或伴有心脏瓣膜病变、安装了人工心脏瓣膜等。Q热心内膜炎表现为细菌培养阴性的心内膜炎，常有明显的杵状指（趾）和高球蛋白血症，半数患者有肝脾大，20%患者出现紫癜性皮疹。病程中1/3患者合并动脉栓塞，部分患者伴有贫血和显微镜下血尿。不少患者可无发热，给诊断带来困难。儿童患慢性Q热者极少见。

和其他心内膜炎一样，Q热心内膜炎也有赘生物形成，显微镜下呈亚急性或慢性炎症改变，可见许多泡沫状巨噬细胞，这有别于细菌性心内膜炎。电镜下可发现病原体。

肝炎也是慢性Q热较为常见的临床表现，在法国的一项研究中，Q热肝炎的发生率达69.1%，可伴发于急性Q热肺炎，也可表现为原因不明的发热。经肝活检证实为肉芽肿性肝炎，病理特征为“炸面包圈样肉芽肿”，即肉芽肿中心为密集的纤维蛋白环，外周围以脂质空泡。这种改变也可见于霍奇金病和传染性单核细胞增多症。贝纳柯克斯体已从Q热肝炎患者的肝组织中分离出来，但镜下却不易发现肝实质中的病原体。

（四）其他　Q热患者可合并“无菌性”脑膜炎或（和）脑炎，常有严重的头痛，但脑组织病变并不显著。脑脊液中可有白细胞升高，范围为（18～1392）$\times 10^6$/L，以单核细胞为主。蛋白质含量通常升高，葡萄糖含量正常。神经系统其他并发症还有肌无力、复发性脑膜炎、视力模糊、行为异常等。Q热患者偶可发生脊椎骨髓炎、骨髓坏死、溶血性贫血等。

【辅助检查】

（一）血尿常规检查　白细胞计数多正常，仅1/3患者可有白细胞计数升高。血沉常增快，慢性Q热患者的血沉增快尤为显著，发热期可出现轻度蛋白尿，Q热心内膜炎患者可出现镜下血尿。

（二）血清免疫学试验　血清免疫学试验的特异性很高，常用补体结合试验（CF）、微量凝集试验、毛细管凝集试验、间接免疫荧光试验和酶联免疫吸附试验（ELISA）等。在病程中宜取2～3份血清标本，并按需作Ⅰ相或（和）Ⅱ相抗体效价测定。Q热急性期患者一般仅产生对Ⅱ相抗原的抗体，发热数周后才出现低效价的Ⅰ相抗体。Q热心内膜炎可出现高效价的Ⅰ相CF抗体。外斐试验呈阴性。出现Ⅱ相抗体向Ⅰ相抗体的血清转换或呈≥4倍增高均可确诊急性Q热。实验室条件许可则推荐间接荧光抗体试验（IFA），有快速、简便和特异性强之特点，若Ⅱ相IgG抗体效价≥1∶200或IgM抗体效价≥1∶50亦可诊断急性感染。慢性Q热则效价更高，而且对Ⅰ相与Ⅱ相抗原均产生抗体。Ⅰ相抗体≥1∶800或≥1∶1600的水平可以诊断慢性Q热，急性Q热不能达到此一水平。

此外，尚有研究报告，慢性Q热（心内膜炎和肉芽肿性肝炎）患者具有高效价的抗Ⅰ相抗原IgA抗体，急性Q热患者虽也可产生抗Ⅰ相抗原IgA抗体，但效价较低，治疗后缓慢下降。相对分子质量为50 000、80 000和160 000抗原的抗体仅见于慢性Q热患者血清。抗Ⅰ相LPS抗体也仅见于慢性Q热。

（三）分子生物学检测　目前已可用DNA探针技术和PCR技术检测标本中贝纳柯克斯体特异性DNA，特异性强，灵敏性高，对鉴别贝纳柯克斯体的急慢性感染有一定的帮助。

（四）动物接种和病原体分离　取发热期患者血液2～3ml接种于豚鼠腹腔内，动物发热后处死，作脾脏压印涂片检查，可见存在于胞质内的病原体，也可用鸡胚卵黄囊或组织培养分离病原体。须在有条件的实验室中进行，以

免感染扩散。

（五）其他　肝功能可有轻度异常，心电图可有T波、ST段等的改变。发生Q热心内膜炎时，超声心动图检查可发现赘生物。肝穿刺活检对诊断Q热肉芽肿性肝炎有相当价值。

【诊断与鉴别诊断】

Q热的诊断有赖于流行病学、临床表现和血清学检查。疫区居住史和职业对诊断有重要参考价值。细胞免疫功能低下、既往有心脏瓣膜病变史及心脏瓣膜置换术史者出现细菌培养阴性的心内膜炎时要考虑Q热心内膜炎的可能。伴有剧烈头痛的肺炎患者而痰细菌培养阴性时，结合流行病学资料，应怀疑为Q热肺炎。确诊要依靠血清学检查或（和）分子生物学检查，后者常需一定的条件和设备。必要时（有条件单位）作动物接种和病原体分离。Q热的外斐试验阴性，有利于Q热与其他立克次体病相区别。

该病极易误诊和漏诊，易被误诊为普通感冒、流感、肺炎、结核病、伤寒、病毒性肝炎、布鲁菌病等，须加鉴别者尚有钩端螺旋体病、鹦鹉热和登革热等。Q热心内膜炎需与其他病原体引起的心内膜炎相鉴别；Q热肉芽肿性肝炎应与霍奇金病、传染性单核细胞增多症和肝结核相鉴别。国内内蒙古自治区报道，Q热和布鲁菌病可同时发生于同一患者。

【预后】

除并发心内膜炎和肝严重坏死外，该病的预后良好，未接受抗菌药物治疗者的病死率也仅1%左右，应用后更少死亡。累及肝脏者的病程较长，可影响劳动力。

【治疗】

大多数（60%）急性感染为亚临床，但一旦被识别应立即治疗。出现症状3天以内不开始治疗，否则疗效会降低。不过，最晚出现症状后1周内开始治疗可以看到明显改善。多西环素为最有效的治疗药物，成人剂量为每日200mg，疗程14日，疗程不宜过短以防复发，复发再治仍有效。一般治疗和对症治疗同流行性斑疹伤寒。四环素与氯霉素对该病也具相当疗效。四环素或氯霉素的成人剂量为每日2g，3～4次分服；一般于48小时后退热，热退后剂量可酌减或减半，连用1周。临床试验还证实大环内酯类和氟喹诺酮类亦相当有效。

对于慢性Q热一般采用至少两种有效药物联合治疗，可选用多西环素（剂量同前）联合利福平（450mg/d）治疗，现已获得一定成效，疗程数年（一般至少为3年）。另一可供选择的治疗方案是多西环素（剂量同前）联合羟基氯喹，在体外试验中，羟基氯喹可增强多西环素对贝纳柯克斯体的杀灭效果。Q热心内膜炎可使用羟基氯喹（600mg/d，然后调整至1mg/ml的血清浓度）联合多西环素（200mg，每日一次）的方案，疗程18～36个月，可按血清学检测水平调整。该方案的主要问题是患者治疗后的光敏性，须避免阳光照射。替代治疗则可用多西环素联合氧氟沙星治疗3年或3年以上。用抗菌药物治疗效果不满意时，需同时进行人工瓣膜置换术。在抗菌药物治疗期间，每6个月应作抗贝纳柯克斯体抗体测定。当Ⅰ相IgA抗体效价≤1∶50和Ⅰ相IgG抗体效价≤1∶200时可终止治疗。在终止治疗后头2年内，每3个月应复查抗体一次。如抗体水平有4倍增长，提示有复发。治疗有效时，血沉逐渐下降，贫血和高球蛋白血症可得到纠正。

【预防】

尚缺乏十分有效的措施，宜加强个人防护，对接触机会多者进行预防接种。

（一）管理传染源　将患者集中隔离，对血、痰、尿、粪等予以消毒处理。病畜和健康畜宜分区放牧。无Q热地区对外来牲口应予检疫，血清学检查阴性后方可合群。病畜的排泄物和畜圈场地用含漂白粉或生石灰喷洒消毒。

（二）切断传播途径　定期用化学杀虫剂给家畜灭蜱。畜牧工厂内加强场地消毒，改善通风设备和注意个人防护。流行区的牛和羊乳必须充分煮沸，工作于森林或野外时应穿防护服，避免被蜱叮咬。

（三）保护易感者　有灭活疫苗和减毒活疫苗两种，适用于接触机会多者。澳洲已有疫苗上市供应。流行区家畜也应接种。对是否用抗菌药物预防Q热，目前意见尚不一致。

第七节　猫　抓　病

金嘉琳　张文宏　张永信

猫抓病（cat scratch disease）是由汉赛巴通体（*Bartonella henselae*）经猫抓、咬人体后侵入而引起的感染性疾病。临床表现多变，但以局部皮损及引流区域淋巴结肿大为主要特征。病程呈自限性。

【病原】

病原体为巴通体科（*Bartonellaceue*）内的汉赛巴通体，曾用名为汉赛罗沙利马体（*Rochlimaea henselae*），在旧的分类中归于立克次体科的罗沙利马体属。病原体革兰染色阴性，为细小微弯曲杆菌状，对糖不发酵，生化反应如氧化酶、触酶、七叶苷、马尿酸盐水解、硝酸盐还原等均呈阴性。以Warthin-Starry银染色更便于观察。在普通培养基上不易生长，但现已发现适于其生长的一种液体培养基。巴通体属包括19种不同的种，其中有6种是和人类感染相关（*B henselae*，*Bartonella bacilliformis*，*Bartonella quintana*，*Bartonella elizabethae*，*Bartonella vinsonii*，*Bartonella koehlerae*）。

【流行病学】

主要为散发。本病分布于全球，温带地区秋、冬季发病者较多，热带地区则无季节性变化。

（一）传染源　主要为猫，尤其是幼猫和新领养的猫，其他有狗、猴等，尚无人传人的报道。带病原体的猫并不发病。

（二）传播途径　90%以上的患者与猫或狗有接触史，75%的病例有被猫或狗抓、咬伤的病史。

（三）易感人群　多发生于学龄前儿童及青少年，占90%。男性略多于女性。

本病的发病率，包括亚临床感染、轻症感染、未被明确的病例等在内可能是较高的。美国的一项调查显示，猫抓病感染者占出院患者的1.5/10万～9.2/10万。

【发病机制与病理】

在免疫力正常人群，以肉芽肿和化脓性病变为主，免疫力低下人群中，则以血管增殖性病变为主。病原自抓伤处进入体内，3～10日后局部皮肤出现丘疹或脓疱（50%～90%），继以引流区的淋巴结肿大。淋巴结和表皮病灶的活检可见坏死性、肉芽肿性病变，初期为局限性网状细胞增生，继而有巨噬细胞、浆细胞和中性粒细胞浸润，形成1个或数个呈放射状排列的小脓肿，周围绕以上皮样细胞层，边缘处偶可见巨细胞。最后小脓肿融合成较大脓肿，并可穿破或形成瘘管。数周至数月后有纤维细胞增生，形成瘢痕。

在病程的最初3、4周内，从淋巴结或皮损的活检涂片（用Warthin-Starry饱和银染色）中可发现成簇或呈丝状排列的汉赛巴通体，易在血管壁、微小脓肿等处找到。

【临床表现】

呈多样化，但以轻症病例居多。临床表现如下。

（一）原发皮损　在被猫抓、咬后3～10日，局部出现一至数个红斑性丘疹，疼痛不显著；少数丘疹转为水疱或脓疱，偶可穿破形成小溃疡。经1～3周留下短暂色素沉着或结痂而愈。皮损多见于手、前臂、足、小腿、颜面、眼部等处，可因症状轻微而被忽视。

（二）局部淋巴结肿大　抓伤感染后1～2周（5～50日），90%以上病例的引流区淋巴结呈现肿大，以头颈部、腋窝、腹股沟等处常见。初期质地较坚，有轻触痛，直径1～8cm不等。25%患者的淋巴结化脓、偶尔穿破形成窦道或瘘管。肿大淋巴结一般在2～4个月内自行消退，少数持续6～24个月。邻近甚至全身淋巴结也见肿大。

（三）全身症状　大多轻微，32%～60%有发热（>38.3℃）、疲乏（29%）；厌食、恶心、呕吐、腹痛等胃肠道症状伴体重减轻（14%）；头痛、脾大、咽喉痛和结膜炎各占13%、12%、9%和5%（表11-7-7）。结膜炎伴耳前淋巴结肿大（Parinaud综合征）系猫抓病的重要特征之一，有助于诊断。

表11-7-7　猫抓病较常见的临床表现（908例）

临床表现	%	平均持续时间
原发损害	59～93	7日
淋巴结肿大（内不伴全身症状）	>90	3月
发热（>38.3℃）	32～60	6日
胃肠道反应、体重减轻	14	5日
疲乏无力	29	13日
头痛	13	4日
脾大	12	11日
咽喉痛	9	2日
结膜炎	5	6日

（四）不常见临床表现及并发症　根据大系列病例（1250例）的综合分析，少见的临床表现及并发症有脑病（2%）、慢性严重的脏器损害（肝肉芽肿、骨髓炎等，2%）、关节病（关节痛、关节炎等，<1%）、结节性红斑（<1%）等。其他尚有短暂性斑丘疹、多形红斑、血小板减少性紫癜、腮腺肿大、多发性血管瘤和内脏紫癜（多见于HIV感染者）等，均属偶见。

脑病在临床上常表现为脑炎或脑膜脑炎，发生于淋巴结肿大后1～6周，病情一般较轻，很快恢复。脑脊液中淋巴细胞及蛋白质正常或轻度增加。重症患者的症状常持续数周，可伴昏迷及抽搐，但多数于1～6个月完全恢复，偶尔致残或致死。

近年来，由于检测技术的进步，对很多临床表现不典型的病例有了更多认识，因此，猫抓热的临床表现谱也比以前扩大了，包括眼部表现[帕里诺眼淋巴结综合征（Parinaud oculoglandular syndrome）、视神经视网膜炎]、神经系统表现（神经根病、面瘫、吉兰-巴雷综合征、脑动脉炎、横贯性脊髓病、持续性不全瘫痪）、肾脏表现（肾小球肾炎）、肺部表现（肺炎和胸腔积液）、心脏表现（心内膜炎）、假性恶性肿瘤、杆菌性血管瘤等。

【实验室检查】

（一）周围血象　白细胞总数及中性粒细胞增多。10%～20%的病例嗜酸性粒细胞比例增高。病初数周的血沉增速。

（二）特异抗原皮内试验　皮试液系患者的淋巴结脓液，经适当处理而制成。以0.1ml注入皮内，48～72小时后出现≥5mm硬结者为阳性，阳性率达95%。受染后阳性反应可持续10年以上，故皮试阳性尚不能反映为现症感染。病初3～4周皮试可呈阴性，宜重复测试，两次阴性一般可排除猫抓病。国内尚无标准化、安全的皮试液供应。

（三）血清免疫学检查　有IFA和EIA两种方法，以检测血清中的特异性IgG，灵敏度均较高。国内尚无商业

化试剂用于抗体检测，美国疾病控制中心有 ELISA 以及 IFA 试剂提供。

（四）病原体分离 需用5%绵羊和兔血的特殊液体培养基，35℃，5%～10%二氧化碳浓度下培养 9～21 日可见到菌落。

（五）组织病理学检查 在病程的最初 3、4 周内，从淋巴结或皮损的活检涂片（用 Warthin-Starry 饱和银染色）中可发现病原体。

（六）病原体抗原或 DNA 检测 已开展各种新方法（包括 PCR）以检测活检切片中的汉赛巴通体抗原或活检标本和脓液中的特异性 DNA，但作为诊断依据时仍需结合临床加以考虑。

【诊断与鉴别诊断】

被猫抓、咬后 2～3 周出现局部淋巴结肿大，特别伴有原发皮损可拟诊该病。如目前临床尚无法进行血清特异性 IgG 测定、病原体抗原或 DNA 检测、病原体分离等，则确诊有赖于下列 4 个条件：①与猫（或犬）频繁接触和被抓伤，或有原发损害（皮肤或眼部）；②特异性抗原皮试呈阳性或特异性抗体检测阳性；③从病变淋巴结中抽出脓液，并经培养和实验室检查，排除了其他病因引起的可能性；④淋巴结活检示特征性病变，饱和银染色找到多形革兰阴性小杆菌。一般确诊病例满足 4 个条件中 3 个即可。

猫抓病主要需与各种病因如 EB 病毒感染、分枝杆菌属感染、葡萄球菌属感染、β溶血链球菌感染、性病（梅毒、软下疳、性病性淋巴肉芽肿等）、弓形虫病、炭疽、兔热病、鼠咬热、恙虫病、孢子丝菌病、结节病、布鲁菌病、恶性或良性淋巴瘤、川崎病等所致的淋巴结肿大或（和）化脓相鉴别，有眼部损害伴耳前淋巴结肿大常提示猫抓病。

【预后】

预后良好，除并发严重脑病者，很少致死，病死率＜1%。淋巴结肿大＞5cm 时，肿大常可持续 1～2 年。

【治疗】

该病多为自限性，一般 2～4 个月内自愈，治疗以对症疗法为主。淋巴结化脓时可穿刺吸脓以减轻症状，必要时 2～3 日后重复进行。不宜切开引流。淋巴结肿大 1 年以上未见缩小者可考虑进行手术摘除。

虽体外汉赛巴通体对很多抗菌药物如复方磺胺甲噁唑、多西环素、红霉素及其衍生物、氨基糖苷类、利福平、环丙沙星等敏感或高敏感，但一般病例尚无应用抗菌药物的指征。对于免疫功能正常的患者通常给予阿奇霉素；而对重症病例如高热者、伴发脑炎者及免疫缺陷（HIV 感染等）者宜及时采用抗生素联合治疗，疗程一般在 2 周以上。重症猫抓病经验治疗方案见表 11-7-8。

表 11-7-8 重症猫抓病经验治疗方案

病情	方案	
严重猫抓病（疗程至少 2 周）	多西环素，加	100mg bid
	利福平	300mg bid
	或阿奇霉素	500mg qd×1d，然后 250mg qd×4d
器官累及血管增生或菌血症*	红霉素或	250～500mg qid
	多西环素	100mg bid
	加利福平（严重病例）	300mg bid
	考虑再加用一种氨基糖苷类	

注：*菌血症疗程 2～4 周，血管瘤-紫癜疗程 3～4 周，巴通体心内膜炎患者疗程至少 6 周

【预防】

与猫、犬接触时避免被抓伤或咬伤，不慎被抓、咬后立即用碘酊或莫匹罗星（mupirocin）软膏涂搽局部，并对抓伤处附近淋巴结勤加观察。患者无须隔离。尚无主动或被动免疫的有关资料。

第八节 其他立克次体病

张文宏 张永信

除流行性斑疹伤寒、地方性斑疹伤寒、恙虫病和 Q 热等较为常见的立克次体病外，某些立克次体病呈地区性流行，如落基山斑点热、北亚蜱媒立克次体病、南欧热、澳洲斑点热、立克次体痘、前苏联传染性肾病肾炎、战壕热等。这些疾病在我国无发病或极为少见，故在本节予以简略介绍。

（一）落基山斑点热 由立氏立克次体引起，经蜱叮咬而传播，曾流行于美国广大地区，以落基山地区为多，其他尚有加拿大西部、南美等地区。潜伏期平均为 7～8（3～12）日，临床表现轻重悬殊。大多起病突然，临床上有寒战、高热、剧烈头痛和关节疼痛等表现，也可有表情淡漠、烦躁谵妄、昏迷、偏瘫等中枢神经系统症状。皮疹大多出现于病程第 3～5 日，很快形成瘀斑。病情严重者应用抗生素后仍有较高的病死率，死因多为心、肾功能不全和休克等。外斐试验可与流行性斑疹伤寒、地方性斑疹伤寒和恙虫病等区别。多西环素、氯霉素和四环素等对一般病例有效，严重患者可短期加用激素，但对于激素的作用尚有争议。疫苗接种、个人保护等为重要预防措施。

（二）北亚蜱媒立克次体病 由西伯利亚立克次体所致的急性传染病，主要发生于西伯利亚和蒙古，我国新疆、内蒙古和黑龙江等地也有病例和血清学阳性的报告。潜伏期 3～6 日，起病急，有发热、头痛、全身疼痛、眼结膜和咽部充血、相对缓脉等。蜱叮咬处有小焦痂，局部淋巴结肿大。

皮疹分布于躯干和四肢，于病程第4～5日出现，呈红色多形性斑丘疹，间有出血性。预后大多良好，无复发。四环素和多西环素对本病有效，外斐试验 OX_{19} 与 OX_2 阳性，OX_K 阴性，有助于与恙虫病相区别。

（三）南欧热（包括马塞热、非洲热等蜱传斑点热）　是一种由蜱传播、康氏立克次体所致的发热性疾病。潜伏期5～7日。起病急骤，有高热、寒战、四肢及脊椎疼痛。头痛剧烈，多位于额部及眼眶后。热程8～14日。于病程第3～4日出现散布于全身的红色斑丘疹，重症者形成瘀点或瘀斑。蜱叮咬处可有小溃疡或焦痂，伴局部淋巴结肿痛。外斐试验 OX_{19} 与 OX_2 均呈阳性，OX_K 阴性。确诊有赖于补体结合试验检查等或（和）进行病原分离。可用多西环素、四环素或氯霉素治疗，预后良好。

（四）澳洲斑点热　为澳大利亚立克次体所致的急性感染性疾病。潜伏期7～10日，有发热和头痛，热程平均1周。蜱叮咬处有与恙虫病相似的焦痂，附近淋巴结肿大，伴疼痛、触痛。病程3～4日于躯干及四肢出现红色斑丘疹。病情一般较轻，预后良好。外斐试验 OX_2 阳性、OX_{19} 弱阳性，OX_K 阴性，可与恙虫病相鉴别。也可从患者血中用组织培养或豚鼠接种分离出病原体。多西环素、四环素和氯霉素等有良效。

（五）立克次体痘　是小蛛立克次体引起感染性疾病，潜伏期9～12日，起病急骤，伴发热寒战、头痛、背及关节痛。热程约1周，病程第1～3日开始出现斑丘疹，疏散分布，数日后变成疱疹，继而干燥成黑痂，脱落时不留瘢痕。发热前1周被蜱叮咬处有焦痂，局部淋巴结常肿大，有触痛。根据皮疹为水痘样和血清补体结合试验阳性可作出诊断，必要时作病原体分离。外斐试验阴性或弱阳性。多西环素、氯霉素和四环素治疗有效，预后良好。血清流行病学调查显示，我国内蒙古草原地区也可能存在本病，小家鼠为主要传染源，螨是传播媒介。

（六）前苏联传染性肾病肾炎　是以蜱为传播媒介的，由巴甫洛夫斯基立克次体（*Rickettsia pavlovskyi*）引起的，以肾损害为主的急性传染病，每年6～8月份间流行于前苏联某些地区。急性起病，发热38.5～40℃，有面部潮红、咽痛、结膜和巩膜充血，伴背痛、乏力，恢复较慢。尿检查有蛋白，红、白细胞及管型。可用多西环素、四环素和氯霉素及对症治疗。从患者血中和死亡病例的脑、垂体和肝脏等中可分离出病原体。

（七）战壕热　又名五日热，由五日热巴通体（原称为五日热罗沙利马体）经虱传播的急性传染病。人为唯一传染源，春冬季发病较多。主要临床表现为周期性发热、严重肌肉疼痛、胫骨痛、眼球痛、复发倾向及持久的立克次体血症。少数患者可出现心内膜炎、多发性血管瘤、内脏紫癜等，早期偶可出现为期短暂的红色斑丘疹。无症状立克次体血症可持续数月，甚至1～2年或更长。外斐试验阴性。确诊有赖于血清免疫学如补体结合试验等检查，也可采用人工感染虱子法，以患者血液喂虱，可在虱肠道中找到立克次体。需与伤寒、流行性斑疹伤寒、回归热等鉴别。治疗可用多西环素、四环素或氯霉素，疗程宜较长（8～10日），预后一般良好。

（八）埃立克体病　是1986年在美国阿肯色州发现的一种新的立克次体病，1991年从患者血液中分离出病原体，命名为查非埃立克体（*Ehrlichia chaffeensis*），与犬埃立克体的生物学特性非常相似，血清学与犬埃立克体有很强的交叉反应，16S rRNA基因序列与犬埃立克体序列关系密切，同源性达98.2%。病原体主要侵犯人体巨噬细胞和单核细胞。此病流行于美国中、西部。一次调查发现，我国云南军犬及人群中抗查非埃立克体抗体阳性率可达5%～6%，提示我国可能也有埃立克体自然感染存在。本病临床表现类似于斑点热群立克次体病，有发热、头痛、皮疹等。诊断需依靠血清学和分子生物学检查。治疗同其他立克次体病。预后良好。

参考文献

1. 宝福凯，柳爱华. 立克次体目微生物的系统分类进展. 中国人兽共患病学报，2007，23(12)：1262-1264.

2. 王士明，张健之. 我国恙虫病流行情况分析及展望. 中国媒介生物学及控制杂志，1999，10(3)：235-237.

3. 翁心华，潘孝彰，王岱明. 现代感染病学. 上海：上海医科大学出版社，1998.

4. 张健之，范明远. 中国斑点热的研究成就. 中华流行病学杂志，1999，20(2)：71-73.

5. 张丽娟，付秀萍，贺金荣. 我国近十年斑疹伤寒疫情概况及分析. 中国预防医学杂志，2005，6(5)：419-422.

6. 张丽娟. 立克次体与立克次体病再认识. 传染病信息，2006，19(2)：53-54.

7. 卫生部办公厅. 人粒细胞无形体病预防控制技术指南（试行）[2009-11-10]. http://www.moh.gov.cn/open/web_edit_file/20080226131133.doc.

8. Zhang LJ, Liu Y, Ni DX, et al. Nosocomial transmission of human granulocytic anaplasmosis in China. JAMA, 2008, 300(19): 2263-2270.

9. Chapman AS, Bakken JS, Folk SM, et al. Tickborne Rickettsial Diseases Working Group; CDC. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichioses, and anaplasmosis—United States: a practical guide for physicians and other health-care and public health professionals. MMWR Recomm Rep, 2006, 55(RR-4): 1-27.

10. Lee Goldman, Andrew I. Schafer. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: W. B. Saunders CO., 2011.

11. Blacksell SD, Bryant NJ, Paris DH, et al. Scrub typhus serologic testing with the indirect immunofluorescence method as a diagnostic gold standard: a lack of consensus leads to a lot of confusion. Clin Infect Dis, 2007, 44(3): 391-401.

12. Watanabe A, Takahashi H. Diagnosis and treatment of Q

fever: attempts to clarify current problems in Japan. J Infect Chemother, 2008, 14(1): 1-7.

13. Masters EJ, Olson GS, Weiner SJ, et al. Rocky Mountain spotted fever: a clinician's dilemma. Arch Intern Med, 2003, 163(7): 769-774.

14. Hamburg BJ, Storch GA, Micek ST, et al. The importance of early treatment with doxycycline in human ehrlichiosis. Medicine (Baltimore), 2008, 87(2): 53-60.

15. Bechah Y, Capo C, Mege J L, et al. Epidemic typhus. Lancet Infect Dis, 2008, 8: 417-426.

16. Kim DM, Yun NR, Neupane GP, et al. Differences in Clinical Features According to Boryoung and Karp Genotypes of Orientia tsutsugamushi. PLoS One, 2011, 6(8): e22731.

17. Florin TA, Zaoutis TE, Zaoutis L B. Beyond Cat Scratch Disease: Widening Spectrum of Bartonella henselae Infection. Pediatrics, 2008, 121(5): e1413-1425.

18. Parker NR, Barralet JH, Bell AM, et al. Q fever. Lancet, 2006, 367: 679-688.

第八章　衣原体感染

潘孝彰　刘莉

第一节　概　　述

衣原体(*Chlamydia*)是一群在光学显微镜下可以观察到的细胞内微生物，仅部分引起人类疾病，有些则可导致人与禽类动物共同感染。衣原体所引起的疾病近年来渐见增多，部分还和非感染性疾病有关，所以日益引起重视。

【生物学特性】

以往认为衣原体是病毒，但其后发现该病原与病毒不同之点为：①含有 DNA 及 RNA 两种核酸；②具有由黏肽组成的细胞壁；③有酶系统，可进行一定的代谢活动，可合成蛋白；④按二分裂方式繁殖，有独特的生活周期；⑤含核糖体；⑥其生长可被部分抗生素所抑制。衣原体不能合成 ATP，需由宿主细胞供给。

衣原体与立克次体的区别为：①无须媒介物传播；②立克次体可主动钻入宿主细胞，而衣原体则以被动方式，通过宿主细胞吞饮入，可在吞噬细胞内存活；③衣原体感染细胞后，在其内形成特异性包涵体。

衣原体与细菌的异同点见表 11-8-1。

衣原体有独特的生活周期，它的繁殖周期有两个阶段，细胞外期为原体(elementary body, EB)，直径 0.3nm，中央有致密类核结构，具感染性，原体进入宿主细胞后，细胞胞质膜包绕原体，并形成空泡，15～20 小时后，衣原体逐渐增大为始体(initial body，也称网状小体，reticulate body，RB)是繁殖型衣原体，通过二分裂增生，感染 20 小时后空泡中的始体经过中间体形成新的原体，包涵体乃指原体、中间体、始体，最后，成熟的子代原体从感染细胞释出，再感染新的易感细胞。每个发育周期需 40 小时。

表 11-8-1　衣原体、病毒及细菌之比较

	病毒	衣原体	细菌
大小(nm)	15～350	200～400	300～3000
形态	球形	多形性	
专性细胞内寄生	+	+	−
核酸	DNA 或 RNA	DNA+RNA	DNA +RNA
细胞壁	无	有	有
繁殖	复制	周期性二分裂	二分裂
核糖体	无	有	有
代谢酶	无	有	有
包涵体形成	+	+	−
对抗菌药物	不敏感	敏感	敏感

衣原体可在 6～8 日龄的鸡胚、鸭胚卵黄囊中繁殖，可检出原体、始体、包涵体。另可用 HeLa 细胞或 McCoy 细胞培养分离病原。

衣原体对热较敏感，56℃ 5～10 分钟即可使其灭活，常用消毒剂如 0.1%甲醛、0.5%苯酚(石炭酸)、1：2000 汞及 90%乙醇等均能杀灭衣原体。

【分类】

衣原体含有共同的群抗原(即补体结合抗原),依其抗原性质、形态和胞质中所含糖原的不同,可将衣原体分为三类。

(一) 沙眼衣原体(称Ⅰ属或 A 亚型衣原体)　形成的包涵体较坚硬,占据了宿主细胞核的位置,含致密的糖原;沙眼衣原体对磺胺药如磺胺醋酰钠敏感。

(二) 鹦鹉热衣原体(又称Ⅱ属或 B 亚型)　对磺胺耐药,包涵体较大,分布于细胞核周围,不含糖原。除依据糖原染色及包涵体的形态学作传统的鉴定以上二型的方法外,近来还可用单克隆抗体来鉴别。

(三) 肺炎衣原体　即 TWAR。沙眼衣原体及鹦鹉热衣原体的脂多糖抗原相同,但两者仅含 10%的同种的 DNA。新种 TWAR 所含的 DNA 则与以上两个种无关,限制性内切酶也不同。

依据多糖抗原不同,沙眼衣原体又可分为 15 个血清型,即 A、B、Ba、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L_1、L_2和 L_3;其中 A、B、Ba、C 引起沙眼,L_1、L_2和 L_3则引起性病淋巴肉芽肿,而 D、E、F、G、H、I、J 和 K 则可导致非淋病性尿道炎,其中的 D、E、F、G 和 H、I、J、K 分别致包涵体结膜炎和婴儿肺炎。目前仅知鹦鹉热及肺炎衣原体各含一个血清型。

各种衣原体所致疾病见表 11-8-2。

表 11-8-2　衣原体所致疾病

疾　病	衣原体血清型
沙眼	A、B、Ba、C
包涵体结膜炎	D、E、F、G
婴儿肺炎	H、I、J、K
非淋病性尿道炎(NGU)	D、E、F、G、H、I、J、K
性病淋巴肉芽肿(LGV)	L_1、L_2和 L_3
鹦鹉热	鹦鹉热衣原体
TWAR 所致肺炎	肺炎衣原体

其他由衣原体引起的疾病有:附睾炎、直肠炎、黏液脓性宫颈炎、子宫内膜炎、前庭大腺炎、输卵管炎、肝周围炎、Reiter 综合征、结膜炎等。近来,不少研究力求阐明衣原体与冠心病间的关系。

【发病机制】

沙眼衣原体通过黏附素(adhesin)黏附到宿主细胞表面,这种黏附素可以被肝素所阻断。衣原体有一个Ⅲ型分泌装置,通过该装置衣原体能够把本身的蛋白质分泌穿过真核细胞膜或包涵体膜进入宿主细胞胞质。机体反应乃因组织器官及病原的不同而异。

沙眼衣原体的靶细胞为眼结膜、女性子宫颈及泌尿生殖道黏膜上皮、直肠及男性泌尿道上皮等,该衣原体还可侵犯附睾、前列腺及新生儿呼吸道柱状上皮细胞。在眼和生殖道感染后主要是浆细胞浸润,其后淋巴滤泡形成,此乃由黏膜下淋巴细胞和巨噬细胞聚集所致,上皮增生导致乳头增生和肥大,继而纤维组织增生,瘢痕形成。

衣原体致病主要是通过引起机体免疫炎性反应所介导的,因为衣原体本身携带有很少的毒素。衣原体感染既可引起机体的细胞免疫应答,又可引起体液免疫应答。有学者报道衣原体通过其主要致病抗原,如热休克蛋白(heat-shockprotein,HSP)、脂多糖以及外膜蛋白可以在多种细胞,如循环单个核细胞、巨噬细胞、肺泡上皮细胞等诱导产生白细胞介素(interleukin,IL)-1、IL-6、IL-8、IL-12、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)等炎性细胞因子,引起组织的炎性反应及损伤。

衣原体感染后可诱导产生血清抗体,抗体与保护性免疫无关,与疾病严重程度有关。抗体在衣原体感染中的作用取决于抗原/表位的识别。在细胞培养及动物模型中,抗体识别主要外膜蛋白(MOMP)表面暴露的表位可以中和衣原体。如识别分子伴侣则与病理损伤机制有关。衣原体的热休克蛋白(heat shock protein,HSP)可引起多种炎性因子如 IL-1 的分泌,导致病理损伤。此外衣原体 DNA 引物酶,60kDa 的富含半胱氨酸的 OMcB 蛋白,HSP 和一些抗原可通过抗原模拟导致免疫病理损伤。

【诊断方法】

检查方法包含 3 个方面,即:①寻找抗原;②寻找特异性核酸;③检测抗体。

(一) 寻找抗原　①鸡胚分离培养采用 7～8 日的鸡胚,对 2 日后死亡鸡胚及 9 日后仍存活者进行解剖,收集卵黄囊膜制涂片,吉姆萨染色,如找到紫红色颗粒者为阳性;②细胞分离培养采用 McCoy、HeLa229、FL、HL 等细胞,敏感性 80%～90%,是目前最可靠的方法,属金标准;③涂片检查结膜,涂片可用吉姆萨染色,或单克隆抗体染色,寻找包涵体。宫颈涂片以单克隆抗体(荧光)寻找抗原颗粒;④ELISA检测抗原,用于检测结膜刮片、尿道和宫颈拭子等,敏感性相当于细胞培养的 70%～80%;⑤酶反应检测系统 CHLAMYGEM 试剂盒,可检测酶系统。

(二) 寻找特异性核酸　特异性核酸扩增检测已作为首选,敏感性(85%)及特异性(94%～99.5%)均高,晨尿、宫颈拭子等均可作为检测标本。最新的 Bio-Rad Dx CT/NG/MG Assay 采用多重 PCR 的方法,可同时检测衣原体、支原体和淋球菌,敏感性和特异性均不低于对各病原体的单独核酸检测。

(三) 抗体检测　生殖道感染而无并发症者也可产生低滴度的抗体;约 20%急性衣原体尿道炎患者不产生抗体。常用方法有以下几种:①补体结合试验(CFT):适用于 LGV、鹦鹉热及肺炎衣原体感染的诊断,其敏感度较低。②微量间接免疫荧光试验:本试验是诊断肺炎衣原体感染

11

最敏感的方法之一。若双份血清效价呈 4 倍增加，或单份血清 IgM 抗体效价≥1∶16，或 IgG 抗体效价≥1∶512，可诊断为急性感染。既往感染者的 IgG 抗体效价介于 1∶8～1∶256 之间。③直接荧光抗体测定（DFA）：可以检测衣原体各种类型的标本。这种技术敏感、特异、快速，是一种操作性和实用性都很强的诊断技术。特异性抗体如 HSP60、CT443 和 CT381 抗体的检测可以作为输卵管不孕的有效预测指标。

【治疗】

治疗衣原体首选四环素、阿奇霉素，此外多西环素、米诺环素、红霉素、利福平、克拉霉素也可供选用，氟喹诺酮类如左氧氟沙星、加替沙星、莫西沙星等也有效。β-内酰胺类、氨基糖苷类抗生素、万古霉素及大观霉素等均无效。有效治疗的疗程需 7～21 日。有资料表明对衣原体感染生活周期的阻断可能导致病原体的持续存在和慢性感染，最终造成衣原体对抗生素不再敏感。值得注意的是，在淋球菌和衣原体合并感染的患者中，选用 β-内酰胺类抗生素治疗可导致衣原体的持续存在，并最终导致对阿奇霉素耐药。

目前衣原体耐药少见，但最新的研究表明抗生素耐药基因型可能产生，必须引起注意。

衣原体生物免疫学、细胞生物学、分子病理机制、动物模型方面研究的进展已经使得研制出有效地预防性疫苗成为可能，有些疫苗已经进入到Ⅰ期临床试验，如 MF59、AS 等。

第二节　肺炎衣原体感染

肺炎衣原体（*C. pneumoniae*）是近来确定的衣原体新种，可引起上、下呼吸道感染。目前建议命名为肺炎衣原体（TWAR）。TW_{183} 株于 1965 年首先于中国台湾在沙眼样患者的眼中分离出，而 AR_{39} 株在美国一位上呼吸道感染患者中分离出，经研究发现此两株属同一种，1989 年命名为 TWAR。

该病原所致肺炎的临床表现并无特殊（详见第十七篇“呼吸系统疾病”）。

第三节　其他衣原体感染

（一）沙眼　依抗原性可分为 15 型，如概论所述，引起沙眼的是其中的 A、B、Ba 或 C 型。沙眼的表现结合膜上有乳头增生及滤泡形成，瘢痕形成及角膜血管翳等，沙眼病情轻重与衣原体型别无关，而和重复感染的频繁程度相关。

（二）泌尿生殖系感染　成人最常见。50%～60%的男性非淋菌性尿道炎由沙眼衣原体感染引起，其中 20%症状不明显，可有尿频、尿急、排尿不畅、尿道黏膜充血及分泌物增加等，合并前列腺炎表现为尿频、排尿困难及会阴部疼痛。

女性患者感染的危害更严重。早期可有尿频、尿急、尿痛、子宫颈炎及宫颈糜烂。后者表现为阴道黏液脓性分泌物及性交后出血，可上行发展为子宫内膜炎和输卵管炎，可有发热、腹痛及阴道出血，导致不孕或宫外孕。妊娠期感染可导致流产、早产、死胎及产后盆腔炎，并经产道传给新生儿引起感染，其感染率高达 50%～70%。

（三）性病性淋巴肉芽肿（lymphogranuloma venereum）又称第 4 性病，病原为沙眼衣原体的 L-1、L-2 和 L-3 血清型。性病性淋巴肉芽肿分布于全世界，以热带和亚热带多见，如南美、非洲、印度和东南亚等地。通过性接触直接传染。患者多为青壮年，男女比例约为 5∶1。潜伏期通常为 10～15 日，可更短或更长。

1. 初期　阴茎冠沟、包皮内侧，阴唇、阴道或子宫颈出现小的丘疹或水疱，称为初疮。初疮很快破溃成溃疡，常为单个，也可多个，直径 2～3mm，圆形外围以红晕，无自觉症状。约 1 周后自然消退，不留瘢痕，故患者尤其是女性常无感觉。

2. 中期　也称腹股沟横痃期。大多为单侧，约 1/3 为双侧。腹股沟淋巴结开始肿大并融合成大的团块，与周围组织粘连。其相应皮肤呈红色。自觉疼痛，有压痛。肿大的淋巴结团块中间有凹陷的腹股沟韧带似沟槽，将淋巴结团块分成上、下两个部分，称为沟槽症，具特征性。淋巴结很快化脓穿孔，在皮肤表面形成多数瘘管，流出黄色浆液性或血性脓液。皮肤表面似喷水壶样，一般经数月方能愈合，留下凹陷性瘢痕。除自觉疼痛外，患者一般无全身症状。有时先出现的一侧横痃化脓，而另一侧后出现的横痃不再化脓、穿孔，称顿挫型性病性淋巴肉芽肿横痃。女性生殖器部位的淋巴引流途径与男性不同，且初疮部位又常位于阴道内，这些部位的淋巴引流指向肛门直肠淋巴结和髂淋巴结，所以很易引起直肠下段周围淋巴结炎，导致直肠壁脓肿，形成生殖器肛门直肠综合征，出现腹痛、腹泻、里急后重、便脓血、腰背痛等。愈合的瘢痕致使直肠狭窄、排便困难或出现肛周瘘管。直肠镜检查有直肠炎症，表现为黏膜炎症和溃疡。

患者常有轻重不一的全身症状如发热，头痛，关节痛，全身不适，肝、脾大等。有时出现多形红斑或结节性红斑样皮肤损害。

3. 晚期　即外生殖器象皮肿和直肠狭窄期。晚期损害出现在 1～2 年后。由于外生殖器及周围淋巴结炎症和淋巴管阻塞，出现外生殖器象皮肿。象皮肿的部位在男性多为阴茎和阴囊。女性则常见于大、小阴唇和阴蒂。女性象皮肿往往十分严重。另外，直肠和直肠周围的长期炎症以及溃疡和瘘管愈合后留下的萎缩性瘢痕的收缩使直肠变狭窄，逐渐产生排便困难。肛指检查可发现肠壁增厚，肠腔狭窄，有坚实的肿块。直肠狭窄多见于女性和男性同性恋者。

实验室诊断参照本章第一节“概述”部分。

性病性淋巴肉芽肿主要应与硬下疳和软下疳的横痃鉴别。软下疳横痃疼痛明显，瘘管单个，病原菌为杜克雷嗜血杆菌。硬下疳横痃质硬，很少破溃，不痛，可查到梅毒螺旋体。腹股沟肉芽肿主要表现是外生殖器及其周围组织出现匐行性溃疡，不痛，局部淋巴结不肿大，肉芽肿损害中可查到杜诺瓦小体。

泌尿生殖系感染的治疗：①多西环素或米诺环素0.1g，每日2次，连服3周；②四环素0.5g，每日4次，连服3周；③红霉素0.5g，每日4次，连服14日；④复方磺胺甲噁唑2片，每日2次，连服14日。

波动的淋巴结切忌切开引流，应抽吸脓液。晚期出现的象皮肿和直肠狭窄酌情考虑外科手术疗法。

沙眼及包涵体结膜炎的治疗可用0.1%利福平、0.5%金霉素、0.5%氯霉素或15%磺胺醋酰钠滴眼，夜间用四环素或红霉素软膏。

第四节　衣原体与各种内科疾病的关系

20世纪以来，陆续发现衣原体与心血管、呼吸道及神经系统疾病均相关。大约50%的衣原体感染可自愈，但长期慢性感染可导致炎症反应后遗症包括盆腔炎症疾病、不孕不育、失明、关节炎、哮喘以及动脉粥样硬化等。此外，衣原体感染与心血管及神经系统疾病均相关。

（一）慢性阻塞性肺疾病（COPD） 目前新的假设认为该病与衣原体相关，其依据为抗衣原体IgA及IgG升高，痰中分泌型IgA增多，痰中通过PCR可检出衣原体，PBMC及活检组织中可检测到衣原体DNA，人体内有衣原体的免疫复合物。衣原体HSP可通过诱导IL-1、TNF-α以及基质金属蛋白酶（MMPs）导致气道慢性炎症。衣原体感染可以激活气道内皮及上皮细胞中的IL-8、IFN-γ和NF-κB，后者可以促进炎症细胞因子编码基因的上调。

（二）气管哮喘 近来研究表明，47%肺炎衣原体感染患者具有喘息症状，部分患者在肺炎衣原体感染后才新发生哮喘。引发哮喘的致病机制是：①抗肺炎衣原体IgE抗体的免疫应答反应引起化学介质的释放，导致支气管痉挛，气道炎症和气道变应性；②哮喘患者的肺炎衣原体特异性IgA抗体水平明显升高，且发作次数越多，产生特异性IgA抗体也越多；③衣原体通过多种细胞因子参与气道重塑。衣原体HSP诱导的MMPs、衣原体诱导气道平滑肌细胞产生的IFN-β、IL-6和碱性成纤维细胞生长因子（bFGF）都参与哮喘的气道重塑。

（三）反应性关节炎 近年来发现衣原体感染是一些与人类白细胞抗原B27相关的关节炎的诱发因素，该病是继身体其他部位感染后出现的一种免疫介导炎性关节病，通常在机体感染2～4周后发病，感染部位常见有泌尿生殖道（如沙眼衣原体）、消化道（如沙门菌属、志贺菌属等）、呼吸道（如肺炎衣原体）。衣原体又被认为是引起反应性关节炎最常见的病原体。电镜显示患者关节滑膜标本中存在衣原体，也可以通过PCR方法检测到衣原体DNA。

（四）动脉粥样硬化 有证据表明，肺炎衣原体在动脉粥样硬化及并发症的产生中起着重要作用。研究表明肺炎衣原体抗体阳性在冠心病患者中极为常见，检出率为58%～77%。肺炎衣原体引起动脉硬化的可能机制是：肺炎衣原体在呼吸道感染肺泡巨噬细胞，病原从受损血管内皮释放，随血流又感染远处血管内皮细胞、平滑肌细胞及单核巨噬细胞，并在细胞内增殖，导致炎症细胞聚集；致凝作用增强，纠溶能力减弱，促成动脉粥样斑块形成，炎症与高凝状态持续存在，加上白介素-6和基础纤维细胞原生长因子（DFGF）水平的升高，也促进纤维斑块形成。使动脉硬化进展。

（五）心肌炎 目前在小鼠中获得一些资料，由于鼠心肌特异性α肌浆蛋白重链与3种衣原体的外膜蛋白具有同源性，给鼠注射衣原体后，会引起针对自身心脏特异性肽的反应，造成自身免疫性心脏病。但在人体上尚未证实。

（六）神经系统疾病

1. 多发性硬化（MS） 曾有报告17例MS中有半数脑脊液中有肺炎衣原体感染。另有报告有64%培养出肺炎衣原体。机体在感染肺炎衣原体时，免疫细胞会把髓鞘组织当成靶细胞进行攻击。

2. 老年痴呆症（AD） 曾有报告从死亡的19例AD中有17例用PCR方法查出肺炎衣原体的DNA，而非AD的18例中仅1例阳性，因此认为肺炎衣原体可能与AD相关，具体机制尚不详。

参考文献

1. 周辉，李忠玉. 衣原体持续性感染机制的研究进展. 中国人兽共患病学报，2011，27（4）：343-345.

2. 刘志超，刘原君，冯斌等. 四种检测泌尿生殖道沙眼衣原体方法的比较与评价. 中国皮肤性病学杂志，2011，25（8）：641-643.

3. E. Villegas, A. Sorlo′zano, J. Gutie′rrez. Serological diagnosis of Chlamydia pneumoniae infection: limitations and perspectives. Journal of Medical Microbiology, 2010, 59: 1267-1274.

4. Sandoz KM, Rockey DD. Antibiotic resistance in Chlamydiae. Microbiology, 2010, 5(9): 1427-1442.

第九章 支原体感染

潘孝彰 刘莉

第一节 概 述

支原体（*Mycoplasma*）是细胞内生存的最小微生物。分布于猫、狗、牛、马、山羊、鸡、鸭、家兔、豚鼠、地鼠、大鼠、长尾小鹦鹉及鸽子中，植物、土壤中均可发现，能引起各种动植物疾病，目前已知肺炎支原体、溶脲脲原体及人型支原体等对人有致病性。肺炎支原体是呼吸道感染、肺炎的主要原因。溶脲脲原体、人型支原体则引起泌尿生殖道感染。

【生物分类学】

支原体与其他微生物在生物学分类中的地位见图 11-9-1。

- 原生生物门
  - 裂殖藻纲 藻类
  - 裂殖菌纲 细菌
  - 微小生物纲 病毒、立克次体
  - 柔膜体纲——支原体目(*Order*)
    - 支原体科
      - 支原体属(*Myocoplasma*) 含肺炎支原体及人型支原体等64个种
      - 脲原体属(*ureaplasma*) 含溶脲脲原体一个种
    - 无胆甾原体科
    - 螺原体科

图 11-9-1 支原体与其他微生物在生物学分类中的地位

由上述可见，支原体与细菌、病毒及立克次体分属原生生物门的不同纲，而支原体目中的无胆甾原体科生长时不需外源性胆固醇，支原体科及螺原体科则需要胆固醇，只是后者生长时呈螺旋形。3 个科中能引起人类疾病的是支原体科内支原体属中的肺炎支原体、人型支原体等及脲原体属中的溶脲脲原体。

支原体与其他微生物的鉴别见表 11-9-1。

表 11-9-1 支原体与其他微生物鉴别

特点	支原体	细菌	立克次体	衣原体	病毒	真菌
无细胞培养基中	能生长	能生长	不能生长	不能生长	不能生长	能生长
细胞壁	无	有	有	有	无	有
核糖核酸	含 DNA 与 RNA	含 DNA 与 RNA	含 DNA 与 RNA	含 DNA 与 RNA	仅含一种	含 DNA 与 RNA
培养基中的胆固醇	需	不需	不需	不需	不需	不定

【发病机制】

支原体是细胞膜表面寄生物，平时牢固吸附于细胞表面，能通过表面蛋白的转换逃避机体免疫系统的攻击。支原体主要通过宿主自身免疫反应及炎症反应产生病理损害。

机体产生的自身免疫反应颇为复杂，其一乃为宿主组织中存在与支原体相似的抗原成分，宿主产生抗体后可以造成组织病理损害，其二是因为支原体可改变某些组织的细胞膜抗原结构，使机体产生自身抗体，也会造成组织损害。

支原体还会引起 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、NK 细胞

的激活，诱导细胞因子及趋化因子的产生，造成病理损害。

【诊断方法】

（一）培养与生化反应　支原体为兼性厌氧微生物，在5%～10% CO_2、80%～90%湿度的条件下，生长较好，支原体细胞中的主要成分胆固醇及蛋白质均来自培养基，后者需含血清、卵黄等。菌落形似煎荷包蛋，一般为大菌落，大小为100～300nm，生长需7～14日，溶脲脲原体的菌落大小为10～25nm，生长快，只需24～48小时，常见支原体的生化反应见表11-9-2。从临床检测标本中培养溶脲脲原体比较困难，所需时间较长，超过28天。

表11-9-2　人体常见支原体的生化反应特点

生化反应	人型支原体	唾液支原体	口腔支原体	发酵支原体	肺炎支原体	溶脲脲原体
发酵葡萄糖	－	－	－	＋	＋	－
分解精氨酸	＋	＋	＋	＋	－	－
分解尿素	－	－	－	－	－	＋
吸附红细胞	－				＋	－

（二）抗体及抗原检测　常用的抗体的检测方法共4种，即：①冷凝集试验：在肺炎支原体感染后第1周末第2周初，约50%患者的红细胞冷凝集试验阳性，这是一种非特异性方法，是在4℃时检测人类红细胞的自身抗体IgM，效价1∶32以上，恢复期效价4倍增长则意义大。但应注意呼吸道合胞病毒、腮腺炎病毒、流感病毒的感染时，冷凝集抗体也可阳性。40%～50%病例链球菌MG凝集试验阳性。②酶联免疫吸附试验（ELISA）：检测支原体IgM，敏感性高。③免疫荧光试验：也用于检测IgM，特异性强，但对操作者也有一定要求。④间接血凝试验：本法较实用。

早期能测出抗原，则比测抗体更理想，方法有：①以特异性引物通过聚合酶链反应（PCR）技术从各种临床标本如痰液、尿液、宫颈涂片以及精液中检测支原体DNA，包括多重PCR、实时定量PCR以及转录介导的PCR扩增等方法，也可选用商业化试剂盒进行检测。此法还可验证治疗效果。②应用单克隆抗体通过ELISA试验从患者痰、鼻洗液或支气管灌洗液中检测支原体的分子质量约43 000的多肽或分子质量190 000的P1蛋白。

【治疗原则】

鉴于支原体缺乏细胞壁，故作用于细胞壁的抗生素，如β-内酰胺类抗生素均无效，青霉素类及头孢菌素类皆不可采用，氨基糖苷类在体外虽有作用，但尚无体内应用的系统报告。首选通过抑制蛋白合成和核糖体翻译产生抗菌作用的大环内酯类或四环素类抗生素。肺炎支原体感染的治疗以红霉素为首选，阿奇霉素、克拉霉素及喹诺酮类中的环丙沙星和左氧氟沙星等也有效。若溶脲脲原体对四环素耐药，氟喹诺酮类及阿奇霉素可能有效。

【预防】

肺炎支原体肺炎可引起暴发流行，曾有人设计疫苗进行预防，但保护率仅50%，抗生素预防也无系统报告。

第二节　肺炎支原体感染

肺炎支原体（*Mycoplasma pneumoniae*）主要引起肺炎，在支原体属中能引起人类肺炎的只有肺炎支原体一种，占非细菌性肺炎的1/2左右。支原体肺炎的病理变化以间质性肺炎为主，有时并有支气管肺炎，从前称为原发性非典型肺炎（primary atypical pneumonia）。肺炎支原体感染后症状轻重不一，轻者无任何症状，只是在检查时发现。部分患者有头痛、发热、咳嗽等呼吸道症状。也有引起死亡的个别报道。还可见呼吸道以外的并发症，如心血管症状、神经系统症状和皮疹等。这可能与免疫复合物的形成和自身抗体的出现有关（详见第十七篇“呼吸系统疾病”）。

第三节　人型支原体及溶脲脲原体感染

在泌尿生殖道中可以分离出7种支原体属及脲原体属微生物，其中溶脲脲原体、人型支原体（*Mycoplasma hominis*）及生殖支原体（*Mycoplasma genitalium*）均可引起人类泌尿生殖系统感染。

【病原】

溶脲脲原体的培养、鉴定方法，前文已有阐述，但溶脲脲原体的生长有其特点，培养的最佳环境为pH 6.0以下，溶脲脲原体所含尿素酶可使尿素分解为氨，后者为碱性，可提高pH，指示剂可以显示。人型支原体则可分解精氨酸而产氨，pH变化同上。溶脲脲原体的培养，需时仅1～2日，人型支原体则需一周。溶脲脲原体的菌落较小，而人型支原体则较大。

溶脲脲原体有14个血清型，根据DNA扩增片段的大小将14个的血清型标准株划分成两个生物群，其中生物1群包括1、3、6、14等4个标准株血清型，而生物2群则由其

他 10 个标准株血清型组成。人型支原体有 7 个血清型。

【流行病学】

婴儿在通过感染的产道时，可成为带菌者，尤其是通过阴道产出时，1/3 女婴的生殖器中可分离出溶脲脲原体，但人型支原体很少。男婴的检出率低。男女婴的呼吸道中，溶脲脲原体的检出率为 15%，以上百分率高低与母体感染率相平行。

新生儿带"菌"时间大约为 2 年，女婴持续带"菌"时间较长。青春期男性生殖道中很少分离出支原体，而女性则有 1/5 带溶脲脲原体，6%带有人型支原体。

成人生殖道中的支原体乃与性交有关。支原体的分离率还与年龄、种族、社会经济地位、避孕方式，生理周期（月经期、更年期及妊娠期）有关。在穷人较多的市民医院中，半数人带有人型支原体，3/4 带有溶脲脲原体，而同一地区的妇产科医院则分别为 1/5 及 1/2。有研究表明溶脲脲原体感染与年龄（14～25 岁）、文化程度中低、宫内节育器使用等因素有关。妊娠妇女的分离阳性率较非妊娠妇女高，停经妇女的分离率较低。所以性激素对其似有影响。

【临床表现】

（一）非淋球菌尿道炎（nongonococcal urethritis，NGU） NGU 的发生与支原体感染密切相关，支原体可黏附于尿道上皮细胞表面，释放毒素损害宿主细胞膜，导致细胞破裂。其中以溶脲脲原体感染最常见，生物 2 群与 NGU 明显相关，而生物 1 群是男性尿道中的非致病性共生微生物。有人以 5×10^4 个溶脲脲原体注入志愿者尿道内，受试者发生排尿困难、尿频、尿痛以及脓尿，尿中可分离出同型支原体。溶脲脲原体的致病性是无疑的，只是在正常人中也可以分离出，必须鉴别是感染还是带"菌"。近年来发现生殖支原体与急性以及复发性 NGU 相关，需引起注意。

（二）前列腺炎和附睾炎 泌尿生殖道支原体可从尿道逆行感染，引起前列腺炎或附睾炎。

（三）肾盂肾炎 约 10%急性肾盂肾炎患者可检出人型支原体纯培养，以间接血凝法可测得抗体。人型支原体还可以引起慢性肾盂肾炎的急性发作。

（四）盆腔炎 泌尿生殖道支原体寄居在宫颈黏膜表面，产生局部炎症，可导致宫颈炎。当女性生殖道抵抗力下降时，潜伏于宫颈黏膜皱襞中的支原体可大量繁殖，感染宫颈管黏膜，继而上行引起子宫内膜炎、子宫肌炎、输卵管卵巢炎、盆腔结缔组织炎、盆腔脓肿。

（五）输卵管炎 可以用间接血凝试验在半数急性输卵管炎患者测得人型支原体抗体，正常人的阳性率仅 10%，该病原可以引起自限性输卵管炎及子宫旁炎。

（六）流产后及产后热 流产后发热的患者，10%可分离到人型支原体，流产后不发热及正常妊娠者则阴性，且半数发热患者的抗人型支原体阳性。人型支原体可引起子宫内膜炎。溶脲脲原体的作用尚不明确。

（七）不孕和不育症 泌尿生殖道支原体感染与不孕和不育症的发生有关，尤其是溶脲脲原体感染，但其具体作用机制不明。研究报道溶脲脲原体在不明原因不孕妇女中的检出率明显高于有生育能力的妇女。溶脲脲原体在不育男性精液中的检出率为 10%～40%。

（八）其他 低球蛋白血症患者的持续性人型支原体感染可引起慢性膀胱炎。还可从关节炎、滑囊液中分离出该病原。

在感染 HIV 的患者中，泌尿生殖道支原体感染率及作用尚不明确。泌尿生殖道支原体是 HIV 感染和进展的协同因子，还有证据表明能增强 HIV 在外周血单核细胞中的复制。

【治疗】

由人型支原体或溶脲脲原体引起的非淋球菌尿道炎应采用多西环素 100mg，每日 2 次，7 日为 1 个疗程。因有 10%溶脲脲原体对四环素耐药，但对红霉素敏感，遇四环素疗效不佳时需改用红霉素 0.5g，每日 4 次，疗程 7 日，或阿奇霉素 1g 单剂治疗。另外，可选用左氧氟沙星每日服单剂 500mg，或氧氟沙星 300mg，每日 2 次，阿莫西林 500mg，每日 3 次，疗程均 7 日。由人型支原体及沙眼衣原体引起的盆腔感染，四环素为首选，若出现耐药人型支原体，可改用林可霉素。生殖支原体采用阿奇霉素，第 1 日 0.5g，以后每日 0.25g，持续 4 日。如阿奇霉素治疗无效，可采用莫西沙星每日 0.4g，持续 10 日。

推荐在疗程完成后 4～6 周进行随访及复查。

参考文献

1. 赵宇，韩洁，朱威等. 泌尿生殖道支原体感染的研究进展. 中国计划生育学杂志，2011，19(8)：506-508.
2. 叶晓，陆春. 支原体生物膜研究进展. 皮肤性病诊疗学杂志，2011，18(1)：60-63.
3. Volokhov DV，Graham LJ，Brorson KA，et al. Mycoplasma testing of cell substrates and biologics：Review of alternative non-microbiological techniques. Mol Cell Probes，2011，25(2-3)：69-77.
4. Weinstein SA，Stiles BG. A review of the epidemiology，diagnosis and evidence-based management of Mycoplasma genitalium. Sex Health，2011，8(2)：143-158.

第十章　细菌性疾病

第一节　概　　述

汪　复

细菌感染仍是严重危害人类健康的常见疾病之一，在发展中国家尤为严重。本章叙述由各种细菌引起的传染病或感染性疾病。

通常根据细菌的表型，包括其形态、大小、革兰染色及生化反应特点等进行分类，而现代细菌学则主要根据基因型，即分析细菌DNA和RNA基因成分的同源性进行分类，尤其基于细菌分子结构中的保守部分16SrRNA进行分类，有助于流行病学研究中确定重要细菌不同菌株间的相互关系。病原菌表面常存在荚膜多糖、菌体O-抗原或菌毛、鞭毛等，这些结构在同种细菌不同菌株中的免疫性不同，可用于同种细菌的血清分型。但上述分类法尚不能涵盖所有病原菌，包括分枝杆菌属、螺旋体、支原体、衣原体、立克次体及放线菌等。

各种细菌发病的机制是不同的，例如肺炎链球菌肺炎、金葡菌脓肿是一种化脓性感染；肺结核、布鲁菌病引起肉芽肿感染；霍乱弧菌导致宿主过度生理反应；气性坏疽、白喉外毒素引起组织破坏；幽门螺杆菌在胃中的持续存在可引起胃部腺癌。细菌在宿主体内环境中生长、致病或共生需要有一个适应过程。某些致病菌在宿主体内的适应性不强，只有在宿主免疫功能减低时才具有致病力例如AIDS患者进行大手术后或有异物存在时，此类病原微生物称为机会致病原。细菌在人体内生长繁殖时的生理功能和对于抗生素的敏感性可能与该菌在体外生长时完全不同。

随着病原菌的不断进化和临床上抗菌药物的大量应用，许多病原菌和人体自身菌群对于抗菌药物的耐药性不断增加。临床医师需要研究和了解细菌耐药性的生物学特点、流行病学和耐药机制，以便采取措施限制和防止细菌耐药性的产生。

近年来采用各种分子生物学技术深入研究各种病原菌的基因组及其功能，了解细菌的代谢、繁殖和毒力等，为研制和开发新的抗菌药物和研制疫苗寻找新的作用靶位。分子生物学技术还可用于研究病原菌的播散，确定菌株间的同源性，并确定致病原，病原菌的传播方式和传播途径等分子流行病学研究。常用的方法有细菌染色体DNA的限制性酶切图谱分析、DNA探针、PCR检测及脉冲场电泳等。

近年的研究发现某些已知疾病的病原与细菌感染有关，例如人体内幽门螺杆菌可导致消化性溃疡和胃癌；感染空肠弯曲菌后可能引发吉兰-巴雷综合征；肠出血性大肠埃希菌感染后可发生溶血尿毒综合征。以上说明某些急性自限性呼吸道或胃肠道感染可能引发远处部位（如肾脏、周围神经系统、心脏等）的疾病；也提示许多目前病因不明的疾病，如结节病、溃疡性结肠炎、克罗恩病（Crohn病）、Wegener肉芽肿病、甲状腺炎等慢性炎症性疾病中，不能排除可能与细菌有关。

对于细菌体内各部分功能的了解和对宿主-细菌相互作用的深入研究，也促进临床对细菌性疾病的治疗及预防。例如BCG减毒疫苗可用于膀胱癌的辅助治疗，肉毒杆菌外毒素被用于医疗和美容等目的。克林霉素可以减少链球菌等细菌毒素的合成，临床上用青霉素与克林霉素联合治疗链球菌中毒休克综合征的疗效优于单用青霉素。此外对细菌发病机制的研究还可为细菌性疾病的药物治疗和疫苗研制提供新的作用靶位。

参考文献

1. 汪复，张婴元. 实用抗感染治疗学. 北京：人民卫生出版社，2012.

2. Mandell GL，Bennett JE，Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York：Churchill Livingstone Inc，2010.

第二节　白　　喉

朱启镕

白喉（diphtheria）是由白喉棒状杆菌（*Corynebacterium diphtheriae*）简称白喉杆菌，引起的急性呼吸道传染病。主要临床特征为咽、喉、鼻部黏膜充血、肿胀伴灰白色假膜形成和发热、乏力、精神萎靡、面色苍白等中毒症状。严重者可引起心肌炎和周围神经炎等并发症。

【病原】

白喉杆菌为革兰染色阳性、无鞭毛、无荚膜、无动力的棒状杆菌属（*Corynebacterium*），菌体长度约 3～4μm，宽 0.5～1μm，细长微弯，一端或两端稍肥大呈棍棒状，常排列成大写英文字母如 L、V 和 Y 状，也可呈栅栏状。按培养基上菌落特点和生化反应特性，可将该菌分为轻型、中间型和重型。中间型和重型常与流行有关，轻型见于散发。三型都能产生外毒素，以中间型产毒株为多，重型次之，轻型较少。

白喉杆菌侵袭性不强，仅局限于黏膜及皮肤有损伤处生长繁殖，在繁殖过程中产生外毒素。白喉杆菌产生外毒素取决于其所含的依赖溶解素生长的 β 噬菌体，该噬菌体具有毒素基因编码（tox^2），当其融入菌体宿主的遗传物质中，即可使细菌具有合成单链多肽外毒素的基因。一般无 β 噬菌体的白喉杆菌不产生外毒素。但当其在实验室或自然环境下感染噬菌体后可转变为产毒型白喉杆菌。

白喉杆菌能耐冷和干燥，在水和牛奶中及尘埃中可生存数日至数周，在干燥假膜内存活 3 个月；对湿热耐力差，煮沸 1 分钟或加热至 60℃ 10 分钟即死亡。对一般消毒剂敏感，5％石炭酸、0.1％升汞和 3％～5％的来苏溶液中 1 分钟即灭活。

【流行病学】

世界各地均有该病发生，温带较热带多见，以往每隔 7～10 年有一次大流行，在儿童普遍推广预防接种的国家，发病率和病死率已大幅度下降。在欧洲白喉的发病率自 1990 年复燃后已有明显下降，但是东欧仍有报告散发病例。据 WHO 欧洲区和白喉监测网所在国 2000—2009 年分析，拉脱维亚发病最高，但俄罗斯联邦和乌克兰占所有病例的 83％，而近十年来流行地区白喉发病率已下降了＞95％，主要靠维持高免疫接种覆盖。据我国国家疾病控制中心统计，自 2000 年以来，尤其是 2004 年全国实行传染病网络直报以来未再有白喉疫情和病例报告。而邻国越南 1999—2004 年单胡志明市白喉流行报告了 401 例临床可疑和 90 例实验室确诊白喉病例。2008 年印度白喉暴发流行报告了 6081 例，占全球总数的 86.66％（7017 例）。可以说我国在预防与控制白喉流行方面处在国际先进行列。但仍需加强防控力度，尤其对青少年、成年人的监控，巩固免疫计划，严防死灰复燃。

（一）传染源 患者和带菌者，患者在潜伏期末即有传染性，鼻白喉和有继发感染时带菌期持续较长。传染期一般为 1～2 周，偶见恢复期持续带菌长达 6 个月以上。不典型、轻型和鼻白喉患者易被漏诊而起重要传染源作用，带菌者为最重要的传染源。

（二）传播途径 主要经飞沫呼吸道传播，其次可通过由直接接触被污染的手、玩具、文具、衣被等经口、鼻间接传播。偶尔经破损的皮肤、黏膜感染。若病菌大量污染牛奶和食物可导致暴发流行。

（三）人群易感性 人群普遍易感，儿童易感性最高，患病后有持久性免疫力。新生儿由母传抗体获得免疫力，6 个月以下患病者少。开展计划免疫前，1～5 岁患病率最高，自从儿童计划免疫白喉预防接种的广泛开展，发病年龄推迟。尚有白喉流行的国家和地区，青少年和成人中有发病增多趋势。

（四）流行特征 本病终年可见，以秋冬季多见，初春也不少。进入 21 世纪发达国家发病率和病死率已降为零。我国自 1949 年的 23.1/10 万降至 1990 年的 0.037/10 万，自 2004 年以来呈全国零报告。

【发病机制与病理】

白喉杆菌自上呼吸道黏膜和皮肤入侵，即在局部上皮细胞内迅速繁殖，产生外毒素是白喉杆菌的主要致病因子，白喉杆菌外毒素为多肽，具有 A、B 两个片段，B 片段为结合单位与易感人群人体细胞膜上的特异性受体结合；A 片段称活性单位，进入细胞内作用在细胞核糖体蛋白合成必需的延长因子（elongation factor，EF）1 和 2。EF1 使氨酰 tRNA 与核蛋白结合，而 EF2 使肽基 tRNA 在核蛋白体上由接受位转为提供位。正是 A 片段使细胞内核糖体蛋白合成的 EF2 失活，而影响 tRNA 和 mRNA 的作用，使多肽链氨基酸序列停止延伸，阻碍了细胞蛋白质合成，导致局部黏膜细胞大量坏死，造成局部渗出性炎症、组织水肿、血管充血及纤维蛋白渗出。

白喉局部产生的假膜是由坏死上皮细胞、凝集的渗出物、红细胞、白细胞和白喉杆菌等组成，假膜呈灰白色，边缘较整齐，多见于咽、扁桃体和腭垂，而鼻、鼻咽、喉及下呼吸道较少。有时也延至气管、支气管及肺泡，形成树枝状假膜。咽部假膜与黏膜下层紧密粘连，不易擦去，强力剥离则易出血。喉、气管和支气管黏膜有纤毛，假膜粘连不紧易脱落，可造成呼吸道梗阻和窒息，甚或从气管切口处喷出。假膜范围越广，外毒素吸收愈多，病情也愈重。白喉杆菌一般集中在病灶表层，很少进入血液，菌血症仅见于重症患者。

白喉毒血症是外毒素在局部吸收后随血液到达全身各脏器，与各组织细胞结合，造成中毒性和退行性病变。白喉并发心肌炎以心肌透明性变为主，心肌纤维水肿及传导系统受阻、细胞浸润及心肌坏死。周围神经炎，以运动神经多于感觉神经，呈髓鞘脂肪变性，导致麻痹。肾脏累及可见肾水肿，肾小管上皮脱落。肾上腺皮质出血，有小出血点形成。肝脏累及时呈脂肪浸润和肝细胞坏死。

【临床表现】

潜伏期 2～4 天（1～7 天）。根据病变部位及中毒症状轻重可分为 4 种类型。按发病率，咽白喉最常见，各年龄均可发生，喉白喉次之，多见于幼儿，鼻白喉较少见，以婴幼儿

为多，其他部位则更少见。

（一）咽白喉　临床最为常见，流行时约占80%。按其假膜范围和局部及全身症状的轻重可分为4型。

1. **轻型**　全身及咽部症状均较轻，发热不高，假膜呈白色点状或小片状，常限于扁桃体上，有时可无假膜，但白喉杆菌培养阳性。

2. **普通型**　全身症状有轻至中度发热、乏力、食欲减退、恶心、呕吐、咽痛等，常有颌下及颈部淋巴结肿大伴压痛。伴有扁桃体肿大，表面有灰白色片状假膜，可逐渐扩大，延及咽喉壁。假膜边缘整齐，表面光滑，牢固附着于组织上不易擦去，若用力擦拭易引起出血。经治病程7～10日随假膜脱落而逐渐康复。

3. **重型**　高热，全身中毒症状严重，精神委靡、极度乏力、面色苍白、厌食、恶心、呕吐、咽部疼痛，吞咽时加重。假膜迅速增大，由扁桃体延及咽后壁、软腭、悬雍垂、咽鼻部及咽喉部。颈部淋巴结肿大，压痛明显，伴周围组织肿胀，称为牛颈。可伴有心肌炎及软腭麻痹等周围神经炎症状。

4. **极重型**　起病急，进展快，假膜迅速进一步扩展，蔓延成片范围广泛，可呈黑色。局部组织红肿明显，有坏死腐烂及腐败臭味，咽部肿胀，可导致吞咽、呼吸困难。因颈部淋巴结肿大伴软组织严重水肿，出现重度"牛颈"。毒血症症状不断加重，全身中毒症状严重，并发中毒性休克、严重心肌炎、心力衰竭、血小板减少、出血等危重症状，病死率极高。

（二）喉白喉　多系咽白喉的蔓延所致，常见于1～5岁小儿，以喉部症状及喉梗阻为主要表现。起病相对缓慢，体温中度升高，脉搏、呼吸增快，哭声和语音嘶哑，犬吠样咳嗽或出现呼吸困难，示部分梗阻。假膜极易阻塞气道。表现为烦躁不安、不能平卧，梗阻严重时面色发绀，伴有三凹征，口唇皮肤亦见发绀等缺氧症状。继后昏迷，呼吸逐渐变浅、窒息至死。偶因咳出或吸出管形假膜，而呼吸困难暂时缓解。

（三）鼻白喉　原发性单纯鼻白喉少见。病变范围小、毒素产量少、全身症状轻微。主要表现为慢性鼻炎，鼻塞张口呼吸，影响哺乳，鼻腔血性黏液分泌物，量多，单侧为多，可引起鼻孔四周皮肤红肿糜烂、浅溃疡、结痂，持久不愈。易被忽视误诊，鼻镜检查见前庭及中隔上可见白色假膜。

（四）其他部位的白喉　眼结膜、口腔黏膜、外耳道、新生儿脐带、女婴外阴、皮肤损伤处及手术伤口处等部位，局部有炎症和假膜形成。可继发于咽白喉或为原发性，但都很少见。其特征为局部慢性炎症，有灰白色假膜，经久不愈，而用白喉抗毒素后很快痊愈。肠白喉由患咽白喉时吞入脱落的假膜而感染肠道，大便见血性黏液和片状假膜。

【并发症】

（一）中毒性心肌炎　是最常见的并发症，多见于病程第2～3周。无论病情轻重均可发生，但多见于原发病变范围广泛者，或抗毒素治疗延迟者。患者有心率、心音、心律改变，心脏影扩大，心电图异常及心肌酶谱异常，重症者发生心力衰竭和周围循环衰竭是白喉死亡的主要原因，恢复期也可突然发病致死。

（二）周围神经麻痹　是重症白喉的常见并发症。常见于病程第3～4周。表现为弛缓性瘫痪，以软腭麻痹最常见，患者说话含糊不清，有鼻音，饮水时发呛、腭垂反射消失。其次为眼肌瘫痪，出现斜视、眼睑下垂、瞳孔扩大等。面神经瘫痪时，表现为口角歪斜、鼻唇沟变浅等。四肢瘫痪伴脑脊液蛋白质增高，与吉兰-巴雷综合征相似，膈肌、肋间肌、颈肌也有累及但均较罕见。麻痹一般于2～3个月内消失，不留后遗症。

（三）中毒性肾病　很少见，主要表现为尿量减少，尿中有白细胞和管型，一般无血尿。

（四）继发感染　可继发其他细菌感染引起肺炎、化脓性颈淋巴结炎、淋巴结周围炎、中耳炎、鼻窦炎、败血症等。

【实验室检查】

（一）一般检查　外周血白细胞总数一般在$(10 \sim 20) \times 10^9/L$，中性粒细胞占80%以上。重症时出现蛋白尿。神经麻痹时脑脊液蛋白质增加。

（二）细菌学检查　取假膜边缘处分泌物直接涂片，可找到细菌。白喉杆菌体内有异染颗粒，用亚甲蓝染色菌体着色不均匀，两端可见着色较深的异染颗粒。用阿培特(albert)染色，菌体呈绿色，异染颗粒呈深蓝黑色。排列不规则，常呈L、Y、V、N等形成栅栏状。分泌物接种于löffler血清培养基。培养8～12小时即可发现白喉杆菌，菌落呈灰白色，再作菌株分型和毒力试验。

分泌物作免疫荧光试验(IFA)。在荧光显微镜下检查白喉杆菌，阳性率高，可作为早期诊断。

（三）血清学检测　患病初期与恢复期取双份血清检测特异性抗体呈4倍以上增长可以诊断。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

1. **流行病学资料**　当地有白喉流行，1周内曾去过流行区，有与白喉患者接触史，未接受过白喉预防接种等有助于诊断。

2. **临床表现**　局部的假膜特征及伴有中毒症状。咽白喉颈淋巴结肿大、稍有触痛、咽部肿胀，可致吞咽困难；喉白喉有声音嘶哑、犬吠样咳嗽、吸气性三凹征等喉梗阻症状；鼻白喉有黏液血性分泌物及鼻周围慢性炎症等。

3. **病原学诊断**　当临床疑示白喉即送分泌物作涂片、IFA和培养。双份抗体的血清学检测用作回顾性诊断。但早期诊断极为重要，凡临床症状提示白喉可能时，需及早隔离治疗，培养阴性也不能完全排除白喉。

（二）鉴别诊断

1. 咽白喉

（1）急性化脓性扁桃体炎：起病急，高热，咽部疼痛较重。扁桃体充血水肿明显，表面有较薄的黄白色脓性分泌物，不超过扁桃体范围，易擦去不出血。

（2）鹅口疮：病变多在口腔颊黏膜两侧，呈乳白色斑块状融合，疏松易剥离，发热不高，全身中毒症状轻。多见于长期用抗生素后或久病体弱的婴幼儿。涂片检查易找到白色念珠菌。

（3）樊尚咽峡炎或溃疡假膜性咽炎：主要在齿龈或咽部有坏死、溃疡和假膜形成，有口臭。咽拭子涂片可见梭形杆菌和螺旋体。

（4）传染性单核细胞增多症：扁桃体上有白膜，消退慢。涂片和培养无白喉杆菌，白喉抗毒素治疗无效。周围血液中有异形淋巴细胞，EBV 特异性 IgM 呈阳性，患者口咽上皮细胞中 EBV-DNA 阳性。

2. 喉白喉

（1）急性喉炎：婴幼儿期的急性喉梗阻大多由流感嗜血杆菌 b 型（Hib）侵袭性感染、麻疹并发喉炎和喉白喉等所引起。急性喉炎起病急，突然呼吸困难。Hib 常有肺炎，且深部痰液涂片和培养为革兰染色阴性短杆菌。麻疹并发喉炎有麻疹接触史，结合面部特征、出疹形态和程序，易于鉴别。若有白色假膜从气管切开处溢出，则应考虑白喉。

（2）血管神经性喉水肿、手足搐搦症引起的喉痉挛：常见于药物使用后，吸入化学气雾、或对各种过敏原、异性蛋白等引起的超敏反应和电解质失衡等原因。上述疾病无假膜形成易与喉白喉假膜阻塞相鉴别。

（3）气管内异物：有异物吸入史，呛咳剧烈，无假膜发现，X 线常见局限性肺气肿或肺不张。支气管镜检可及时发现异物所在位置并取出异物。

3. 鼻白喉

（1）鼻腔内异物：常限于一侧，鼻咽镜可发现异物而无假膜。

（2）先天性梅毒：常伴有其他梅毒症状，鼻腔内有溃疡而无假膜，梅毒血清反应阳性。

【预后】

决定于患者的免疫状态、病变涉及的范围和抗毒素治疗的早晚。年龄越小、临床类型越重、有喉梗阻和并发症者预后差。接受过预防接种、早期足量抗毒素和抗生素治疗可改善预后。

【治疗】

（一）一般治疗　应住院隔离患者，卧床休息轻者 2～4 周，重者 4～6 周，并发心肌炎者应绝对卧床休息，过早活动极易引起猝死。居室空气新鲜，阳光充足，保持室内相对湿度，避免干燥。做好口腔护理，应给予足够热卡，饮食以流汁为主，防止水、电解质紊乱。注意观察呼吸变化，慎防喉梗阻，缺氧严重时应尽早行气管切开、机械通气。

（二）病原治疗

1. 抗毒素治疗　应用精制白喉抗毒素为治疗本病特异的治疗措施，但只能中和局部病灶及血中游离的外毒素，不能中和已与细胞结合的毒素。应尽早采用，在病初 3 日内应用效果最好，以后即显著降低。剂量按中毒症状轻重、假膜范围大小及治疗早晚而定，与年龄无关，也不按体重计算，儿童与成人用量相同。单纯鼻或扁桃体白喉，给 2 万～3 万 U。单纯喉白喉用 3 万～4 万 U。咽、喉白喉 4 万～6 万 U。咽、喉、气管白喉用 6 万～8 万 U。鼻、口腔、咽、喉、气管白喉用 8 万～12 万 U。均为 1 次足量注射。半量肌内注射，半量以葡萄糖液 20 倍稀释后静脉缓滴（每分钟＜1ml），全量一次给完，12 小时后病情无改善，可以相同量再给一次。

抗毒素由马血清制备，注射前必须做皮肤过敏试验，将本品 0.1ml 用生理盐水稀释（1∶10 稀释），于前臂内侧皮内注射 0.05～0.1ml，观察 30 分钟，阴性者方可应用，阳性按脱敏法注射，但不可静脉注射。

2. 抗生素治疗　抗生素能抑制白喉杆菌生长，从而阻止毒素的产生，但不能代替抗毒素。首选青霉素，每次 40 万～80 万 U 每日 3～4 次，儿童每日 5 万～10 万 U/kg，分 2～3 次，疗程 7～10 天。青霉素过敏者改用红霉素，每日 25～50mg/kg，分 4 次口服，重症静脉给药，疗程 7～10 天。此外林可霉素、阿奇霉素及克林霉素也可用于治疗本病。

（三）并发症的治疗

1. 心肌炎　患者严格卧床休息，烦躁时给予镇静剂，避免增加心脏负荷。改善心肌营养用 1，6-二磷酸果糖静脉滴注。同时选用大剂量维生素 C、辅酶 Q_{10}、维生素 E 和复合维生素 B。严重者可用糖皮质激素，慎用洋地黄。

2. 神经麻痹　对咽肌麻痹呛咳或吞咽困难时需鼻饲，应防止吸入性肺炎。呼吸肌麻痹时应予以辅助机械呼吸

（四）带菌者的处理　确诊带菌者，先进行白喉杆菌毒力试验，阳性者需隔离，并用青霉素或红霉素治疗，剂量同上，不必用抗毒素，培养连续 3 次阴性后解除隔离。对顽固性带菌者，可考虑扁桃体摘除。白喉恢复期带菌如需作扁桃体摘除，必须在疾病痊愈后 3 个月，心脏完全正常时进行。

【预防】

（一）控制传染源　患者尽早隔离治疗，至细菌培养连续 2 次阴性或症状消失后 30 天为止。可解除隔离不宜早于治疗后 7 天。接触者检疫 7 天、若培养阴性、毒素试验阳性者注射白喉类毒素预防，每次 0.1 万～0.2 万 U，儿童与成人剂量相同。用前需做皮试。带菌者应隔离治疗 7 天，连续培养 3 次阴性方可解除隔离。

（二）切断传播途径　患者及带菌者呼吸道隔离，用具

需严格消毒，呼吸道分泌物用双倍量的5%甲酚皂溶液或5%石炭酸浸泡1小时。居室用消毒剂喷洒、通风消毒。

（三）保护易感者　按1985年全国计划免疫工作会议建议，生后3、4、5月龄婴儿，每月接受白喉类毒素、破伤风类毒素和百日咳死菌三联疫苗（DTP）1次，其中百日咳死菌为全细胞即wP，0.5ml，为初次免疫，18～24月龄加强注射1次DTwP，0.5ml。据广东省健康儿童血液抗白喉抗体水平的监测2007—2008年全省12个区（县）1～10岁儿童抽样抗白喉IgG抗体水平，保护率平均达到80.46%，提示对白喉抗体，其保护率高。在白喉流行期间，当人群中有高达10%～20%的无症状带菌者，应该实施应急措施控制流行。由于DTwP疫苗中wP所致接种后反应较大，卫生部2007年12月印发的《扩大国家免疫规划实施方案》中规定，以无细胞百白破联合疫苗（DTaP）替代DTwP，供应不足部分继续使用DTwP。

目前发达国家的免疫策略均致力于联合疫苗的开发。2002年，一种白喉、破伤风、无细胞百日咳（DTaP）、乙型肝炎（HepB）和灭活脊髓灰质炎疫苗（IPV）称DTaP-HepB-IPV联合疫苗，经美国FDA批准，在美国上市。用于2、4和6月龄婴儿，连续3剂基础免疫的前瞻性队列研究：所有参试婴儿均产生各组分疫苗的保护性抗体，且达到保护性抗体水平值，>0.10IU/ml。婴儿抗白喉的抗体浓度更是很高>0.25IU/ml，足以抗致病性感染。用于生后婴儿连续3剂/次基础免疫，具有良好的免疫原性、安全性和耐受性。

参考文献

1. 朱启镕，方峰. 小儿传染病学. 第3版. 北京：人民卫生出版社，2009.

2. 刘美真，郑焕英，徐宁等. 广东省2007--2008年儿童百日咳、白喉抗体水平检测分析. 中国疫苗和免疫，2011，17（5）：436-438.

3. 卫生部文件. 扩大国家免疫规划实施方案. 中国疫苗和免疫，2008，14（2）：183-186.

4. Karen S W，Joanne M W，Irina L，et al. Diphtheria in the postepidemic period，Europe，2000-2009. Emerging Infec Dis J，2012，18（2）：217-225.

5. Niti T，Jignesh C，Himanshu N，et al. Investigation of an outbreak of diphtheria in dabela village of amirgagh taluka and CHC，banaskantha，gujarat（current scenario）. Natio J of Commu Med，2011，2（2）：196-200.

6. H. Murakami，N. M. Phuong，H. V. Thang，et al. Endemic diphtheria in Ho ChiMinh City：Viet Nam：a matched case-control study to identify risk factors of incidence. Vaccine，2010，28（51）：8141-8146.

7. Suan P，Justin A，Henry B，et al. Safety of a combination diphtheriae，tetanus toxoid，acellular pertussis，hepatitis B，and inactivated polio vaccine coadministered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and a haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. Vaccine，2007，25（10）：1806-1813.

第三节　百　日　咳

朱启镕

百日咳（pertussis，whooping cough）是由百日咳杆菌（*Bordetella pertussis*）感染引起的急性呼吸道传染病。临床表现为阵发性痉挛性咳嗽，以咳嗽终末伴有鸡鸣样吸气性吼声和外周血淋巴细胞增多为特征。由于病程可长达2～3个月，故名"百日咳"。婴儿和重症患者易并发肺炎、脑病等。虽然计划免疫接种早已推广，其发病率明显下降，但百日咳尚未能在全球得到控制。近年来成人不典型发病状况日益受到重视。

【病原】

百日咳杆菌是革兰阴性、短小卵圆形杆菌，长1.0～1.5μm，宽0.3～0.5μm，有荚膜，无芽胞及鞭毛，有嗜血性。在鲍金培养基（Bordet-Gengou，B-G）内含甘油、马铃薯、血液，一般新鲜血浆含量在15%～25%，最适生长温度在35～37℃，pH为6.8～7.0才能繁殖良好。B-G培养基上经2～3天培养后可形成细小、光滑、凸起的银灰色不透明、水银滴状菌落，菌落周围有狭窄溶血环。百日咳杆菌可产生许多生物活性物质：丝状血凝素（FHA），位于菌体表面使得该菌黏附在带有纤毛的呼吸道上皮，然而无毒性作用。百日咳毒素（PT）为主要致病因子，具有多种生物活性，如分泌的外毒素可使淋巴组织中淋巴细胞被动员到周围血液中，使外周血淋巴细胞增多。凝集原（FIM），能促使细菌附着在呼吸道上皮细胞。腺苷酸环化酶毒素（ACT），能抑制白细胞的吞噬功能。非菌毛表面蛋白（PRN），即百日咳杆菌黏附素能促使细菌附着在呼吸道上皮细胞。气管细胞毒素（TCT）能致纤毛停滞，阻止DNA合成和气管黏膜细胞病变。表皮坏死因子（ENF）能使平滑肌收缩，导致缺血性坏死。百日咳杆菌对外界理化因素抵抗力弱，在低温（0～10℃）下尚能生存，56℃经30分钟即被破坏，日光照射1小时或干燥情况下3～5小时死亡，对紫外线更为敏感。可被一般消毒剂灭活。

【流行病学】

百日咳是全球性疾病，各年龄组均可发病。全世界每年发病人数超过5000万，死于该病的患者达30万，主要集中在经济落后的国家和地区。近年来，一些国家由于社会经济状况改善，有效的医疗服务和对继发感染的有效治疗，病死率已大大下降。疫苗接种对控制百日咳的暴发和流行起着尤为重要的作用。我国从20世纪90年代以来，国内百日咳发病率稳定在一个相当低的水平。但2001年起一些地区百日咳发病率有所反弹，如河南省2000年百日咳发

病率为0.25/10万，2001年为0.46/10万，2002年为0.84/10万。反弹可能是多年百日咳发病率较低，造成易感人群积累而引起。值得注意的是，近年来百日咳在局部地区有暴发的报告。如1997年贵州省百日咳暴发，发病率达1.94/10万，疫情波及全省42个县(市)。由于自然感染和疫苗接种都不能提供终身免疫，故到青少年和成人时可再次感染。近年来青少年和成人病例有增加趋势。虽然卫生部报告全国法定传染病报告发病、死亡统计，2010年报告发病仅1764例，2011年为2517例的低水平。但国外发达国家均报告百日咳有再现现象，尤其青少年及成人发病增多，而临床均不典型。美国自1980年起，百日咳发病率呈周期性上升，每3～4年出现1次高峰，2004年全美达25 827例，2009年也报告了13 278例，相比我国2009年报告发病仅1612例。此外澳大利亚2000年报告全澳百日咳发病数为6000例，2005年增至9000例。南澳大利亚2009年收治百日咳3510例，是去年同期4倍。据此国内于2010年有报道，对满6岁以上患迁慢性咳嗽症的儿童及青少年作了4地5所医院的多中心调查研究，表明百日咳杆菌的平均感染率达11.3%，随年龄从6～8岁组的7.2%升至>12岁组的17.6%。提示现有百日咳按临床痉挛性咳嗽和血象白细胞升高、分类以淋巴细胞数升高为主的临床拟诊作为传染病报卡统计发病数是不恰当的，并且要关注大龄儿童、青少年和成人的百日咳感染。

（一）传染源 本病患者和隐性感染者为唯一传染源。以往很少重视青年人和成人患者作为传染源，有研究报告成人患者11%～16%是百日咳家庭内传播的传染源，其中25%为隐性感染。传染期从潜伏期末1～2天至发病后6周均有传染性，尤以病初1～3周内传染性最强。

（二）传播途径 主要经空气传播，易感者吸入患者咳嗽、打喷嚏和说话时形成的飞沫而被感染。由于该菌体外生存力弱，通过玩具、衣服等间接传染的机会很小。

11

（三）易感人群 人对百日咳普遍易感。尤以5岁以下婴幼儿多见，因为保护性抗体不能通过胎盘，故新生儿感染也可以发病。由于自然感染和疫苗接种都不能提供终身免疫，故到青少年和成人时可再次感染。

（四）流行特征 百日咳无明显季节性。全年均可发病，但较多见于冬春季节。地理分布以温寒带多发。现一般散发，而在集体机构中可发生流行。

【发病机制与病理】

百日咳杆菌侵入呼吸道后，通过分泌丝状血凝素，凝集原(FIM_2、FIM_3)及非菌毛表面蛋白等作用黏附于纤毛上皮并在此增值和产生毒素。毒素如百日咳毒素、腺苷酸环化酶毒素、气管细胞毒素及表皮坏死因子导致黏膜纤毛上皮细胞变性、纤毛麻痹、蛋白合成减少，细胞器破坏。由于纤毛运动障碍，使炎症产生的黏稠分泌物排出障碍，滞留的分泌物刺激呼吸道末梢神经，反射性的引起连续痉挛性咳嗽，直至分泌物排出为止。痉挛时患儿处于呼气状态，痉挛性咳嗽末，由于吸入大量空气通过痉挛的声门而发出高音调似鸡鸣样的吸气声。长期咳嗽刺激大脑皮质的咳嗽中枢可疑形成持久的兴奋灶，即使在恢复期或病初愈，一旦受到烟尘、蒸汽、冷空气等诱因，均可引起痉挛性咳嗽发作。

病理改变主要在气管、支气管黏膜，表现为上皮细胞变性、坏死、脱落，胞浆出现空泡、胞核破裂、溶解。百日咳毒素引起支气管和肺泡周围淋巴细胞和中性粒细胞聚集和间质炎症。分泌物聚集可导致小支气管的部分或完全阻塞，可见局部的肺不张和肺气肿。并发脑病时脑部可有充血、水肿、点状出血、神经细胞变性、胶质细胞增生。

【临床表现】

潜伏期3～21天，一般为7～14天。典型临床经过分3期，约6～8周。

（一）卡他期 此期约1～2周，卡他症状如咳嗽单声咳、流涕、打喷嚏、流泪、结膜充血和低热。随着卡他症状的逐渐消失，咳嗽日趋加重尤以夜晚为剧。

（二）痉挛性咳嗽期 持续2～6周，亦可长达2个月以上，阵发性痉挛性咳嗽为本期特征。表现为成串的接连不断的痉挛性咳嗽，10余声甚至数十声，咳末伴一次深长吸气，并发出一声特殊高音调似鸡鸣样的吸气性吼声，再出现痉挛性咳嗽，如此反复多次直至咳出黏稠痰液为止。痉挛性咳嗽时患儿表情痛苦、面红唇紫、两眼圆睁、涕泪交加、头向前倾、张口伸舌、颈静脉怒张、双手握拳。阵咳剧烈时可有大小便失禁。阵咳昼轻夜重，轻者1天数次，重者数十次，每次以呕吐结束。痉挛性咳嗽前一般无明显征兆，可因进食、受寒、烟尘刺激、情绪激动等而诱导痉挛性咳嗽发作。由于剧咳使胸腔内压增加，头面部静脉回流受阻，以致颜面和和眼睑水肿。因头面部静脉压力增高，致小血管破裂，出现鼻出血、面部出血点、眼结膜出血等，严重者引起颅内出血。患儿一般体温正常，肺部无阳性体征。新生儿和幼婴常无典型的痉挛性咳嗽，而表现为屏气发作，出现发绀而致窒息、惊厥、心率先加快，继而减慢乃至停止。如不及时抢救可因窒息致死。痉挛性咳嗽严重者由于舌外伸与下门齿反复摩擦，可见舌系带溃疡。

青少年及成人百日咳临床表现不典型，或仅有迁延或慢性咳嗽，少有并发症。血象也无改变。

（三）恢复期 患者痉挛性咳嗽次数逐渐减轻、减少、直至停止，约2～3周。精神、食欲、逐渐恢复正常，其他症状也随之消失。此期如有呼吸道感染或遇冷空气、烟尘等刺激时，痉挛性咳嗽可再次出现，但强度减弱，持续时间短。有肺部等并发症时恢复期相应延长。

【实验室检查】

（一）血象 白细胞总数增高，常达$(20\sim50)\times10^9/L$，其中淋巴细胞占60%～80%，多为成熟的小淋巴细胞。甚

至出现类白血病反应。淋巴细胞增多为本病特点。

（二）血清学检测　目前多采用ELISA以百日咳杆菌毒素和丝状血凝素作抗原来检测百日咳特异性抗体，可作为早期诊断，阳性率达70%。双份血清凝集试验或补体结合试验若抗体效价递升可确诊。

（三）病原学检查

1. 细菌培养　病初用鼻咽拭子采集鼻咽部分泌物，或用咳碟法，含B-G培养基的培养皿在患儿咳嗽时直接取飞沫标本，可获阳性结果。标本采自后鼻道纤毛上皮部位，培养基采用木炭-脱纤维羊血琼脂选择培养基，尚应加入一定浓度青霉素或头孢类抗生素以抑制杂菌生长，可提高培养的阳性率。

2. 免疫荧光试验　取鼻咽分泌物涂片，用荧光标记的特异性抗体染色，在荧光显微镜下查找百日咳杆菌。可作早期快速诊断，但有假阳性。

3. 单克隆抗体菌落印迹试验　采用抗百日咳杆菌FHA和PT单抗菌落印迹试验，两项均呈阳性斑点反应即为百日咳杆菌。

4. 多重PCR法　检测患者鼻咽分泌物的百日咳杆菌DNA，敏感度达90%以上，特异度达95%以上，具有快速、敏感、特异的诊断价值。

【诊断与鉴别诊断】

根据传染病接触史，出现典型的阵发性痉挛性咳嗽和末梢血象中淋巴细胞明显增多，临床诊断并不难。临床表现不典型时结合实验室细菌学和血清学检测，也可明确诊断。

（一）支气管炎、肺炎　由副百日咳杆菌、腺病毒、呼吸道合胞病毒、副流感病毒等引起的支气管炎、肺炎，可表现为百日咳样痉挛性咳嗽，临床称为“百日咳综合征”。其症状较轻，痉挛性咳嗽后无鸡鸣样回声，但主要依据血清学和病原学检测鉴别。

（二）肺门淋巴结核　由于肿大的肺门淋巴结压迫气管、支气管而引起痉挛性咳嗽，无鸡鸣样回声。根据结核病接触史、全身结核中毒症状、血沉增快、结核菌素试验阳性、肺部X线摄片检查可作出诊断。

（三）气管、支气管异物　起病突然，有异物吸入史，周围血象无白细胞增高，X线检查可见异物阴影或肺不张。支气管镜检查可发现异物。

【并发症】

（一）呼吸系统并发症　以肺炎最常见，常发生在痉挛性咳嗽期，以间质性肺部病变为主，继发其他细菌感染时可致支气管肺炎，表现为高热、气促，两肺闻及中细湿啰音。若支气管被黏稠分泌物阻塞，可致肺不张和肺气肿。痉挛性咳嗽剧烈时可致肺泡破裂，引起气胸、纵隔和皮下气肿。支气管黏膜和肺间质破坏可导致支气管扩张。

（二）百日咳脑病　此为最严重的并发症，主要发生于痉挛性咳嗽期。易见于新生儿及3月龄以下婴儿，表现为意识障碍、惊厥、呼吸衰竭，可危及生命，脑膜刺激征和病理反射可阳性，脑脊液基本正常。存活者部分留有偏瘫、智力低下、癫痫等后遗症。

（三）其他

1. 结核病恶化　百日咳可使原有结核恶化，甚至引起血行播散，发生粟粒型肺结核或结核性脑膜炎。

2. 由于剧咳时腹压增高，可导致脐疝、腹股沟疝、直肠脱垂等。

3. 营养不良　由于剧咳，反复引起呕吐，不肯进食，导致营养障碍。

【预后】

与年龄、原有健康状况及有无并发症等有关。年长儿经治疗预后良好。年龄越小，预后越差。新生儿和婴儿易并发肺炎及脑病，预后较差。佝偻病或营养不良患儿百日咳病情重，预后也差。

【治疗】

（一）一般治疗　按呼吸道疾病隔离，保持空气新鲜，避免突然噪音、各种刺激和不必要的医学检查等诱发痉挛性咳嗽的因素。进食营养丰富及易于消化的食物。加强护理、保证休息，避免呕吐并及时清除鼻咽分泌物，预防并发症。保持呼吸道通畅，及时吸痰吸氧。

（二）抗生素治疗　早期应用能清除细菌，一旦进入痉挛性咳嗽期，临床疗效都不理想，并不能缩短病程。首选红霉素每天40～50mg/kg，分次口服，最大量不超过2g/d，疗程为2周。罗红霉素、克拉霉素和阿奇霉素等不良反应较少。此外氨苄西林、阿莫西林、阿米卡星亦可应用。

（三）对症治疗　主要祛痰止咳，痰黏稠者可给予雾化吸入、口服或静脉滴注盐酸溴环己胺醇，亦可蒸气吸入或加入α糜蛋白酶和0.9%氯化钠溶液作超声雾化吸入。咳嗽剧烈可用β_2受体激动剂如沙丁胺醇（舒喘灵）口服，可缓解痉挛性咳嗽。盐酸普鲁卡因静滴，有解痉作用，可减少窒息和惊厥。并发百日咳脑病时，使用莨菪类药物可缓解症状，并给予脱水剂降低颅内压、镇静止惊等对症处理。

百日咳免疫球蛋白（P-IVIG）静脉滴注已有用于严重百日咳婴儿，有一定疗效，尚待进一步临床验证。

【预防】

（一）管理传染源　发现患者应立即作疫情报告，并隔离和治疗患者。隔离自发病日起至6周，或痉挛性咳嗽开始后4周。对密切接触的易感儿童应检疫3周。

（二）切断传播途径　百日咳经空气传播，但该菌在体外生存力弱，因此对疫源地只需保持室内通风。衣物在阳光下暴晒，对痰液及口、鼻分泌物应进行消毒处理。

（三）保护易感人群

1. 主动免疫　百日咳疫苗免疫接种对降低百日咳的发病率和死亡率、阻止百日咳的流行起着极为重要的作用，已成为国内外学者的共识。我国在20世纪50年代就研制了全细胞百日咳疫苗，该疫苗的免疫程序共接种4剂，婴儿生后3、4、5月龄和1岁后18～24月龄间各接种1剂次。全细胞百日咳疫苗接种者局部可能产生红晕、疼痛、硬结，偶尔可引起异常持续性尖叫及惊厥等异常反应。国外从20世纪70年代、国内从80年代开始研制百日咳无细胞疫苗。90年代后我国自主研发了含有百日咳毒素(PT)和丝状血凝素(FHA)的无细胞百日咳疫苗，获正式生产批准文号。卫生部于2007年印发了《扩大国家免疫规划实施方案》，其中百白破三联疫苗中原是全细胞百日咳(whole cell pertussis，wP)即DTwP，现以无细胞百日咳(acellular pertussis，aP)即DTaP替代，免疫程序不变。

国内健康人群百日咳抗体的研究也较落后。2005年江苏省对健康人群百日咳抗体水平监测，其中25～39岁成人组抗体最低，保护率仅为29.25%。现行儿童免疫程序进行百白破疫苗接种能较好保护小年龄组人群，因此1岁内完成3针基础免疫，在1.5～2岁加强免疫1次是完全必要的。随着年龄的增长而免疫水平逐渐下降，应该注意对年长儿、成人以及孕前进行加强免疫，提高其抵抗力，以切断百日咳的传染源，保护易感人群。近年国外均推荐对青少年和成人实施加强免疫。

2. 被动免疫　对未接种过疫苗的体弱婴儿接触百日咳患者后，可注射百日咳特异性免疫球蛋白，可减轻症状。

3. 药物预防　适用于婴幼儿密切接触后，可选用红霉素或氨苄西林预防，一般连用7～10天。

11

参考文献

1. 张文宏. 全球百日咳现状以及免疫策略进展. 中国疫苗和免疫，2009，15(5)：467-472.

2. 中华预防医学会疫苗可预防疾病儿童百日咳临床调查研究协作组. 持续性咳嗽儿童百日咳临床多中心调查研究. 中华儿科杂志，2010，48(10)：748-752.

3. 王传清，朱启镕. 百日咳与非百日咳迁延性慢性咳嗽儿童及青少年临床特征分析. 临床儿科杂志，2010，28(6)：542-544.

4. 中华人民共和国卫生部文件：扩大国家免疫规划实施方案. 中国疫苗和免疫，2008，14(2)：183-186.

5. Guiso N，Wirsing von König CH，Forsyth K，et al. The global pertussis initiative：report from a round talbe meeting to discuss the epidemiology and detection of pertussis，Paris，France，11-12 January 2010. Vaccine，2011，29(6)：1115-1121.

6. Chuan-Qing Wang，Qi-Rong Zhu. Seroprevalence of Bordetella pertussis Antibody in Children and Adolescents in China. Pediatr Infect Dis J，2011，30(7)：593-596.

7. Chen SZ，Hanna Shoob，Nitza Abramson，et al. The impact of additional pertussis vaccine doses on disease incidence in children and infants. Vaccine，2010，29(2)：207-211.

第四节　伤寒和副伤寒

朱利平

伤寒和副伤寒是一类常见的急性消化道传染病，严重危害人类身体健康，2000年全球大约有2000万例伤寒和500万例副伤寒发生，20万患者死于伤寒。除病原体、免疫性各有特殊外，两者在病理变化、流行病学、临床特点及防治措施等方面均相近。

一、伤　　寒

伤寒(typhoid fever)是由伤寒杆菌引起的急性传染病，以持续菌血症、单核-吞噬细胞系统受累、回肠远端微小脓肿及小溃疡形成为基本病理特征。典型的临床表现包括持续高热、表情淡漠、腹部不适、肝脾大和周围血象白细胞低下，部分患者有玫瑰疹和相对缓脉。肠出血和肠穿孔为其严重并发症。

【病原】

伤寒沙门菌(*Salmonella typhi*)，又称伤寒杆菌，属沙门菌属D组。革兰阴性兼性胞内菌，长1.0～3.5μm，宽0.5～0.8μm，呈短杆状，周有鞭毛和菌毛，能活动，不产生芽胞，无荚膜。在普通培养基上能生长，不产气，在含有胆汁的培养基中生长更好。

伤寒杆菌在自然界中的生活力较强，在水中可存活2～3周，在粪便中能维持1～2个月，在牛奶中不仅能生存，且可繁殖。耐低温，在冰冻环境中可存活数月，但对光、热、干燥及消毒剂的抵抗能力较弱，日光直射数小时即死，加热至60℃后30分钟或煮沸后立即死亡，消毒饮水余氯达0.2～0.4mg/L可迅速致死。

伤寒杆菌只感染人类，在自然条件下不感染动物。伤寒杆菌具有菌体“O”抗原、鞭毛“H”抗原和表面“Vi”抗原，均能产生相应的抗体，但这些并非保护性抗体。由于“O”和“H”抗原性较强，故常用于血清凝集试验以辅助临床诊断，亦可用以制备伤寒菌苗供预防接种。“Vi”抗原见于新分离(特别是从患者血液分离)菌株的表面，能阻止O抗原与血清中的相应抗体凝集，干扰杀菌效能和吞噬功能，是伤寒杆菌的重要毒力因子，但其抗原性不强，与“Vi”抗体的凝集效价一般较低且为时甚短。当病原菌从人体中清除后，“Vi”抗体滴度迅速下降，故其检出虽对本病的诊断无多大帮助，但有助于发现带菌者。此外，含有“Vi”抗原的伤寒杆菌可被特异的噬菌体裂解，利用“Vi”Ⅱ型噬菌体可将伤寒杆菌分为约100个噬菌体型，有助于流行病学调查。伤寒杆菌在菌体裂解时可释放强烈的内毒素，对本病的发生和发展起着较重要的作用。

目前，伤寒杆菌（多重耐药菌株CT18）的基因组图谱测序工作已经完成，其中有一些大的碱基对插入片段，与其在宿主体内存活有关，称之为伤寒毒力岛。另有较多散在分布的小插入片段，可能与其致病性有关。

【流行病学】

（一）传染源 为患者及带菌者。患者从潜伏期开始即可从粪便排菌，从病程第1周末开始经尿排菌，故整个病程中均有传染性，尤以病程的2～4周内传染性最强。慢性带菌者是本病不断传播或流行的主要传染源。原有慢性肝胆疾病（如胆囊炎、胆石症等）的伤寒患者易成为慢性带菌者，约1%～4%患者在肠道和胆囊中隐藏伤寒杆菌达数月或数年之久。

（二）传播途径 伤寒杆菌随患者或带菌者的粪、尿排出后，通过污染的水或食物、日常生活接触、苍蝇和蟑螂等传播。其中，水源污染是本病传播的重要途径，亦是暴发流行的主要原因。食物污染也可引起本病的流行，而散发病例一般以日常生活接触传播为多。

（三）人群易感性 人对伤寒普遍易感。病后可获得持久性免疫，再次患病者极少。

（四）流行特征 世界各地均有本病发生，以热带、亚热带地区多见，可呈散发、地方性流行或暴发流行。在发展中国家主要因为水源污染而暴发流行，发达国家则以国际旅游感染为主。本病终年可见，但以夏秋季最多。年龄以儿童和青壮年居多，职业分布以农民、学生为主，疫情多集中在农村和学校。近10余年来，我国各省（自治区、直辖市）均有病例报道，流行高峰虽较为平坦，但近年来似乎又有小幅上升趋势，且仍相对集中在局部地区，流行的伤寒耐药菌株有所增加，耐药谱也在逐渐扩大。除耐氯霉素、复方磺胺甲噁唑、氨苄西林外，少数菌株对头孢菌素及喹诺酮类抗菌药物也产生耐药性。

【发病机制与病理】

伤寒杆菌随污染的水或食物进入消化道后，一般可被胃酸杀灭，若入侵病菌数量较多，或胃酸缺乏时，致病菌可进入小肠，侵入肠黏膜，此时部分病原菌即被吞噬细胞吞噬，并在其胞质内繁殖，部分再经淋巴管进入回肠集合淋巴结、孤立淋巴滤泡及肠系膜淋巴结，不断生长繁殖，并经胸导管进入血流而引起短暂的菌血症，即原发菌血症期。此阶段患者并无症状，相当于临床上的潜伏期。

伤寒杆菌随血流进入肝、脾、胆囊、肾和骨髓及回肠末端的孤立淋巴结，并继续在吞噬细胞内大量增殖，再次进入血流，引起第二次严重菌血症，并释放强烈的内毒素，导致显著的毒血症，表现为发热、全身不适等临床症状，以及皮肤玫瑰疹和肝脾大等体征。此时相当于病程的第1～2周，毒血症症状逐渐加重。血液中细菌量平均为每毫升1个细菌（约66%在细胞内），血培养常为阳性；骨髓中伤寒杆菌最多，每毫升约10个细菌，且持续时间较长，故培养阳性率最高。到病程第2～3周，伤寒杆菌继续随血流播散至全身各脏器与皮肤等处，并经胆管进入肠道随粪便排出，经肾脏随尿液排出，此时粪便、尿液培养可分离到致病菌。部分经胆管进入肠道的伤寒杆菌，穿过小肠黏膜再度侵入肠壁淋巴组织，在原已致敏的肠壁淋巴组织中产生严重的炎症反应和单核细胞浸润、增生和局灶性坏死。肠道淋巴组织增生肿胀呈纽扣样突起，尤以回肠末段的集合淋巴结和孤立淋巴结最为显著，少数病例的结肠起始段亦有同样变化。肠系膜淋巴结也显著增生与肿大。其他部位的淋巴结、脾脏、骨髓、肝窦星形细胞亦增生。局灶性单核细胞聚集成伤寒结节，进一步可引起组织坏死、脱落而形成溃疡，溃疡常呈椭圆形或圆形，沿肠纵轴排列，周围肠黏膜充血。若波及病变部位血管可引起肠出血，若侵及肌层与浆膜层则可引起肠穿孔。因回肠末段的淋巴结较大且多，病变最严重，故穿孔多见于此。此外，伤寒杆菌也可在其他组织引起化脓性炎症如骨髓炎、肾脓肿、胆囊炎、脑膜炎、心包炎等。病程第4周开始，人体产生的免疫力逐渐加强，表现为体液免疫和细胞免疫功能增强，在血流及脏器中的伤寒杆菌逐渐消失，病程第4～5周，肠壁溃疡逐渐愈合，不留瘢痕，也不引起肠道狭窄，疾病最终获痊愈。

肠道病变不一定与临床症状的严重程度成正比，伴有严重毒血症者，尤其是婴儿，其肠道病变可能不明显；反之，毒血症症状轻微或缺如的患者却可突然发生肠出血与肠穿孔。

少数病例可能由于免疫功能不足等原因，潜伏在体内的伤寒杆菌可再度繁殖，并侵入血流引起复发。

伤寒的主要病理特点是全身单核-吞噬细胞系统中大单核细胞（吞噬细胞）的增生反应，以肠道最为显著。镜下见炎症细胞增生和浸润，以吞噬细胞为主而无中性粒细胞，此种吞噬细胞具有强大的吞噬能力，胞质内含被吞噬的淋巴细胞、红细胞、伤寒杆菌及坏死组织碎屑，是本病的相对特征性病变，故又称"伤寒细胞"。若伤寒细胞大量聚集在小肠溃疡的底部及周围，可形成伤寒肉芽肿或伤寒小结。其他脏器中，脾和肝的病变最为显著。脾大，常重达500g以上，有充血、吞噬细胞增生及伤寒肉芽肿形成。肝的最常见病变为肝细胞局灶性坏死伴有单核细胞浸润，有人认为是"肝脏非特异性炎症反应"，这也见于溃疡性结肠炎、局限性肠炎及肠阿米巴病等病。胆囊可呈轻度炎症，急性炎症少见。心肌及肾脏呈浑浊，是毒血症的一种表现。极少发生心内膜炎和心包炎。偶见血栓性静脉炎，多发生于左股静脉。膀胱炎和肾盂炎并不常见，睾丸炎罕见。骨膜炎和骨髓炎（胫骨多见）及脊椎炎偶可发生。神经系统无特殊病变，伤寒杆菌脑膜炎仅偶见。呼吸系统以支气管炎为常见，但亦有继发的支气管肺炎和大叶性肺炎。斑丘疹即玫瑰疹的镜下检查显示毛细血管扩张和单核细胞浸润，有时可见伤寒杆菌。

【临床表现】

潜伏期平均1～2周，其长短与感染菌量有关，食物型暴发流行可短至48小时，而水源性暴发流行可长达30日。

（一）典型伤寒　临床已较少见，自然病程约4周，根据其临床表现分为4期：

1. 初期　相当于病程第1周，起病大多缓慢(75%～90%)，发热是最早出现的症状，常伴有全身不适、乏力、食欲减退、咽痛和干咳等症状。病情逐渐加重，体温呈梯形上升，于5～7日内达39～40℃，发热前可有畏寒而少寒战，热退时出汗不显著。半数以上患者有腹痛，呈弥漫性或位于右下腹回肠末端处。约1/3患者可出现腹泻，为水样或稀便，黑粪少见。

2. 极期　相当于病程第2～3周，常有伤寒的特征性表现。

(1) 高热：高热持续不退，多数(50%～75%)呈稽留热型，少数呈弛张热型或不规则热型，持续约10～14日。

(2) 皮疹：病程7～13日，部分患者(5%～40%)皮肤出现散在淡红色斑丘疹(玫瑰疹)，直径约2～4mm，压之褪色，量少，一般在12个以下，分批出现，主要分布于胸、腹部，偶见于背部及四肢，多在2～4日内消失。水晶形汗疹(或称白痱)也不少见，多发生于出汗较多者。

(3) 相对缓脉：相对缓脉或有时出现重脉是本病的临床特征之一。约半数(20%～73%)患者出现相对缓脉，但并发中毒性心肌炎时则不明显。相对缓脉系副交感神经兴奋所致，即体温升高与脉搏增快不成比例，如患者体温40℃，而脉搏仅90～100次/分。重脉即当触诊桡动脉时，每一脉搏感觉有两次搏动，系末梢血管受内毒素影响扩张所引起。

11

(4) 肝脾大：病程第6日开始，部分患者(60%～80%)出现脾大，质软，可有触痛。少数患者(30%～40%)亦可有肝脏肿大，质软，有触痛，重者出现黄疸，肝功能有明显异常者，提示为中毒性肝炎。

(5) 消化系统症状：食欲缺乏较前更为明显，舌尖与舌缘的舌质红，苔厚腻(即所谓伤寒舌)，腹部不适，腹胀，多有便秘，部分儿童及HIV感染的成人则以腹泻为主。由于肠道病变多在回肠末段和回盲部，右下腹可有轻度压痛。

(6) 神经系统症状：与疾病的严重程度成正比。患者精神恍惚，表情淡漠、呆滞、反应迟钝、听力减退，重者可有谵妄、昏迷或出现脑膜刺激征(虚性脑膜炎)。此等神经系统症状多随体温下降而逐渐恢复。

3. 缓解期　相当于病程第3～4周，体温出现波动并开始下降，食欲逐渐好转，腹胀逐渐消失，脾大开始回缩。但本期内有发生肠出血或肠穿孔的危险，需特别警惕。

4. 恢复期　相当于病程第4周末开始。体温恢复正常，食欲好转，一般在1个月左右完全恢复健康。少数患者(1%～4%)可转为无症状带菌者，大多数患者伴有胆结石症。

（二）不典型伤寒　根据发病年龄、人体免疫状态、致病菌的毒力与数量、病程初期不规则应用抗菌药物以及有无基础疾病等夹杂因素，伤寒又可分为下列几种类型：

1. 轻型　全身毒血症症状轻，发热38℃左右，病程短，1～2周内痊愈。多见于发病前曾接受伤寒菌苗注射，或发病初期已应用过有效抗菌药物治疗者，在儿童病例中亦非少见。由于病情轻，症状不典型，易漏诊或误诊。

2. 暴发型　起病急，毒血症症状严重，有畏寒、高热、腹痛、腹泻、中毒性脑病、心肌炎、肝炎、肠麻痹、休克等表现。常有显著皮疹，也可并发DIC。

3. 迁延型　起病与典型伤寒相似，由于人体免疫功能低下，发热持续不退，可达45～60日之久。伴有慢性血吸虫病的伤寒患者常属此型。

4. 逍遥型　起病时毒血症症状较轻，患者可照常工作。部分患者因突发性肠出血或肠穿孔就诊时才被发现。

（三）小儿伤寒　年龄越小，症状越不典型，随着年龄的增大，其临床表现越类似于成人患者。学龄期儿童症状与成人相似，但属轻型。患儿常急性起病，有持续发热、食欲缺乏、腹痛、便秘、表情淡漠、嗜睡、烦躁、舌苔厚、腹胀及肝脾大等表现，而相对缓脉和玫瑰疹少见。病程较短，有时仅2～3周即自然痊愈。由于肠道病变轻，故肠出血、肠穿孔等并发症也较少。婴幼儿伤寒常不典型，病程亦轻重不一。起病急，伴有呕吐、惊厥、不规则高热、脉搏快速、腹胀、腹泻、肝脾大等。相对缓脉和玫瑰疹也罕见，并发支气管炎或肺炎较为常见。小儿伤寒易波及多系统引起多脏器受损，临床上可以某一系统或脏器受损或其他症状为突出表现。加之玫瑰疹、相对缓脉少见，白细胞计数常无明显减少，因而易造成误诊。

（四）老年伤寒　体温多不高，症状多不典型，虚弱疲乏现象明显，易并发支气管肺炎和心功能不全，常有持续的肠功能紊乱和记忆力减退，病程迁延，恢复缓慢，病死率较高。

（五）复发与再燃　少数患者(5%～10%)在症状消失后1～2周再次发作，临床表现与初次发作相似，血培养又转为阳性，故称之为复发。复发的症状较轻，病程较短，与胆囊或单核吞噬细胞系统中潜伏的病菌大量繁殖，再度侵入血液循环有关。疗程不足、机体抵抗力低下时易见，偶可复发2～3次。再燃是指体温逐渐下降而未至正常的病程中再度升高，此时血培养也常阳性，机制与复发相似。

【实验室检查】

（一）常规检查　血白细胞总数大多为$(3～4)\times10^9$/L，部分患者的白细胞总数正常，甚至增高。同时伴有中性粒细胞减少和嗜酸性粒细胞减少乃至消失，后者随病情的好转逐渐回升。高热、全身毒血症明显，但嗜酸性粒细胞>2%，绝对计数超过4×10^9/L者可基本除外伤寒。高热

时可有轻度蛋白尿，有消化道出血患者粪便隐血试验阳性。儿童伤寒白细胞数升高相对较多，病症初期白细胞升高较极期为多，合并感染者常有白细胞升高，血嗜酸性粒细胞的减少或消失对婴幼儿伤寒的诊断意义不如成人或学龄儿童。

（二）细菌学检查

1. 血培养　是确诊的依据。病程早期即可阳性，第7～10病日阳性率可达 90%，第 3 周降为 30%～40%，第 4 周时常阴性。为提高阳性率，应在抗菌药物应用之前采血，10 分钟内在不同部位采集 2～3 次，每次分送需氧菌和厌氧菌培养。成人每瓶采血量至少为培养基的 1/10（5～10ml），已用抗菌药物者可取血凝块培养。

2. 骨髓涂片与培养　骨髓涂片找到伤寒细胞有助于伤寒的早期诊断。骨髓培养较血培养阳性率高，第 7～10 病日阳性率可达 80%～95%，尤其适合于已用抗菌药物治疗而血培养阴性者。

3. 粪便培养　从潜伏期起即可获阳性，第 3～4 周可高达 80%，病后 6 周阳性率迅速下降，3%患者排菌可超过 1 年（因粪便间歇性排菌，故应留取多份标本）。

4. 尿培养　病程后期阳性率可达 25%，采集时应避免粪便污染。

5. 玫瑰疹的刮取物或活检切片也可获阳性培养。

（三）免疫学检查

1. 肥达反应　即伤寒血清凝集试验，对伤寒、副伤寒有辅助诊断价值。传统采用试管法检测，现已采用微量凝集法。将伤寒杆菌菌体（O）抗原、鞭毛（H）抗原、副伤寒甲、乙、丙鞭毛抗原共 5 种标准抗原，分别与稀释的待测血清反应，测定患者血清中各种抗体的凝集效价。病程第 1 周阳性反应不多，一般从第 2 周开始阳性率逐渐增高，至第 4 周可达 90%，病愈后阳性反应可持续数月之久。肥达反应方法简便快速，但值得注意的是该法存在假阳性和假阴性，部分患者抗体很迟才升高，甚至整个病程中抗体效价均很低或阴性，可能与过早应用抗生素、机体的免疫状态及病情的轻重有关，故不能据此而排除本病。有些非伤寒发热性疾病如各种急性感染、肿瘤、风湿性疾病、慢性溃疡性结肠炎等，可出现假阳性结果。因此对肥达反应结果的判定宜审慎，必须密切结合临床资料，还应强调与恢复期血清前后抗体效价的对比。

2. 其他免疫学检查　近年采用被动血凝试验、对流免疫电泳、协同凝集试验、免疫荧光试验、酶联免疫吸附试验等方法，大大提高其特异性，有助于伤寒的早期诊断，有待临床广泛应用。

（四）核酸检测方法　目前主要为实时聚合酶链反应（real time PCR）扩增伤寒基因组特异性靶序列，具有特异性高、敏感性好及快速、简便等优点，有助于早期快速诊断，但目前尚未正式应用于临床。

【诊断与鉴别诊断】

伤寒可依据流行病学资料、临床经过及免疫学检查结果作出临床诊断，但确诊则以检测出伤寒杆菌为依据。

（一）临床诊断

1. 临床诊断标准　在伤寒流行季节和流行地区有持续性高热（40～41℃），为时 1～2 周以上，并出现特殊中毒面容，相对缓脉，皮肤玫瑰疹，肝脾大，周围血象白细胞总数低下，嗜酸性粒细胞减少或消失，骨髓象中有伤寒细胞，临床可诊断为伤寒。

2. 确诊标准　临床诊断病例如有以下项目之一者即可确诊。

（1）从血、骨髓、尿、粪便或玫瑰疹刮取物等任一种标本中分离到伤寒杆菌。

（2）血清特异性抗体阳性，肥达反应“O”抗体凝集效价≥1∶80，“H”抗体凝集效价≥1∶160，如恢复期效价增高 4 倍以上者则更有意义。因预防接种后，“H”抗体凝集效价明显上升，可持续数年之久；或在高发区，许多正常人因既往感染亦可有较高滴度，此时应根据双份血清效价增高 4 倍以上为标准。

（二）鉴别诊断

1. 伤寒早期（第 1 周以内）　特征性表现尚未显露，应与病毒感染、疟疾、钩端螺旋体病、急性病毒性肝炎等相鉴别。

2. 伤寒的极期（第 2 周以后）　多数病例无典型伤寒表现，需与败血症、粟粒性结核、布鲁菌病、地方性斑疹伤寒、结核性脑膜炎等疾病相鉴别。

【并发症】

近年来国内伤寒的并发症已显著减少，但国外报道伤寒并发溶血性尿毒综合征有增加趋势，并发 DIC 者也不在少数，应引起警惕。

（一）肠出血　为常见并发症，发生率约为 2.4%～15%，多见于病程第 2～3 周。少量出血可无症状或仅有轻度头痛、脉搏增快；大量出血时热度骤降，脉搏细速，体温与脉搏曲线呈交叉现象，并有头晕、面色苍白、烦躁、出冷汗及血压下降等休克表现。有腹泻者并发肠出血机会较多。病程中随意起床活动，饮食中含固体及纤维渣滓较多，过量饮食，排便时用力过度以及治疗性灌肠等均易诱发肠出血。

（二）肠穿孔　为最严重的并发症，发生率约为 1.4%～4%，多见于病程第 2～3 周。肠穿孔常发生于回肠末段，但亦可见于结肠或其他肠段；多为单个穿孔，少数为多发。肠穿孔的表现为突然右下腹剧痛，伴有恶心、呕吐、出冷汗，脉搏细速、呼吸急促、意识模糊、体温与血压下降（休克期），1～2 小时后腹痛及其他症状暂时缓解（平静期）。不久体温又迅速上升并出现腹膜炎征象，表现为腹胀，持续性腹痛，腹壁紧张，广泛压痛及反跳痛，肠鸣音减弱或消失，腹腔

内有游离液体，X线检查膈下有游离气体，白细胞数较原先增加伴核左移（腹膜炎期）。肠穿孔的诱因大致与肠出血相同，有的病例同时并发。

（三）中毒性心肌炎　发生率为3.5%～5%，常见于病程第2～3周伴有严重毒血症者。临床特征为心率加快，第一心音减弱，心律不齐，期前收缩，舒张期奔马律，血压偏低，心电图显示PR间期延长，ST-T波改变等，血清心肌酶谱有不同程度升高。这些症状、体征及心电图改变随着病情好转而恢复正常，但有报道伤寒痊愈1年仍遗有完全性房室传导阻滞者，并一度并发阿-斯综合征。

（四）中毒性肝炎　最为常见，发生率为12.8%～60%，常见于病程1～2周，主要特征为肝大，可伴有压痛，少数（0.4%～26.6%）患者出现轻度黄疸，丙氨酸转氨酶轻度增高。临床不易与病毒性肝炎相区别。但随着毒血症症状改善，患者肝大及肝功能可于2～3周后恢复正常，仅个别有肝病基础的患者因深度黄疸，并发肝性脑病而危及生命。

（五）支气管炎及肺炎　小儿以支气管肺炎为多，成人以肺炎多见，发生率约为6.75%。病程第1周大都由伤寒杆菌引起，并随伤寒治疗好转，其肺部症状和体征也随之消失，胸部X线复查恢复正常。病程极期或后期多为继发其他细菌或病毒感染，极少由伤寒杆菌所致。与伤寒发热期不同步，少数患者在热退后出现，严重者可有呼吸急促、脉搏快速及发绀，咳嗽却不明显，体检可发现肺部啰音和（或）实变征。一般按伤寒治疗效果不显著。

（六）溶血性尿毒综合征　近年来国外报道的发病数有增加的趋势，达12.5%～13.9%，国内亦有零星报道。一般见于病程第1～3周，约半数发生于第1周。临床表现为寒战、腰痛、尿色呈酱油样、少尿、面色苍白、黄疸等。主要因溶血性贫血和肾衰竭所致，并有纤维蛋白降解产物增加，血小板减少及红细胞破碎现象。其发生与伤寒病情的轻重、患者红细胞G-6PD有否缺陷以及氯霉素应用无关，可能为伤寒杆菌内毒素诱使肾小球微血管内凝血所致。

除上述并发症外，伤寒杆菌所致的急性胆囊炎、膀胱炎、血栓性静脉炎、DIC等也可见。

【预后】

病死率约为1%～5%。老年人、婴幼儿预后较差，明显贫血、营养不良、胃酸缺乏者预后也差，并发肠穿孔、肠出血、心肌炎、严重毒血症等病死率高。曾接受预防接种者病情较轻，预后较好。

【治疗】

（一）一般治疗与对症治疗　患者入院后，即按消化道传染病隔离，临床症状消失后每隔5～7日送检粪便培养，连续两次阴性可解除隔离。发热期间患者必须卧床休息，热退后2～3日可在床上稍坐，热退后2周可轻度活动。

应给予高热量、高营养、易消化的食物，包括足量碳水化合物、蛋白质及各种维生素，以补充发热期的消耗，促进恢复。发热期间宜进流质或细软无渣饮食，少量多餐，腹胀、腹泻时忌食豆、奶制品。热退后，食欲增加，可逐渐进食稀饭、软饭，忌吃坚硬多渣食物，以免发生肠穿孔和肠出血，一般热退后2周才恢复正常饮食。

有严重毒血症者，可在足量有效抗菌药物治疗下使用糖皮质激素。常用氢化可的松25～50mg或地塞米松1～2mg，每日1次静脉缓慢滴注，或口服泼尼松5mg，每日3～4次，疗程不超过3日。对兼有毒血症症状和明显鼓肠和腹胀的患者，糖皮质激素的使用宜慎重，以免发生肠出血和肠穿孔。

（二）抗菌药物的选择

1. 氟喹诺酮类药物　氟喹诺酮类药物对伤寒杆菌（包括耐氯霉素、多重耐药菌株）有较强的抗菌作用，体内分布广，组织渗透性强，体液及细胞内药物浓度高，可达有效抑菌和杀菌浓度，有利于彻底消灭患者吞噬细胞和胆囊内的伤寒杆菌，减少复发和降低病后带菌率，从而达到治愈的目的。同时，该类药物还可降低肠出血、肠穿孔等严重并发症的发生率，是治疗伤寒的首选药物。常用的有氧氟沙星300mg，每日2次口服；或200mg，每8～12小时静滴1次，疗程10～14日；环丙沙星500mg，每日2次，或每8小时1次口服，或每日400～600mg分次静滴，疗程10～14日。

因氟喹诺酮类药物可能影响骨骼发育，故孕妇、儿童和哺乳期妇女不宜选用。此外，近年部分地区对氟喹诺酮类耐药菌株明显增多，应根据药敏试验来选择用药。新近国外研究也特别指出，现有药敏试验对环丙沙星的可靠性不够，要求同时做萘啶酸药敏试验，如果对萘啶酸耐药的话，尽管菌株对部分氟喹诺酮类敏感，但疗效也有可能降低，此时环丙沙星、氧氟沙星不宜作为首选，可选用第3代头孢菌素、阿奇霉素等。

2. 第3代头孢菌素　因其抗菌活性强，在胆道内药物浓度高，不良反应小，尤其适用于孕妇、儿童、哺乳期妇女以及氯霉素耐药菌所致伤寒。常用头孢曲松成人1～2g，每12小时静滴1次，儿童100mg/(kg·d)，疗程14日；头孢噻肟成人1～2g，每8～12小时静滴1次，儿童100～150mg/(kg·d)，疗程14日。

3. 氯霉素　具有使用方便、费用低廉的特点，但细菌对其耐药率高，对胆道内细菌清除不彻底，带菌率及复发率较高，对慢性带菌者治疗无效。通常25mg/(kg·d)，分2～4次口服或静脉滴注，体温正常后剂量减半，疗程2周。治疗中应注意经常复查血象，白细胞总数低于2.5×10^9/L时停药。此外，新生儿、孕妇和肝功能明显损害者忌用。

4. 氨苄西林（或阿莫西林）　该组药毒性小，在肝胆系统浓度高，价格便宜，孕妇、婴幼儿、白细胞总数过低及肝肾损害者仍可选用。但治疗效果不太理想，故疗程宜长，以减少复发和慢性排菌。此外，一旦出现药疹，应立即停药。成

人氨苄西林(4～8)g/d，儿童100～150mg/(kg·d)，分3～4次口服或静滴。阿莫西林成人2～4g/d，分3～4次口服，疗程14日。

5. 复方磺胺甲噁唑(SMZ)　口服吸收完全，价格低廉，但与氯霉素相似，对其耐药现象比较严重，且胃肠道反应和皮肤过敏反应较为明显，影响其在伤寒治疗中的广泛应用。常用剂量为成人2片，每日2次口服，儿童每日SMZ 40～50mg/kg，TMP 10mg/kg，分2次口服，疗程14日。

(三) 带菌者的治疗　首选抗菌药物治疗，对于有胆结石等疾病的患者，若抗菌药物治疗无效，可考虑原发病的手术处理。

1. 氨苄西林(或阿莫西林)　成人氨苄西林4～6g/d或阿莫西林4g/d，或加丙磺舒2g/d，分3～4次口服，疗程6周。

2. 左氧氟沙星或环丙沙星　成人左氧氟沙星500mg，每日1次口服，环丙沙星500～750mg，每日2次口服，疗程6周。

(四) 并发症的治疗

1. 肠出血　绝对卧床休息，严密观察血压、脉搏、神志和便血情况；暂禁食，或进少量流质；静脉滴注葡萄糖生理盐水，注意电解质平衡，并加用维生素K、卡巴克络、抗血纤溶芳酸或止血粉等止血药；根据出血情况，酌量输血；如患者烦躁不安，可注射镇静剂，如地西泮、苯巴比妥钠，禁用泻剂及灌肠；经积极治疗仍出血不止者，应考虑手术治疗。

2. 肠穿孔　除局限者，肠穿孔并发腹膜炎者应及早手术治疗，同时加强有效抗菌药物的联合应用。

3. 中毒性心肌炎　严格卧床休息，加用糖皮质激素、维生素B_1、ATP，静注高渗葡萄糖液。如出现心力衰竭，应积极处理，可使用洋地黄和呋塞米，并维持至临床症状好转。但患者对洋地黄耐受性差，故用药时宜谨慎。

4. 中毒性肝炎　除护肝治疗外，可加用糖皮质激素。

5. 胆囊炎　按一般内科治疗。

6. 溶血性尿毒综合征　控制伤寒杆菌的原发感染，可用氨苄西林或阿莫西林；输血、补液；使用糖皮质激素如地塞米松、泼尼松龙等，使用后可迅速缓解病情，尤其是儿童患者；抗凝疗法，可用小剂量肝素每日0.05～0.1mg/kg，分次静注或静滴；必要时行腹膜或血液透析，以及时清除氮质血症，促进肾功能恢复。

7. DIC给予抗凝治疗，酌情输血，并应积极控制原发感染。

【预防】

广泛开展卫生宣传教育，提高群众卫生水平和自我保健意识。改善饮食、饮水卫生和加强粪便管理，防蝇、灭蝇，消灭苍蝇孳生地，做好疫情监测。

(一) 控制传染源

1. 及时发现患者和带菌者，给予肠道传染病隔离，直至正规治疗临床症状完全消失后2周，或临床症状消失及停药1周后，尿、粪培养连续2次阴性(2次间隔为2～3日)，方可解除隔离。大小便等排泄物用等量20%漂白粉混合消毒2小时，便器用3%漂白粉浸泡1小时，食具可煮沸消毒。

2. 伤寒恢复期患者，在病后1个月和3个月，各粪检3次，每次间隔1～2日，以及时发现带菌者；历年的伤寒患者，应定期进行带菌检查，每年粪检3次，以便发现慢性带菌者。查出带菌者要及时调离岗位并予以彻底治疗。

(二) 切断传播途径　切断传播途径是本病预防措施的重点。应加强饮食、饮水卫生，保护水源，做好粪便、污水、垃圾的管理和处理，养成良好卫生与饮食习惯，如注意饭前便后洗手，不饮生水、不吃不洁食物等。

(三) 保护易感人群

1. 预防接种　流行区居民以及流行区旅行者、清洁工人、细菌实验室工作人员及医务工作者、带菌者家属等可进行预防接种。

(1) 伤寒、副伤寒甲、乙的三联混合灭活菌体疫苗：为国内常用。成人每周1次，连续3次，分别以0.5ml、1.0ml、1.0ml菌苗皮下注射。50%～67%的易感者即可获得保护。1～6岁儿童分别为0.2ml、0.3ml、0.3ml，7～14岁儿童分别为0.3ml、0.5ml、0.5ml，每次间隔7～10日，接种后2～3周可产生免疫力，以后每年加强一次，连续3年。有严重心脏病、肾脏病、高血压、活动性结核、发热者及孕妇均属禁忌。虽然该菌苗有效，但局部和全身不良反应发生率高，现逐渐被新型伤寒疫苗所取代。

(2) 伤寒杆菌Ty21a活菌苗：为伤寒杆菌Ty21a变异株制成的减毒口服活菌苗，分别在第1、3、5、7日口服各1粒，适用于成人及6岁以上儿童。流行地区每3～5年加强1次。该菌苗经国内、外现场试用后显示，以产生细胞免疫为主，对伤寒的保护率可高达96%，菌苗耐受性好，安全、稳定，且免疫效果较持久，有效免疫期3年以上。但该菌苗为减毒活菌苗，接受免疫抑制治疗的患者或正在服用抗菌药物的患者不宜服用。此外，因其生产工艺复杂，产量较低，疫苗冷链要求高，加上某些国家应用的预防效果并不理想，故不宜在发展中国家推广。

(3) 伤寒Vi多糖疫苗(单价，不包括副伤寒甲、乙)：为伤寒杆菌Ty2株经甲醛处理后，提纯其多糖抗原制备而成。成人单剂0.5ml(含多糖菌苗30μg)，前臂外侧肌注，对伤寒的保护率为70%左右，接种反应轻微，安全度高，免疫效果好，并具有接种次数少的特点。适用于成人及2岁以上儿童，重点使用于军队、港口、铁路沿线工作人员，下水道、粪便、垃圾处理人员，饮食业、医疗防疫人员及水上居民，或本病流行区的人群。对本品有过敏史或有严重心脏病、肝病、肾脏病、高血压、活动性结核、发热者及孕妇或哺乳期者均属禁忌。

2. 预防治疗　与患者密切接触者或实验室内口腔误

食菌液后，应紧急预防服药，可予复方磺胺甲噁唑2片，每日2次，服用3～5日。

(四) 疫情监测 做好疫情报告和流行病学调查，追踪传染源和确定可疑暴露因素。一旦出现暴发流行，应立即向当地卫生防疫站报告疫情。

1. 对密切接触者应行医学观察，一旦确诊，立即在定点医院隔离治疗。

2. 对流行期间出现原因不明发热3天以上的患者和伤寒疑似患者，应采集血或粪便标本进行培养和血清学检查，以期早期发现伤寒患者。

3. 加强渔民、船民及流动人口的卫生管理，加强学校、餐饮业、建筑工地饮食卫生和环境卫生管理。对来自伤寒疫区的民工进行医学观察，早期发现患者防止传播。对托儿所、食堂、饮食行业人员、粪管人员、清洁工人等应定期作粪培养，必要时采用血清学方法进行监测。

4. 对疫源周围及有关的水源应重点监测；对其他易受污染的食品、水源也应加强监测。

5. 监测区内伤寒杆菌的噬菌体分型、质粒分析和药物敏感试验，观察其动态变化。

二、副 伤 寒

副伤寒(paratyphoid fever)包括甲型副伤寒、乙型副伤寒和丙型副伤寒，其病原副伤寒甲、副伤寒乙和副伤寒丙分别属沙门菌A、B、C组，生化特性类似伤寒杆菌，而菌体抗原和鞭毛抗原的成分不同。副伤寒丙有Vi抗原。各种副伤寒杆菌在自然条件下只对人有致病作用。虽然副伤寒与伤寒的发病机制、流行特征大体相似，但从近年国内甲型副伤寒的广泛流行来看，又有其新的特点。临床表现以不典型性和多样性多见，导致该病不易早期发现和及时控制，从而容易造成疫情的扩散与流行。因此，做到早发现、早报告、早隔离、早治疗是控制疫情的关键。

流行特征与伤寒基本相似，过去常年散发，也以夏秋季为主，发病率较伤寒低得多。但自1995年起甲型副伤寒的发病率显著增高，在江西、贵州、浙江、广西、广东等省都相继出现多起甲型副伤寒暴发流行。至2006年，除吉林、青海无副伤寒报道，西藏、海南各报道1例和5例外，其余省市均有较多副伤寒报道。部分地区的流行已大大超过伤寒，并成为我国一些地区传染病突发事件的主要病种。从全国的总体情况观察，虽以伤寒为主，但局部地区副伤寒有明显增加趋势，甚至发生暴发流行。与此同时，印度、马来西亚、印度尼西亚等东南亚国家自1996年起也相继出现甲型副伤寒暴发流行，一些国家和地区副伤寒发病数占了伤寒副伤寒发病总数的50%以上。流行可能与以下因素相关：①人群对甲型副伤寒普遍易感：由于伤寒、副伤寒之间无交叉免疫力，在伤寒高发区传播方式一样，一旦有副伤寒感染，极易扩散。此外，过去应用伤寒三联菌苗，对副伤寒也有一定预防作用，但因副作用较大、接种程序较烦琐，目前我国已停止使用，而改用伤寒Vi菌苗，虽能有效地控制伤寒，但对副伤寒没有交叉免疫作用，不能预防副伤寒。②由于副伤寒临床表现的不典型性，易造成误诊和漏诊，导致水源或食物污染，一旦发生疫情，极易流行和暴发。③可能还与环境、副伤寒甲的传播力强等因素有关。

其传染源、传播途径及易感人群与伤寒基本相似。主要是水源污染，包括井水、河水、湖水及毛蚶、牡蛎等水产品的污染，加之近年人员流动大，输入型感染的机会增多，部分地区餐饮业卫生条件差，因此，不卫生的饮水或食物是副伤寒发病的主要原因。沿海地区有喜生食或半生食贝类水产品习惯，也是不断引发食源性或水源性甲型副伤寒暴发与流行的重要原因。

副伤寒的病理变化与伤寒相仿。肠道病变较少而表浅，故肠出血或肠穿孔的机会较少。但胃肠炎型者肠道炎症病变却较明显而广泛，常侵及大肠。败血症型副伤寒常有骨、关节、脑膜、心包、软组织等处化脓性迁延性病灶。

临床表现与伤寒相比病情相对较轻，症状不典型，表现多样化，较突出的区别有：潜伏期稍短，一般为1～10日；急性起病的较多，尤其是乙型和丙型副伤寒，常有急性胃肠炎症状，2～3日后虽然胃肠炎症状减轻，但却出现发热等毒血症症状。病程平均1～3周，明显的发热可持续数日。热型不如伤寒典型，头痛、全身不适常见，玫瑰疹少见，肠道并发症少。丙型副伤寒临床除伤寒型外，还有急性胃肠炎型，以腹痛、腹泻、呕吐等胃肠炎症状为主；败血症型则在伤寒型基础上出现迁徙性病灶，以肺部最为常见，其次为骨、关节等部位。甲型副伤寒由于近年广泛流行，各地区及不同人群其临床表现更为多样。通常急性起病，均有发热，发热是本病最早出现和最突出的症状，不规则热和弛张热多于稽留热；其次头痛、乏力较为突出，而且起病初期常伴有上呼吸道、消化道症状，如咳嗽、咳痰，恶心、呕吐、腹痛、腹胀、腹泻等。另有一些患者以并发症为首发症状。而表情淡漠、相对缓脉、玫瑰疹等伤寒典型特征明显减少，更多的患者因临床表现不典型，极易与上呼吸道感染或消化道疾病相混淆而被漏诊或误诊。

因此，在伤寒、副伤寒流行区及流行季节，发热患者均应考虑到该病的可能，但与伤寒相比，患者的白细胞数减少不明显，而嗜酸性粒细胞减少或消失相对多见。肥达反应有一定参考价值，菌体抗体凝集效价≥1∶80，鞭毛抗体凝集效价≥1∶160时，可辅助诊断。但副伤寒的凝集效价较低，部分患者甚至始终阴性。另有报道疫区也有部分正常人群会出现假阳性，故应动态监测血清凝集效价，并结合临床综合判断。此外，B超检查约半数患者有脾大，少数患者伴有肝大、胆囊炎性改变，也有助于该病的诊断，但确诊仍有赖于血、骨髓、粪便、脓液等标本的细菌培养。

副伤寒并发症与伤寒相似，以中毒性肝炎最为常见，其次为心肌损害，少数患者还可引起浆膜腔积液，并可在胸腔

积液、心包积液，甚至脾、胰腺、卵巢脓肿中分离到副伤寒杆菌。而肠出血、肠穿孔少见。中毒性肝炎的发生率为31.6%～70.5%。其临床症状、体征少，主要是肝功能异常，通常为ALT、AST轻至中度异常升高，经有效抗感染及保肝治疗后，随着体温下降，大多数患者肝功能在2周内恢复正常，预后良好。部分患者有心肌损害，表现为胸闷、心悸，多数症状较轻，易被忽视。更多患者仅为心电图异常，以ST-T改变为主，少数患者伴有心律失常。心肌酶谱也可有不同程度升高，但与急性心肌梗死所致心肌酶谱变化不同，应予以鉴别。

副伤寒的病情相对较轻，预后良好，恢复后慢性带菌者较少见。病死率低于伤寒，治疗与伤寒相同，尽管有报道出现耐药菌株，但多数患者对氟喹诺酮类和第3代头孢菌素敏感。

除伤寒Vi菌苗等个别措施外，伤寒的预防措施均适用于副伤寒。

参考文献

1. 魏承毓. 我国甲型副伤寒的流行趋势及对防控对策之探讨. 国外医学，流行病学传染病学分册，2005，32(2)：65-67.

2. 常昭瑞，张伟东，闫梅英等. 2009年全国伤寒和副伤寒监测分析. 疾病监测，2011，26(4)：256-260.

3. Crump JA, Mintz ED. Global trends in typhoid and paratyphoid fever. Clin Infect Dis, 2010, 50(2): 241-246.

4. Parry CM, Wijedoru L, Arjyal A, et al. The utility of diagnostic tests for enteric fever in endemic locations. Expert Rev Anti Infect Ther, 2011, 9(6): 711-725.

5. Butler T. Treatment of typhoid fever in the 21st century: promises and shortcomings. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(7): 959-963.

第五节 其他沙门菌属感染

朱利平

沙门菌感染(nontyphoidal salmonellosis)是由各种沙门菌(*invasive nontyphoidal Salmonella*, iNTS)所引起的急性传染病。本节阐述的是伤寒、副伤寒以外的其他沙门菌感染，本病的传染方式主要是通过本菌污染的肉类食物等引起感染，由于致病菌及机体反应性的不同，其临床表现较复杂，可分为胃肠炎型、伤寒型、败血症型及局部化脓感染型，此外还可表现为无症状感染。

【病原】

沙门菌属分为邦戈尔沙门菌(*Salmonella bongori*)和猪霍乱沙门菌(*S. choleraesuis*)，前者有近10种血清型，后者则有2500种以上血清型。沙门菌为革兰阴性杆菌，无芽胞，无荚膜。多数细菌有周身鞭毛和菌毛，有动力。在普通培养基上呈中等大小、无色半透明的光滑菌落。不分解乳糖、蔗糖，能发酵葡萄糖，分解吲哚、尿素，VP试验为阴性。

沙门菌在普通培养基上即能生长，其最适温度为35～37℃，最适pH为6.5～7.5，沙门菌对外界环境的抵抗力较强，在水、牛乳或肉类食品中能存活1年以上，不耐高温和干燥，65℃加热15～20分钟即被杀死，5%苯酚或1∶500升汞5分钟可灭活，pH<4.5可使细菌死亡。

沙门菌无荚膜，但其细胞外膜包被的多糖层十分黏稠，具有阻止吞噬、逃避免疫系统破坏的作用。沙门菌的主要抗原成分为菌体抗原"O"和鞭毛抗原"H"。"O"抗原是细菌胞壁的脂多糖，目前已发现60多种，每种菌常有数种"O"抗原，与致病密切有关的多属A、B、C、D和E组，"O"抗原刺激机体产生IgM型抗体。H抗原是蛋白质，能刺激机体产生IgG型抗体。按照"O"抗原和"H"抗原的搭配，沙门菌各血清型致病力的强弱可有很大差异。对人类具致病性的沙门菌属于猪霍乱沙门菌猪霍乱亚种，包括伤寒沙门菌、副伤寒沙门菌、猪霍乱沙门菌、鼠伤寒沙门菌、肠炎沙门菌、牛沙门菌和鸭沙门菌等。

【流行病学】

(一) 传染源 主要传染源为感染的家禽、家畜，如鸡、鸭、猪、牛、羊等，其次是感染的鼠类及其他野生动物，其感染率为1%～4%或更高些，人类带菌者亦可作为传染源。这些带菌者绝大部分是暂时带菌及无症状感染或轻型肠道感染后粪便持续带菌。暂时带菌状态较常见于职业上与沙门菌接触的人，如食品加工或屠宰工人；无症状感染的沙门菌带菌者，有时排菌量可以很多，如果其职业是处理肉类等食物时，可成为一个重要的传染源。

(二) 传播途径 沙门菌通过被污染的食物、水及用具传染，各种来源于动物的食品有引起传播的可能，苍蝇和蟑螂可作为沙门菌的机械携带者，引起传播。空气传播及输血引起的沙门菌感染也有过报道。近年来有报道人与人之间可直接传播。

(三) 人群易感性 婴幼儿及严重免疫力低下患者对沙门菌易感，患病年龄以1岁以内的婴儿最高，病后的免疫力不强，可反复感染，甚至可感染同一血清型细菌而发病。在非洲地区近年来沙门菌感染较为广泛，好发于儿童、HIV以及疟疾患者，男性多见。

(四) 流行病学特征 近年来本病在全球范围内均有所增加，每年全球大约有9000万感染患者，15万死于该病。其流行病学特征为：①急性起病；②潜伏期短；③发病者仅限于进食污染食物者；④食物常是同一传染源所污染；⑤集体用膳单位常呈暴发流行；⑥本病全年可见，发病高峰在7～11月份；⑦各菌种分布有地区性，并与该地区动物中携带的常见菌种相一致；8更易产生耐药性，甚至产生对氟喹诺酮类、头孢菌素类耐药。

【发病机制与病理】

机体感染沙门菌的后果与机体抵抗力及吞食细菌的数量、血清型、侵袭力等有关。吞入大量活菌可引起显性感染，菌量减少10～100倍时常呈暂时的带菌状态。不同血清型细菌的侵袭力与致病力显著不同，鸭沙门菌仅引起无症状的胃肠道感染，而猪霍乱和鼠伤寒沙门菌常引起败血症和迁徙性病灶。

沙门菌性胃肠炎的主要病变部位在小肠，但也可累及结肠，引起痢疾样临床表现。沙门菌具有侵袭性，引起黏膜炎症反应，伴黏膜下层中性粒细胞浸润，有时可深至固有层，沙门菌可分泌肠毒素，参与腹泻的发生。

沙门菌侵入血流可致胃肠炎的并发症，但更多的病例却无胃肠炎作为前驱病变，血源入侵的细菌可停留于任何部位，导致胃、关节、脑膜，胸膜或其他部位的化脓性病变。

【临床表现】

潜伏期与感染的细菌量及临床类型有关，误食染菌食物后8～48小时发生胃肠炎症状，如感染菌量大可在12小时内发病，少量沙门菌感染因病原菌繁殖需要时间稍长，潜伏期可在48小时左右，败血症型与伤寒型潜伏期约为1～2周。

（一）胃肠炎型　是最常见的临床类型，约占70%。急性起病，开始时恶心、呕吐，随后迅速出现腹部绞痛和腹泻，粪便常为水样，量多，很少或没有粪质，偶可呈黏液或脓性粪便，大便每日数次至数十次，常有发热，体温达38～39℃，可伴有畏寒。沙门菌胃肠炎的病情轻重差异很大，有些患者并无发热，只有粪便稀烂，重的可呈暴发型，伴有迅速脱水，可由于脱水重而引起休克和肾衰竭，甚至迅速死亡，此种情况在早产儿和营养不良小儿较易产生。

沙门菌胃肠炎的症状多在2～3日消失，偶尔病程亦可迁延至2周之久，病死率很少超过1%，死亡病例几乎都是婴儿、老人和身体衰弱的人。

白细胞数多为正常，所有病例的血培养几乎均阴性，在急性期几乎所有患者的粪便均可培养出病原菌，起病后两周约有50%患者的粪便培养仍为阳性，此型较常见的病原菌为鼠伤寒沙门菌。

（二）伤寒型　临床症状与轻型伤寒相似，但潜伏期较短（平均3～10日），病程亦较短（一般为1～3周），病情多较轻，热型呈弛张热，亦可有相对缓脉，但皮疹少见，腹泻较多，肠出血与肠穿孔很少发生。伤寒型偶有以胃肠炎作为前驱表现，在典型的胃肠炎症状后出现伤寒表现，白细胞数减少，血、粪便培养阳性，引起伤寒型的病原菌常为猪霍乱沙门菌。

（三）败血症型　此型病例呈散发性，常见于儿童、虚弱者和有免疫力低下基础疾病患者。起病多急骤，但亦有徐缓起病，有发热、寒战、出汗及胃肠道症状，热型呈不规则型、弛张型或间歇型，高热持续1～3周不等，有并发症如化脓性病灶时，则发热可迁延更长时间，甚至达数月之久，或为反复急性发作。肝脾常肿大，黄疸及谵妄偶见。多数病例的白细胞数正常，血培养有病原菌，但粪便培养常阴性。与伤寒的持续菌血症不同，其病原菌是间歇进入血液循环的，最常见的病原菌为猪霍乱沙门菌。

（四）局部化脓感染型　局部化脓性感染常发生在肠道感染之后，出现一个或一个以上的局部化脓性病灶，亦可在发病前完全没有症状，常见致病菌是鼠伤寒沙门菌、猪霍乱沙门菌和肠炎沙门菌。这些化脓性病灶可在身体任何部位发生，成为临床的主要表现，支气管肺炎、肺脓肿、胸膜炎、脓胸、脑膜炎、心内膜炎、心包炎、肾盂肾炎、肋软骨脓肿及肋骨骨髓炎等较多见，此外，腮腺炎、脾脓肿、乳腺脓肿及皮肤溃疡等文献亦有记载。

在某些疾病如镰状细胞贫血等患者，易发生本型感染，化脓感染灶常出现于原有病变的局部，如血肿、梗死、囊肿、新生物、动脉瘤等。

沙门菌感染的四种临床类型常不易明确划分，它们常互相重叠；如胃肠炎可伴发或继发菌血症；败血症并发局部化脓灶；局部化脓灶亦可继发菌血症。

沙门菌感染可无症状，仅在流行病学调查中发现粪便培养阳性，血清凝集效价升高，这些人没有症状，但有与患者接触或进食污染食物的既往史。

动物常可被多种沙门菌感染，而在食物的储存、运输、分配等过程中可以互相接触污染，故人类偶可同时感染两种沙门菌。

【实验室检查】

（一）血象　白细胞总数大多正常，有局灶性化脓性病变时明显升高，可达$(20～30)\times10^9/L$。

（二）粪便检查　部分患者粪便中有黏液和血，镜下白细胞增多，尤以婴幼儿多见。

（三）细胞学检查　胃肠炎时易从呕吐物和粪便中分离到病原菌，并与可疑食物中的病原菌相一致。胃肠道外感染时，从血、骨髓、脓液和其他体液如胸腔积液、脑脊液、关节积液等中可检出病原菌，反复培养能提高阳性率。血清凝集试验对诊断的帮助不大。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

1. 沙门菌性胃肠炎　急性胃肠炎伴明显发热，且时间较长；有不洁饮食（尤其是动物性食物）史，而粪常规及血白细胞计数基本正常时应疑及本病，从排泄物及可疑食物中分离到病原菌即可确诊。

2. 伤寒型和败血症型　持续发热1周以上，无明显系统症状或有胃肠道症状，肝脾大、白细胞正常者，需根据多次重复血培养后考虑本病的可能。有局部病灶形成时，应及早作局部细菌学检查，重症患者应寻找原发病。

（二）鉴别诊断　胃肠炎型伤寒应与金黄色葡萄球菌、

副溶血弧菌、变形杆菌引起的食物中毒以及化学毒物与生物毒物引起的胃肠炎相鉴别；伤寒型和败血症型应与伤寒及副伤寒相鉴别，典型伤寒有玫瑰疹、相对缓脉、肝脾大，可发生肠穿孔、肠出血等并发症，而伤寒型及败血症型沙门菌感染则罕见或缺如，血清肥达反应及血、尿液、粪便培养有助于鉴别；局部化脓感染型与其他细菌感染引起的局部感染，临床上很难区别，需通过局部病灶脓液培养以资鉴别。

【预后】

胃肠炎预后良好，但婴儿、老年人或有原发病者情况较严重，常有脱水、酸中毒、电解质紊乱等并发症。败血症型患者近半数有肝硬化、系统性红斑狼疮、白血病、淋巴瘤或肿瘤等原发病，预后较差。沙门菌脑膜炎的病死率可高达80%以上。

【治疗】

（一）对症支持治疗　胃肠炎应以维持水、电解质平衡为主，辅以必要的对症处理。轻、中度脱水可予口服葡萄糖、电解质溶液，严重脱水者静脉补液。对年老、年幼或虚弱者应给予支持疗法，中毒症状严重并有循环衰竭应注意维持有效血容量，必要时可使用糖皮质激素。腹痛、腹泻于禁食后可显著改善，重症患者可使用抗分泌的药物如小檗碱（黄连素）、氯丙嗪、普萘洛尔、葡萄糖酸钙、吲哚美辛，解痉剂以短期应用为宜。

（二）病原治疗　无并发症的胃肠炎型患者不必应用抗菌药物，严重的胃肠炎或发育不良的婴儿及免疫缺陷者应加用相应抗菌药物。

败血症型、伤寒型和局部化脓感染型必须用抗菌药物治疗，氟喹诺酮类药物为首选，一般可用环丙沙星、左氧氟沙星静脉或口服治疗，疗程14日。氟喹诺酮类药物具有抗菌谱广，对革兰阴性杆菌活性高，且至今细菌耐药率尚低，但因其影响骨骼发育，孕妇、儿童、哺乳期妇女应避免选用。除氟喹诺酮类药物外，第2、3代头孢菌素、氨苄西林、复方磺胺甲噁唑对沙门菌属感染也有很好的疗效，氯霉素仍可用于非耐药的沙门菌感染。有骨髓炎、脑膜炎等局灶性感染时应静脉内给药，且疗程较长，同时行手术引流。

【预防】

（一）控制传染源　妥善处理患者和动物的排泄物，保护水源，禁止食用病畜病禽。

（二）切断传播途径　注意饮食、饮水卫生和加强食物加工管理，不喝生水。肉、禽、乳、蛋类的处理、加工、贮存均应严防污染，食用时应煮熟煮透，生熟分开，腹泻患者不应接触熟食。

（三）保护易感人群　对饮食加工及餐饮服务业人员定期作健康检查。

参考文献

1. Gordon MA. Invasivenontyphoidal Salmonella disease: epidemiology, pathogenesis and diagnosis. Curr Opin Infect Dis, 2011, 24(5): 484-489.

2. Andrews-Polymenis HL, Baumler AJ, McCormick BA, et al. Taming the elephant: Salmonella biology, pathogenesis, and prevention. Infect Immun, 2010, 78(6): 2356-2369.

3. Sanchez-Vargas FM, Abu-El-Haija MA, et al. Salmonella infections: an update on epidemiology, management, and prevention. Travel Med Infect Dis, 2011, 9(6): 263-277.

第六节　细菌性食物中毒

尹有宽

细菌性食物中毒（bacterial food poisoning）系进食被细菌及其毒素污染的食物而引起的急性感染中毒性疾病。本病潜伏期短，发病突然，易集体发病，发病者均与细菌或其毒素污染的食物有明确的关系。引起细菌性食物中毒最常见的细菌为副溶血弧菌、沙门菌、葡萄球菌、肉毒杆菌、变形杆菌、致病性大肠杆菌等。

一、副溶血性弧菌（嗜盐菌）食物中毒

副溶血性弧菌（*Vibrio parahemolyticus*）食物中毒既往也称嗜盐菌食物中毒，含有该菌的食物以海产品为多。表现为急性起病、腹痛、呕吐、腹泻等，腹泻为水样便。

【病原】

副溶血弧菌是革兰阴性多形态杆菌或稍弯曲弧菌。本菌嗜盐畏酸，在无盐培养基上，不能生长，于3%～3.5%食盐水中繁殖迅速，每8～9分钟为1周期，低于0.5%或高于8%盐水中停止生长。适宜在pH7.5～8.8的碱性条件下生长，该菌在食醋中1～3分钟及1%盐酸中5分钟均可被杀死，加热56℃ 5～10分钟可将其灭活。

已知副溶血弧菌有13种菌体（O）抗原及65种荚膜（K）抗原，为血清型分型基础，采用玻片凝集法可分为13个群和若干个型。副溶血弧菌能产生3种类型致病因子，即耐热的直接溶血素（TDH）、耐热相关溶血素（TRH）和尿素酶，前者为近年来副溶血性弧菌分离株引起食物中毒的主要流行病学特征。

【流行病学】

（一）传染源　传染源为患者，集体发病时仅少数病情严重者需住院，多数未住院者可能成为传染源。由于患者仅在疾病初期排菌较多，其后排菌迅速减少。

（二）传播途径 本病经食物传播，主要的食物是海产品或盐腌渍品，常见有蟹类、乌贼、海蜇、海鱼、黄泥螺等，其次为蛋品、肉类或蔬菜。进食肉类或蔬菜而致病者，多因食物容器或砧板受污染所致。

（三）易感者 男女老幼均可患病，但以青壮年为多，病后免疫力不强，可重复感染。

国内本病夏秋季多发，以沿海地区为主，常为集体发病，近年来发病率有升高趋势。而由于海鲜空运，内地城市病例明显增多。

【发病机制与病理】

致病性副溶血性弧菌能使人或家兔的红细胞产生溶血，此现象称神奈川现象（Kanagawa phenomenon，KP），96%临床株呈现该现象，而环境分离株中则罕有KP阳性者，现认为溶血是该菌致病性的标志，KP阳性与该菌产生的溶血毒素有关。将其毒素注入小鼠或豚鼠体内可引起实验动物回肠袢、心肌细胞发生病变而致死。资料表明，摄入一定数量活菌（10万个）即可使人致病，由于临床上观察到痢疾样表现和动物实验中溶血性菌株能穿入幼兔的肠上皮细胞，说明该菌具有侵袭性，但所致的组织学变化要比志贺菌引起者轻。病理变化为急性小肠炎，以十二指肠、空肠及回肠上部较明显，可见中性粒细胞浸润，黏膜下呈高度弥漫性水肿，也有深至肌层及浆膜层者，有轻度糜烂但无溃疡。肝脾可呈淤血表现。

【临床表现】

潜伏期自1小时至48小时不等，多数为6～20小时。

本病起病急骤，常有腹痛、腹泻、呕吐、失水，可伴畏寒与发热。腹痛多呈阵发性绞痛，常位于上腹部、脐周或回盲部。腹泻每日3～20余次不等，大便性状多样，多数为黄水样或黄糊便，约2%～16%呈典型的血水或洗肉水样便，部分患者的粪便可为脓血样或黏液血样，但很少有里急后重感。由于吐泻，患者常有失水现象，重度失水者可伴声音嘶哑和肌肉痉挛，个别患者可出现血压下降、面色苍白或发绀甚至意识不清。发热一般不如菌痢严重，但失水则较菌痢明显。近年来国内报道的副溶血弧菌食物中毒临床表现不一，可呈典型胃肠炎型、菌痢型、中毒性休克型或少见的慢性肠炎型等。

本病病程自1～6日不等，可自限，一般恢复较快。

【实验室检查】

（一）外周血白细胞 总数多在10×10^9/L以上，中性粒细胞偏高。

（二）粪便检查 镜下可见白细胞，常伴有红细胞，粪便培养可检出副溶血弧菌。以反向被动乳胶凝集试验、免疫荧光显微镜检测副溶血弧菌及PCR技术检测TDH或TRH基因特异性保守序列，灵敏度及特异性均高。

【诊断】

在副溶血弧菌食物中毒的流行季节，根据进食海产品、腌渍品等可疑食物、集体发病、潜伏期短且起病急，而发热和腹痛均较其他肠道传染病为重，大便呈血水样、失水多见等特点，临床诊断即可成立，对可疑食物进行培养，有时可分离出和粪便中相同的副溶血弧菌。

本病应与葡萄球菌性食物中毒、产肠毒素性埃希大肠杆菌腹泻、沙门菌食物中毒、急性菌痢和霍乱等鉴别。

【治疗】

（一）支持及对症治疗 脱水者需输入适量生理盐水及葡萄糖盐水，或口服补液盐，以纠正水与电解质的失衡。血压下降者，除补充血容量、纠正酸中毒等外，可酌用血管活性药。腹痛明显者予以阿托品或山莨菪碱（654-2）等解痉止痛剂对症处理。

（二）抗菌药物 轻症患者可不用抗菌药物。对病情较重而伴有高热或黏液血便者可予氟喹诺酮类、多西环素、复方磺胺甲噁唑或头孢菌素等抗菌药物治疗。

【预防】

关键在于加强卫生宣传，包括：动物性食品应煮熟煮透再吃；隔餐的剩菜食前应充分加热；防止生熟食物操作时的交叉污染；梭子蟹、蟛蜞、海蜇等水产品宜用饱和盐水浸渍保藏（并可加醋调味杀菌），食前用冷开水反复冲洗。

二、沙门菌食物中毒

沙门菌（*Salmonella*）食物中毒是最常见的食物中毒病因之一，约占60%以上，其中以鼠伤寒、猪霍乱、肠炎沙门菌为最常见。细菌常通过肉、蛋、家禽、西红柿、甜瓜等食物传播。细菌在这些食品上能存活很长时间，且在22～30℃时能在食物中大量繁殖。该菌所致食物中毒不但有明显消化道症状，且有发热等感染表现。（详见本章第五节“其他沙门菌属感染”）

三、葡萄球菌食物中毒

葡萄球菌食物中毒（staphylococcal food poisoning）是进食含葡萄球菌肠毒素的食物所致的疾病，其特征为起病急骤，剧烈呕吐、腹痛、腹泻，重者可致伴失水及虚脱。

【病原与流行病学】

引起本病的细菌仅限于金黄色葡萄球菌中某些能产生肠毒素的菌株。金葡菌肠毒素为单股多肽链，肠毒素有A、B、C、D、E、毒性休克综合征毒素1（TSST 1）等20余个血清型，以A、B、E最为常见，其中A型毒力最强，约占50%。

临床症状由肠毒素所致，毒素耐高温、耐酸、能抵抗胃蛋白酶和胰蛋白酶消化。

寄生于人体皮肤、鼻腔、鼻咽部、指甲及各种皮肤化脓灶的金葡菌，可污染淀粉类（剩饭、粥、米面等）、牛乳及乳制品、鱼、肉、蛋类等食物，在室温 20～22℃搁置 5 小时，病菌大量繁殖产生肠毒素。人若进食含有肠毒素污染的食物，即可发生食物中毒，食物虽事先煮沸亦不能幸免，因 100℃30 分钟仅能杀灭金葡菌而不能破坏其肠毒素。夏秋季发病率较高，各年龄组均可患病，病后不产生明显免疫力，本病无传染性。

【临床表现】

潜伏期短，一般为 2～5 小时，最短 1 小时，80%在 3 小时内发病，极少超过 6 小时。起病急骤，有恶心、呕吐、中上腹痛和腹泻，以呕吐最为显著。呕吐物可含胆汁，或含血及黏液。剧烈吐泻每导致虚脱、肌痉挛及严重失水等现象。体温大多正常或略高。一般在数小时至 1～2 日内迅速恢复。

【诊断】

根据进食可疑食物、集体发病、潜伏期短仅数小时、呕吐显著、病程短等，可作出初步诊断；以可疑食物、呕吐物、粪便作涂片和培养；以荧光或核素标记的特异性肠毒素抗体检测毒素；或用酶联免疫吸附法（ELISA）、免疫荧光法、制备金葡菌肠毒素 B(sEB)的多克隆抗体，在食物浸出液、培养物、滤液等标本中检出肠毒素，均可确立诊断。

【防治】

加强饮食管理；隔离患乳腺炎的病牛，有皮肤化脓灶的炊事员或从事饮食业者应暂调离其工作。

治疗同沙门菌属感染的胃肠炎型，以保暖、输液、饮食调节等为主，一般不需用抗菌药物。严重者可洗胃、导泻，加服氟喹诺酮类抗菌药物或头孢菌素等。

四、肉毒杆菌食物中毒

肉毒杆菌食物中毒，简称肉毒中毒（botulism），是进食含肉毒杆菌（*Clostridium botulism*）外毒素的食物所致的急性中毒性疾病，属于肉毒中毒的一个类型。肉毒中毒一般分为 4 种类型：食入性肉毒中毒、婴儿肉毒中毒、创伤性肉毒中毒和吸入性肉毒中毒，均以神经系统症状为主要表现。

【病原】

肉毒杆菌系严格厌氧的革兰阳性梭状芽胞杆菌，其芽胞耐热力极强，在沸水中可生存 30 分钟至 20 小时，干热 180℃需 5～15 分钟、湿热 100℃ 5 小时以上方能将其杀死。10%盐酸经 1 小时和 20%甲醛经 24 小时才能使芽胞死亡。肉毒杆菌孳生于土壤内，存在于家畜如牛、羊、猪等粪便中。臭豆腐、火腿、腊肠、罐头或瓶装食物被肉毒杆菌污染后，于缺氧情况下可大量生长繁殖而产生外毒素，人摄食后即发生中毒。按外毒素抗原性不同，可分为 A、B、Ca、Cb、D、E、F、G 等 8 型，引起人类疾病者主要为 A、B 和 E 型，偶有 F 型致病的报道。肉毒杆菌外毒素是一种嗜神经毒素，是世界上已知致病力最强的毒素之一，对神经组织亲和力以 A 型为最强，死亡率最高。一般对人的致死量约为 0.1～1μg。该毒素不耐热，80℃半小时或煮沸 10 分钟即被破坏，暴露于日光下也会迅速失去其毒力。毒素在干燥、密封和阴暗的条件下，可保存多年，故被肉毒杆菌污染的罐头食品中的毒素可在相当长的时间内保持其毒性。外毒素经甲醛处理后注射于动物体内可产生抗毒素，不同型的外毒素只能被相应抗毒素中和。

【流行病学】

（一）传染源　家畜是主要传染源。肉毒杆菌存在于家畜肠道，排出后芽胞可在土壤中保存相当长时间，仅在缺氧情况下才能大量繁殖。

（二）传播途径　①食物传播：腌肉等腌制品、罐头食品、发酵馒头、家制臭豆腐和豆瓣酱等被肉毒杆菌污染，其外毒素可致病；②偶可由伤口感染而致病；③病菌偶可污染食品如蜂蜜，被婴儿摄入胃肠道后，经繁殖产生的大量外毒素可致病；④呼吸道：吸入含有外毒素的气溶胶而引起。

（三）易感性　本病好发于夏秋季，各年龄、性别人群均易感。病愈后不产生免疫力。患者无传染性。

【发病机制】

肉毒杆菌外毒素经胃和小肠上段吸收，通过淋巴和血液循环到达脑神经核、运动神经突触和胆碱能神经末梢，抑制神经传导介质乙酰胆碱的释放，使肌肉不能收缩而发生瘫痪。

婴儿肉毒中毒的发病年龄一般小于 9 个月，婴儿摄入肉毒杆菌芽胞或繁殖体，虽不含肉毒杆菌外毒素，但病菌可在婴儿肠道内大量繁殖并产生外毒素，经肠黏膜吸收后致病。

【临床表现】

潜伏期一般为 6～36 小时，可短至 1 小时，长者达 10 日，潜伏期越短，病情越重。

起病突然，与一般食物中毒不同，以神经系统症状为主。初起时全身软弱、疲乏、头痛、眩晕等，继而出现眼睑下垂、瞳孔扩大、复视、斜视及眼内外肌瘫痪。重症患者有吞咽、咀嚼、言语、呼吸等困难，声音嘶哑或失音、抬头困难、共济失调，心力衰竭，但肢体完全瘫痪者少见。咽肌麻痹时黏液及分泌物积聚咽部，可导致吸入性肺炎。因胆碱能神经传递的阻断，可出现腹胀、尿潴留及唾液和泪液的减少等。

体温正常或呈低热，神志始终清楚，知觉存在，脑脊液正常。

患者可于数日(4～10日)后逐渐恢复健康，呼吸、吞咽及言语困难先行缓解，随后其他肌肉瘫痪也渐复原，视觉异常恢复较慢，有时需数月之久。重症患者可于发病后3～10日内，因呼吸衰竭、心力衰竭或继发肺炎等而死亡。本病病死率因毒素类型而异，A型毒素、E型毒素、B型毒素者病死率依次为60%～70%、30%～60%、10%～20%。婴儿肉毒中毒的临床表现则与上述类型不完全相同，其首起症状常为便秘，继之迅速出现脑神经麻痹，病情进展迅猛。有的患婴入睡前尚能进食，活动自如，数小时后被发现呼吸已停止。有的患婴呈隐匿型，另有表现为暴发型。肌电图检查显示短暂、低幅、多相的动作电势，有助于诊断的确立。

【诊断】

主要依据为：①进食可疑食品(尤其是罐头食品)集体发病；②典型的临床症状为脑神经麻痹症状，如眼肌瘫痪，吞咽、言语、呼吸等困难；③对可疑食物和粪便作厌氧培养，但检出阳性者仅有参考价值，确诊需检出外毒素；④将检查标本浸出液接种于小鼠等的腹腔内，如实验动物发生肢体麻痹或死亡则诊断成立；⑤用各型抗毒素作中和试验有助于判断毒素型别。

本病应与毒蕈中毒、河豚所致食物中毒、有机磷中毒及流行性脑炎、脊髓灰质炎、重症肌无力等病相鉴别。

【治疗】

(一) 抗毒素治疗 及早给予多价肉毒抗血清(包括A、B、E型)，在起病24小时内或瘫痪发生前注入最为有效。每次缓慢注入5万～10万U，静脉缓注及肌注各半量。必要时6小时后重复一次。现有单价抗毒素用于临床，疗效亦好，抗毒素注射前必须做皮肤过敏试验，如为阳性必须脱敏后再作治疗。

(二) 支持及对症治疗 病初确诊或拟诊为本病时，应立即用5%碳酸氢钠或高锰酸钾(1∶4000)洗胃，服泻剂并行清洁灌肠以清除毒素。患者应安静卧床休息，注意保暖。咽喉部有分泌物积聚时用吸引器吸出。呼吸困难者给氧，必要时进行人工呼吸。吞咽困难者用鼻饲或静滴营养剂。发生肺炎等继发感染时给予有效的抗菌药物。

婴儿肉毒中毒主要为支持和对症治疗。婴儿血中很少有毒素，故一般多不用抗毒血清与抗菌药物。有报道称应用抗菌药物后会有助毒素的释放。

【预防】

严格管理食品，尤应特别重视罐头食品、火腿等腌腊食品、发酵豆、面制品的卫生检查。禁止出售与食用变质食品，正确的食品消毒是预防本病的关键。

若同食者发生肉毒中毒症状，或所进食品有肉毒杆菌外毒素存在时，应立即接受多价肉毒杆菌抗毒血清1000～2000U，以防发病。

五、其他细菌引起的食物中毒

(一) 变形杆菌食物中毒(bacillus proteus food poison) 近年来，变形杆菌食物中毒呈上升趋势，已成为最常见食物中毒之一。变形杆菌属肠杆菌科革兰阴性杆菌，为条件致病菌。该菌存在于正常人与动物肠道粪便中，也可在腐败食物和垃圾中检出。变形杆菌对外界适应力强，营养要求低，生长繁殖较迅速，在夏、秋季，被污染食品放置数小时后，即可增殖足量的细菌，人体摄入后即致食物中毒，并可引起集体发病。发病者以儿童、青年较多。引起本病的致病因子是细菌所产生的肠毒素以及该菌进入细胞内所致，而细菌生长繁殖中产生的组胺入血可产生相应的症状与体征。变形杆菌食物中毒主要表现为胃肠炎型或过敏型，前者多为自限性，重症患者可选氟喹诺酮类药物；后者以抗组胺疗法为主，可选用氯苯那敏(扑尔敏)每次4mg，每日3次，严重者可选用氢化可的松或地塞米松。

(二) 肠出血性大肠埃希菌(EHEC)食物中毒 其代表$O_{157}:H_7$大肠埃希菌所致食物中毒虽尚未在我国引起大流行，但有上升趋势，该菌产生的Vero毒素(VTX)是致病因素，可引起腹痛、腹泻、水样便，继而发生血性腹泻。部分患者可并发溶血尿毒综合征(HUS)和血小板减少性紫癜。并发HUS的老年患者病死率高。德国曾暴发$O_{104}:H_4$引起的疫情，其引发HUS的比例远高于$O_{157}:H_7$的比例，应引起警惕(详见第十四章第四节“各种大肠埃希菌所致腹泻”)。

(三) 蜡样芽胞杆菌食物中毒(bacillus cereus food poison) 蜡样芽胞杆菌是一种需氧、有芽胞、革兰阳性的大杆菌，其芽胞能耐高温。引起蜡样芽胞杆菌食物中毒的食品主要为含淀粉较多的谷类食物，常见者为酒酿、隔夜剩饭、面包和肉丸等。本菌产生腹泻肠毒素和呕吐毒素，前者能使兔肠袢肠液积蓄，能改变兔皮肤血管的渗透性，给鼠静脉注入时可引起死亡。该毒素有抗原性，相对分子量为48 000。

本病潜伏期多为1～2小时，主要临床表现为突然起病，有恶心、呕吐、腹痛、腹泻等。病情较轻，病程自限，一般仅1～2日。

(四) 产气荚膜梭状芽胞杆菌食物中毒(clostridium perfringens food poisoning) 该菌为革兰阳性、能形成芽胞的厌氧杆菌，当其污染食物尤其牛肉、火鸡及肉鸡等食品后产生肠毒素(大多为A和C型)，人体摄入被污染的食物后，经10～16小时，引起严重的腹痛和水泻、恶心，可有呕吐和发热，本病为自限性，历时数小时至2日。重症患者可有剧烈血便、严重腹痛、脱水和毒血症。治疗主要为支持和

对症处理。应用青霉素类等抗菌药物可能有益。

(五) 其他 空肠弯曲菌、耶尔森菌及其他弧菌、气单胞菌等均可引起食物中毒。

参考文献

1. 韩喜荣，丁越江，胡英等. 2005年～2006年细菌性食物中毒情况分析. 中国卫生检验杂志，2007(10)：1883-1884.

2. 欧蔚妮. 细菌性食物中毒的诊治. 中国临床医生杂志，2009(10)：23-25.

3. Huang DB. Contagious acute gastrointestinal infections. N Engl J Med，2005，352(12)：1267-1268.

第七节 细菌性痢疾

尹有宽

细菌性痢疾(bacillary dysentery)，简称菌痢，是由志贺菌(*Genus shigella*)引起的常见急性肠道传染病，以结肠黏膜化脓性溃疡性炎症为主要病变，以发热、腹泻、腹痛、里急后重、黏液脓血便为主要临床表现，可伴全身毒血症症状，严重者可有感染性休克和(或)中毒性脑病。

【病原】

病原菌为志贺菌，又称痢疾杆菌，分类于肠杆菌科中的志贺菌属，是革兰阴性细长杆菌，兼性厌氧，但最适宜于需氧生长，不具动力，在普通培养基中生长良好，最适温度为37℃，在水果、蔬菜及腌菜中能生存10日左右；在牛奶中可生存24日之久；在阴暗潮湿及冰冻条件下生存数周。阳光直射有杀灭作用，加热60℃ 10分钟即死，1%含氯石灰等一般消毒剂能将其杀灭。

志贺菌有菌体(O)抗原、荚膜(K)抗原和菌毛抗原，有群与型的特异性，据生化反应及抗原组成，痢疾杆菌可分为4群47个血清型(表11-10-1)。本菌流行菌型在不断变迁中，发达国家的优势菌型为宋内菌，我国仍以福氏菌占优势，其中以2a型为优势流行株，大中城市宋内菌明显上升，有旗鼓相当之势，但痢疾志贺菌流行仍有发生。所有志贺菌均能产生内毒素和细胞毒素(外毒素)，痢疾志贺菌尚可产生神经毒素。福氏菌感染易转为慢性，宋内菌感染多呈不典型发作，痢疾志贺菌的毒力最强，可引起严重症状。

表11-10-1 志贺菌属的分类

	群型	亚型	甘露醇	鸟氨酸脱羧酶
痢疾志贺菌	A	1～12	－	－
福氏志贺菌	B	1a、b、c等△		－
鲍氏志贺菌	C	1～18	＋	－
宋氏志贺菌	D	1	＋	＋

注：△另有2a、b、3a、b、c、4a、b、c、5a、b、6、x、y

【流行病学】

(一) 传染源 为急、慢性菌痢患者与带菌者，其中轻症非典型病例和慢性病例在流行病学上意义尤大。

(二) 传染途径 主要借染菌的食物、饮水和手等经口感染。在流行季节可有食物型和水型的暴发流行，前者系摄入被带志贺菌的手或苍蝇等污染的食物而受感染；后者系水源被患者或带菌者粪便污染而致传播。在非流行季节，可因接触被患者或带菌者污染的物体而感染。

(三) 人群易感性 无论男女老幼，均普遍易感。患病后仅产生短暂、不稳定的群和型免疫力，易重复感染或复发。

(四) 流行特征 菌痢终年散发，但有明显季节性，通常5月开始上升，7～9月达高峰，10月以后逐渐减少。患者年龄分布有2个高峰，一为学龄期儿童；二为青壮年期，可能与他们日常活动中接触病原菌机会较多有关。

【发病机制与病理】

痢疾杆菌对结肠黏膜上皮细胞有吸附和侵袭作用，对肠黏膜上皮细胞具有侵袭力的菌株才能引起结肠典型病变，而对上皮细胞无侵袭力的菌株不引起病变。胃酸、肠道菌群产生的短链脂肪酸、过氧化氢以及大肠杆菌素等，对痢疾杆菌有杀灭或拮抗作用。人体肠黏膜产生的分泌型IgA等特异性抗体，对痢疾杆菌有对抗作用。某些慢性病、过度疲劳、暴饮暴食及消化道疾病等，均可降低人体全身和胃肠道局部防御功能，有利于痢疾杆菌侵入肠黏膜而致病。

痢疾杆菌侵入肠黏膜上皮细胞和固有层，在IL-1等细胞因子参与下，引起肠黏膜炎症反应，固有层呈现毛细血管及小静脉充血，并有炎症细胞浸润及血浆渗出，甚至可致固有层小血管循环衰竭引起上皮细胞变性、坏死。坏死的上皮细胞脱落后可形成小而浅的溃疡，因而产生腹痛、腹泻、脓血便。直肠壁受炎症刺激会有里急后重感。细胞毒素则引起肠黏膜细胞坏死，与病初水样泻有关，而内毒素可导致全身发热。

中毒性菌痢的特点是全身中毒症状出现在肠道病变之前，中毒症状很重，但肠道炎症反应较轻。除痢疾杆菌内毒素作用外，可能与某些儿童具特异性体质有关，该类人群对细菌毒素反应强烈，此外免疫介导可产生细胞因子，导致微血管痉挛、缺血和缺氧，引起DIC、重要脏器衰竭、脑水肿和脑疝。

肠道病变主要分布于结肠，以直肠、乙状结肠等部位最显著，但升结肠、回肠下端也不少见。急性期的病理变化为弥漫性纤维蛋白渗出性炎症，肠黏膜弥漫性充血、水肿，分泌大量渗出物，间有微小脓肿。坏死组织脱落形成溃疡，溃疡深浅不一，但限于黏膜下层，故肠穿孔和肠出血少见。发病后约1周，人体产生抗体，溃疡渐愈合。毒素也可引起内脏病变，表现在肝、肾小管、心肌、脑细胞变性。中毒性菌痢

的结肠病变最初很轻，但引发全身小动脉痉挛，渗出增加，脑干出现神经变性、浸润和点状出血。肾上腺皮质萎缩和出血。慢性患者肠壁呈增厚，溃疡边缘有息肉状增生，愈合后形成瘢痕，导致肠腔狭窄。

【临床表现】

潜伏期数小时至7日，多数为1～2日。痢疾志贺菌感染的表现一般较重，发热、腹泻、脓血便持续时间较长；宋内菌引起者较轻；福氏菌感染介于两者之间，但易转变为慢性。临床上常分为急性和慢性两期。

（一）急性菌痢

1. 普通型　起病急骤，畏寒、寒战伴高热，继以腹痛、腹泻和里急后重，每日排便10～20次，呈脓血便，量少，左下腹压痛伴肠鸣音亢进。一般1～2周内逐渐恢复或转为慢性。

2. 轻型(非典型)　轻型全身毒血症症状和肠道表现均较轻，腹痛不显著，腹泻次数每日不超过10次，大便呈糊状或水样，含少量黏液，里急后重感不明显，可有呕吐，病程3～6日，易被误诊为肠炎或结肠炎。

3. 中毒型　多见于2～7岁体质较好的儿童。起病急骤，病初即可有高热、精神委靡、面色青灰、四肢厥冷、呼吸微弱而浅表、反复惊厥、神志不清、皮肤有花纹，可出现呼吸和循环衰竭，但肠道症状往往较轻，常无腹痛与腹泻，需以直肠拭子或生理盐水灌肠采集的大便检查才可发现黏液脓血便，镜下可见大量脓细胞和红细胞。按临床表现可分为：①休克型：主要表现为周围循环衰竭，皮肤花纹，口唇青紫，血压明显下降或测不出，伴不同程度意识障碍；②脑型：以严重脑部症状为主，有脑水肿、颅内压增高，严重时可发生脑疝。临床表现主要为惊厥、昏迷和呼吸衰竭。早期表现为嗜睡、烦躁、频繁呕吐、呼吸增快，后期常神志不清、频繁惊厥、血压升高、瞳孔忽大忽小，两侧大小不等，对光反射迟钝或消失，呼吸深浅不均，节律不整，可呈叹息样呼吸，最后减慢以至停顿；③混合型：是预后最为凶险的一种，具有循环衰竭与呼吸衰竭的综合表现。

（二）慢性菌痢　病程反复发作或迁延不愈达2个月以上即称慢性菌痢。下列因素易使菌痢转为慢性：①急性期未及时诊断或治疗不及时；②耐药菌株感染所致；③营养不良；④合并慢性疾病如胃酸低、胆囊炎、肠道寄生虫病以及机体免疫功能障碍如缺乏肠道分泌性IgA；⑤福氏菌感染。

1. 慢性迁延型　急性菌痢后，病情长期迁延不愈，常有腹痛、腹泻，或腹泻与便秘交替、稀黏液便或脓血便。粪便培养可间断发现细菌。

2. 慢性隐匿型　有急性菌痢史，但无明显临床症状，大便培养阳性，乙状结肠镜检查有异常发现，为重要传染源。

3. 急性发作型　有慢性菌痢病史，常因饮食不当、受凉、劳累等因素诱发，呈急性发作，但症状一般较急性菌痢轻，大便培养有痢疾杆菌生长，乙状结肠镜检查肠黏膜有炎症甚至溃疡等病变。

【并发症】

在恢复期或急性期可偶有多发性、渗出性大关节炎发生，关节红肿，数周内自行消退。患有重症菌痢的孕妇可致流产或早产。尚可引致溶血性尿毒综合征、Reiter综合征、类白血病反应等。儿童患者可并发中耳炎、口角炎、脱肛。并发败血症者罕见，但具有菌痢和败血症双重表现者，病情较为凶险，病死率高。慢性菌痢有溃疡结肠病变者，可并发营养不良、贫血、维生素缺乏症及神经症。

【辅助检查】

（一）血象　急性患者白细胞总数及中性粒细胞呈中等度升高。慢性患者可有轻度贫血。

（二）粪便检查　典型菌痢粪便中无粪质，量少，呈鲜红黏冻状，无臭味。镜检可见大量脓细胞及红细胞，并有巨噬细胞。培养可检出致病菌。为提高细菌培养阳性率，应在抗菌药物使用前采样，取粪便脓血部分并及时送检，早期多次送检可提高细菌培养阳性率。免疫荧光微菌落法及协同凝集试验可快速从粪便中获得阳性结果，阳性率可达90%以上，对菌痢的早期诊断有一定帮助。单克隆抗体检测福氏痢疾菌的特异性抗原以及应用PCR技术与DNA探针杂交法检测病原菌的特异性基因片段，明显增加了早期诊断的敏感率，尤其PCR疗法不仅能缩短检测时间，且能检测已用抗生素治疗患者中死菌的DNA。

（三）其他检查　对有痢疾样大便而疑有其他结肠疾病时可进行肠镜检查。菌痢急性期可见黏膜弥漫性充血、水肿伴大量渗出、浅表溃疡，偶有假膜形成。慢性期肠黏膜呈颗粒状，可见溃疡或息肉形成，自病变部位刮取分泌物作培养，可提高病原检出率。X线钡剂检查示慢性期肠道痉挛、动力改变、袋形消失、肠道狭窄、肠黏膜增厚，或呈节段状改变。

【诊断与鉴别诊断】

流行季节有腹痛、腹泻及脓血样便者即应考虑菌痢的可能。但应注意急性期患者多有发热，且多出现于消化道症状之前。慢性期患者的过去发作史甚为重要，大便涂片镜检和细菌培养有助于诊断的确立。免疫学与分子生物学检查可增加早期诊断的敏感性与特异性。乙状结肠镜检查及X线钡剂检查对鉴别慢性菌痢和其他肠道疾病有一定价值。在菌痢流行季节，凡突然发热、惊厥而无其他症状的患儿，必须考虑到中毒型菌痢的可能，应尽早用肛拭子取标本或以盐水灌肠取材作涂片镜检和细菌培养。

急性菌痢应与下述疾病鉴别：

（一）阿米巴痢疾　起病一般缓慢，少有毒血症症状，

少有里急后重感，大便次数亦较少，腹痛多在右侧，典型者粪便呈果酱样，有腐臭。镜检仅见少许白细胞、红细胞凝集成团，常有夏科-雷登结晶体，可找到阿米巴滋养体。乙状结肠镜检查见黏膜大多正常，有散在溃疡。本病可并发肝脓肿。

（二）流行性乙型脑炎　本病表现和流行季节与菌痢（重型或中毒型）相似，后者发病更急，进展迅猛、且易并发休克，温盐水灌肠及细菌培养有利于鉴别诊断。前者血清乙脑特异性 IgM 抗体阳性，脑脊液有炎症改变。

此外，本病尚应与沙门菌、侵袭性埃希大肠杆菌、空肠弯曲菌、耶尔森菌肠炎和各种侵袭性肠道病菌引起的食物中毒等相鉴别。慢性菌痢应与慢性血吸虫病、直肠癌、非特异性溃疡性结肠炎等鉴别。

【治疗】

（一）急性菌痢的治疗

1. 一般疗法和对症疗法　患者应予消化道隔离（至症状消失，大便培养连续 2 次阴性为止）和卧床休息。饮食一般以流质或半流质为宜，忌食多渣多油或有刺激性的食物。有失水现象者可给予口服补液盐。如有呕吐等而不能由口摄入时，则可给予生理盐水或 5%葡萄糖盐水静脉滴注，注射量视失水程度而定，以保持水和电解质平衡。有酸中毒者，酌情给予碱性液体。对痉挛性腹痛可给予阿托品及腹部热敷，忌用止泻剂。因为这些药物虽可减少肠壁分泌，减轻肠痉挛和缓解腹泻，但实际上腹泻是机体防御功能的一种表现，可排除一定数量的致病菌和肠毒素，使用止泻剂或反复使用解痉剂或抑制肠蠕动的药物可能延长病程和排菌时间，特别对伴高热、毒血症或黏液脓血便患者和婴幼儿，应予避免，否则可加重病情。能够作用和影响肠道动力的药物有阿托品、颠茄合剂、哌替啶（度冷丁）、可待因、吗啡、樟脑酊、地芬诺酯和盐酸氯哌丁胺等。高热者可用退热药及物理降温。

2. 病原治疗　痢疾杆菌由耐药质粒介导的多重耐药株已日益增多，为取得满意临床效果，有效控制菌痢流行，应尽早在流行区开展菌株分型鉴定，作药敏试验，据当地流行菌株药敏试验或患者大便培养的药敏结果选择有效的抗菌药物。宜选择易被肠道吸收的口服品种，病重或估计吸收不良时加用肌注或静滴抗菌药物，疗程原则上不宜短于 5～7 日，以减少恢复期带菌。

（1）氟喹诺酮类：该类药物对痢疾杆菌具良好杀菌作用，不良反应少，为成人菌痢的首选药。常用诺氟沙星 400mg，2 次/日，口服。环丙沙星每次 500mg，2 次/日，口服，或 400mg，每 12 小时静脉滴注。氧氟沙星 200～300mg，2 次/日，口服；或 200mg，每 12 时静脉滴注。该类药可能会影响婴幼儿骨骺发育，故不宜用于儿童、孕妇及哺乳期患者，此时可选用第三代头孢菌素。近年来，该类药物耐药菌株明显增多。

（2）复方磺胺甲噁唑（SMZ-TMP）：每日 2 次，每次 2 片，儿童酌减，目前对本药的耐药株明显增加。严重肝病、肾病、磺胺过敏及白细胞减少症者忌用。

（3）其他抗菌药物：阿莫西林、磷霉素、第一代或第二代头孢菌素等皆可选用。由于志贺菌对各种抗菌药物的耐药性趋于加重，且可呈多重耐药性，故应依据药物敏感试验或当地流行株的药敏选药。抗菌药物疗效的考核应以粪便培养阴转率为主，治疗结束时阴转率达 90%以上。

（4）中药：小檗碱（黄连素）0.3～0.4g，每日 4 次。

（二）中毒性菌痢的治疗　本型来势迅猛，应及时针对病情采取综合性措施抢救。

1. 抗菌治疗　药物选择基本与急性菌痢相同，但应先静滴有效的抗菌药物，如氟喹诺酮类、头孢噻肟、头孢曲松等，儿童应用第三代头孢菌素。如中毒症状好转后，按一般急性菌痢治疗，改用口服抗菌药物，总疗程 7～10 日。

2. 高热和惊厥的治疗　高热易引起惊厥而加重脑缺氧和脑水肿，应用安乃近及物理降温，无效或伴躁动不安、反复惊厥或惊跳者，可给予亚冬眠疗法，以氯丙嗪与异丙嗪各 1～2mg/kg 肌注，必要时静脉滴注，病情稳定后延长至 2～6小时注射 1 次，一般 5～7 次即可撤除，尽快使体温保持在 37℃左右。氯丙嗪具有安定中枢神经系统和降温的作用，可降低组织耗氧量，抑制血管运动中枢，可使小动脉和小静脉扩张，从而改善微循环和增进脏器的血流灌注。还可给予地西泮（安定）、水合氯醛或巴比妥钠。

3. 循环衰竭的处理

（1）扩充血容量：因有效循环血量减少，应予补充血容量，可快速静脉输入低分子右旋糖酐或葡萄糖氯化钠溶液，首剂 10～20ml/kg，全日总液量 50～100ml/kg，具体视患者病情及尿量而定。若有酸中毒，可给 5%碳酸氢钠滴入（详见第十篇第二章第二节“感染性休克”）。

（2）血管活性药物的应用：针对微血管痉挛应用血管扩张剂，采用山莨菪碱，成人剂量为 10～20mg/次，儿童每次 0.3～0.5mg/kg，或阿托品成人 1～2mg/次，儿童每次 0.03～0.05mg/kg，注射间隔和次数视病情轻重和症状缓急而定，轻症每隔 30～60 分钟肌注或静脉注射 1 次；重症每隔 10～20 分钟静脉注射 1 次，待面色红润、循环呼吸好转、四肢温暖、血压回升即可停药，一般用 3～6 次即可奏效。如上述方法治疗后周围循环不见好转，可考虑以多巴胺与间羟胺联合应用。

（3）强心治疗：有左心衰和肺水肿者，应给予毛花苷丙（西地兰）等治疗。

（4）抗凝治疗：有 DIC 者采用低分子肝素抗凝疗法，剂量及疗程同第十篇第二章第二节“感染性休克”。

（5）肾上腺皮质激素的应用：氢化可的松每日 5～10mg/kg 静脉滴注，可减轻中毒症状、降低周围血管阻力、加强心肌收缩、减轻脑水肿、保护细胞和改善代谢，成人 200～500mg/d，一般用药 3～5 日。

4. 治疗呼吸衰竭　应保持呼吸道通畅、给氧、脱水疗法(如甘露醇)、严格控制入液量。必要时给予洛贝林(山梗菜碱)、尼可刹米等肌注或静注。重危病例应给予心肺监护器,气管插管或应用人工呼吸器。

5. 纠正水与电解质紊乱　应补充失液量及钾、钠离子,但需慎防用量过大速度过快而引起肺水肿、脑水肿。

(三)慢性菌痢的治疗　需长期、系统治疗。应尽可能地多次进行大便培养及细菌药敏试验,必要时进行乙状结肠镜检查,作为选用药物及衡量疗效的参考。

1. 应用抗菌药物　首先要抓紧致病菌的分离鉴定和药敏检测,致病菌不敏感或过去曾用的无效药物不宜采用。大多主张联合应用两种不同种类的抗菌药物,剂量充足,疗程要延长且需重复1～3个疗程。可供选用药物同急性菌痢。

2. 局部灌肠疗法　使较高浓度的抗菌药物直接作用于病变部位,以增强杀菌作用,并刺激肉芽组织新生,一般作保留灌肠。常用的药物为5%大蒜浸液或0.5%～1%新霉素或0.5%卡那霉素或0.3%小檗碱100～200ml,每日1次,10～15次为1个疗程。灌肠液中加入少量肾上腺皮质激素可增加渗透性而提高疗效。

3. 肠道功能紊乱的处理　可酌情用镇静、解痉或收敛剂。长期抗菌药物治疗后肠道紊乱,可给予乳酶生或小剂量异丙嗪、复方苯乙哌啶或针刺足三里。也可以0.25%普鲁卡因液100～200ml保留灌肠,每晚1次,疗程10～14日。

4. 肠道菌群失调的处理　限制乳类和豆制品。微生态制剂如酪酸菌片、地衣芽胞杆菌胶囊或双歧杆菌/嗜酸性乳酸杆菌/肠球菌胶囊,可补充正常生理性细菌,调整肠道菌群,前者40mg/次,中间者2粒/次,后者2～3粒/次,皆每日3次。以上药物均为活菌制剂,不宜与抗菌药物同时服用。

5. 菌苗治疗　口服菌苗每安瓿为2ml,含菌2000亿(2×10^{11} CFU),含活菌不低于4×10^{10} CFU。全程免疫服用3次,每次间隔5～7天,成人首次服用半支,第2、3次各1支;6～13岁儿童为成人半量;5岁以下儿童为成人1/3量。

慢性菌痢的治疗效果尚欠满意,如有显著症状而大便培养阳性,则需隔离治疗。此外,应追查促使转为慢性的诱因,例如是否有寄生虫病、胃炎等夹杂症,对有关伴发病进行适当的治疗,鉴于慢性菌痢病程较长,其急性症状常有自然缓解倾向,因此,必须反复进行大便培养,才能判断治疗效果。

【预防】

应从控制传染源、切断传播途径和增进人体抵抗力三方面着手。

(一)控制传染源　早期发现患者和带菌者,及时隔离和彻底治疗,是控制菌痢的重要措施。从事饮食业、保育及水厂工作的人员,更需作较长期的追查,必要时暂调离工作岗位。

(二)切断传播途径　搞好"三管一灭"(即管好水、粪和饮食以及消灭苍蝇),养成饭前便后洗手的习惯。对饮食业、儿童机构工作人员定期检查带菌状态。一发现带菌者,应立即予以治疗并调离工作。

(三)保护易感人群　可口服依莲菌株活菌苗,该菌无致病力,但有保护效果。

参考文献

1. 高璐,董杰. 天津市2007—2009年细菌性痢疾监测分析. 中华预防医学杂志,2011,45(2):173-174.

2. Ram PK, Crump JA, Gupta SK, et al. Part II. Analysis of data gaps pertaining to Shigella infections in low and medium human development index countries, 1984-2005. Epidemiol Infect, 2008,136(5):577-603.

3. Kosek M, Yori PP, Olortegui MP. Shigellosis update: advancing antibiotic resistance, investment empowered vaccine development, and green bananas. Curr Opin Infect Dis, 2010,23(5):475-480.

第八节　霍　　乱

潘孝彰　张仁芳

霍乱(cholera)是由霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*)所致的烈性肠道传染病,临床表现轻重不一,典型病例病情严重,有剧烈吐泻、脱水、微循环衰竭、代谢性酸中毒和急性肾衰竭等。治疗不及时常易死亡,属甲类传染病。

霍乱弧菌的两个生物型即古典生物型(classical biotype)及爱尔托生物型(EL Tor biotype)在形态和血清学方面几乎一样,两种弧菌感染者的临床表现和防治措施基本相同,现已无霍乱和副霍乱之分,均称为霍乱。

【病原】

(一)形态染色　霍乱弧菌革兰染色阴性,菌体长1.5～2.0μm,宽0.3～0.4μm,弯曲如逗点状,有一根极端鞭毛,其长度为菌体的4～5倍。该菌运动活泼,在暗视野悬液中可见穿梭运动,粪便可用直接涂片检查。

(二)培养特性　O_1群和O_{139}型霍乱弧菌属兼性厌氧菌,营养要求简单,在普通培养基上生长良好,培养温度以37℃为适宜,钠离子可刺激生长,适合繁殖的pH为6.0～9.2,最适宜pH为7.2～7.4。选择性培养基pH常用8.4～8.6,或pH9.2,以抑制其他细菌生长。O_1群/O_{139}型霍乱弧菌繁殖速度快,在蛋白胨水中生长迅速,初期可显著超过大肠埃希菌,8小时可在培养液表面形成明显菌膜,在不同培养基上菌落形态略有差别,在营养琼脂或碱性琼脂上呈圆形、无色、透明、光滑、湿润、扁平或稍凸起,边缘整

齐；在庆大霉素琼脂上呈无色半透明，中心有灰黑点；在TCBS琼脂（即硫代硫酸盐-柠檬酸盐-胆盐-蔗糖琼脂培养基）上呈黄色。

（三）生化反应 O_1群/O_{139}型霍乱弧菌均能发酵蔗糖和甘露糖，不发酵阿拉伯糖。大多数埃尔托生物型V-P试验阳性，而古典型霍乱弧菌除少数外，均阴性，O_{139}霍乱弧菌均阳性。溶血性方面，古典型霍乱弧菌不产生可溶性溶血素，近来的埃尔托弧菌流行株未见溶血株出现。O_{139}型霍乱弧菌溶血能力弱。

（四）抵抗力 霍乱弧菌经干燥2小时或加热55℃ 10分钟即可死亡，煮沸立即死亡。弧菌接触1∶5000～1∶10 000盐酸或硫酸，1∶2000～1∶3000升汞或1∶500 000高锰酸钾，数分钟即被杀灭，在0.1%含氯石灰中10分钟即死亡。霍乱弧菌在正常胃酸中能生存4分钟，在未经处理的粪便中存活数日。

在同样条件下，霍乱弧菌比其他细菌生存时间更长。以埃尔托型为例，在自来水、海水、湖水中可存活25～46天，果蔬上存活7日左右，干燥食品及含15%以上的盐或40%以上糖的条件下可存活7～14天，冰箱内的肉及河海鲜上可活1～4周。

（五）抗原结构 霍乱弧菌有耐热的菌体（O）抗原和不耐热的鞭毛（H）抗原。H抗原为霍乱弧菌属所共有；O抗原有群特异性和型特异性两种抗原，是霍乱弧菌分群和分型的基础。

（六）分类 WHO腹泻控制中心将霍乱弧菌分为3群。

1. O_1群霍乱弧菌 包括古典生物型霍乱弧菌（*vibrio cholerae*）和埃尔托生物型霍乱弧菌（*vibrio cholerae ELTor biotype*）。O_1群的特异抗原有A、B、C三种，其中A抗原为O_1群所共有，A抗原与其他B或C抗原结合则可分为三型，即：原型-AC（稻叶，Inaba）、异型-AB（小川，Ogawa）和中间型-BC（彦岛，Hikojima）。

2. 非O_1群霍乱弧菌 本群弧菌鞭毛抗原同O_1群，而菌体（O）抗原则不同，依O抗原内不同，本群早年发现有137个血清型（即O_2～O_{138}型）。一般认为本群仅引起散发的胃肠炎性腹泻，而非霍乱。

O_{139}虽也属非O_1群，但早在1992年印度等地暴发后即已被认定为真正的霍乱弧菌，乃由埃尔托型的基因突变所形成。O_{139}不含O_1群的A、B及C因子。

3. 不典型O_1群霍乱弧菌 可被多价O_1群血清所凝集，但该群菌不产生肠毒素，因此无致病性。

【流行病学】

霍乱起源于南亚，自1817年在世界范围内7次流行。2007年世界卫生组织报告了177 963人，病死率2.3%；2007年东南亚湄公河地区病例数上升；美国10～15例/年，英国32例/年；2010年海地地震后，12万人发病，病死率2.1%，为古典霍乱毒素B基因的O_1群埃尔托霍乱弧菌所引起。

（一）传染源 患者与带菌者是霍乱的传染源。典型患者的吐泻物含菌量甚多，每毫升粪便可含10^7～10^9弧菌，对疾病传播起重要作用。轻型患者及健康带菌者不易检出，两者皆为危险传染源。潜伏期带菌者尚无症状，而恢复期带菌者排菌时间一般不长，所以两者作为传染源的意义乃居其次，但国内报告排菌时间可长达4～6个月者，需予注意。

（二）传播途径 本病主要借水传播，污染的食品对传播也甚重要，手及苍蝇等污染细菌后对传播疾病也起一定作用。

（三）人群易感性 男女老幼均对本病易感。在新感染区，成人比儿童易受感染；在老疫区，儿童发病率较成人为高，如在孟加拉国，前者的发病率为后者的10倍。病后再次发生严重感染者少见。志愿者感染霍乱弧菌的结果表明，对第二次感染具高度抵抗力，其时间至少可维持3年。

（四）流行特征 我国霍乱的流行高峰为7～11月份，但全年均有病例发生。本病有暴发及散发两种类型，暴发常有水型及食物型两种，散发指数周至数月内仅少数病例发生。

（五）霍乱流行危险因素 包括曾至霍乱流行国家旅游；近期进食过污染食物或贝壳类食物；曾住卫生条件差的避难场所；访问过近期洪水暴发过地区；家庭成员中霍乱感染者；有霍乱密切接触史；营养不良；胃酸分泌减少病史；HIV感染者。

【发病机制与病理】

人体存在非特异性免疫，以抵挡霍乱弧菌等的侵入。其中胃酸起主要作用，胃大部切除后、大量饮水、过量进食均使胃酸稀释进而降低对霍乱弧菌的抵抗力。但正常人食入霍乱弧菌量超过10^8～10^9，也可发病。霍乱弧菌通过以下致病因子致病。

（一）黏附作用 霍乱弧菌对人体的其他屏障如肠道动力、肠腔黏液、酶及胆盐等可以适应。霍乱弧菌通过鞭毛活动、黏蛋白溶解酶、黏附素以及细菌的化学趋化作用等，能成功地黏附于肠黏膜上皮细胞表面，但不侵入细胞内，随着细菌的繁殖，肠毒素起重要的致病作用。

（二）毒素作用 霍乱弧菌存在9种毒素，其中霍乱肠毒素最为重要，其次还有小带联结毒素及辅助霍乱肠毒素。

1. 霍乱肠毒素（cholera enterotoxin，CT） 由一个A亚单位和5个B亚单位组成。B亚单位为非毒蛋白，可与宿主细胞膜受体（Gm1神经节苷脂）结合，并介导A亚单位进入细胞，A亚单位则由A1和A2两个多肽组成。A1是毒素的活性部分，A1与B亚单位乃由A2进行连接。A作用于腺苷酸环化酶，使其活化，从而使环腺苷酸（cAMP）在细胞内含量增加，进而导致肠液分泌增加，出现剧烈的腹泻。编

码 ctx 的基因位于染色体上。O_{139} 产生与 O_1 相似的肠毒素。

2. 小带联结毒素(zonula occludens toxin, Zot)　此毒素增大黏膜上皮细胞的间隙，增加了小肠黏膜细胞的通透性，使液体渗出增加，引起腹泻。Zot 毒素基因广泛存在于 O_1 群流行株中，也存在于大多数 O_{139} 型霍乱弧菌和少数其他非 O_1 群霍乱弧菌中。

3. 辅助霍乱肠毒素(accessory cholera enterotoxin, Ace)　O_1 群霍乱弧菌的 Ace 基因位于 Zot 上游，作用类似 CT。

(三)定居因子　定居因子也起重要作用，共有以下几种：①脂多糖(LPS)：为霍乱弧菌细胞壁的主要成分，覆盖菌的浅层外表，具有弧菌 O 抗原特异性，是主要的毒力因子。②毒素协调调解菌毛(toxin coregulated pilus A, TcpA)：O_1 群的菌毛有 A、B 和 C 三型，O_{139} 含 A、B 型和另一新型菌毛。TcpA 菌毛具有良好的黏附定居力，黏附于肠道上皮细胞，是重要的定居因子。B 菌毛与相关血凝素有关。③核心编码菌毛(core encoded pilus, Cep)：和定居能力相关。

(四)其他　①霍乱弧菌分泌的神经氨酸酶可促进 CT 与受体的结合；②霍乱弧菌可产生溶血素，除有溶血活性外，尚有细胞毒、心脏毒及致死毒作用。

剧烈腹泻和呕吐，导致水和电解质大量丢失，迅速造成严重脱水，因而出现微循环衰竭以及钾、钠、钙和氯化物的丧失，可发生肌肉痉挛、低钠、低钾和低钙血症等。因肠液中含大量的水、电解质和黏液，而胆汁量少，使吐泻物呈米泔水样。碳酸氢盐的丢失，导致代谢性酸中毒。由于循环衰竭造成的肾缺血、低钾及毒素对肾脏的直接作用，可引起肾功能减退或衰竭。

病理解剖可见小肠仅有轻微炎症。绒毛细胞有变形的微绒毛或无微绒毛相伴的大伪足样胞质突起，自尖端细胞表面伸入肠腔。隐窝细胞也有伪足样突起伸到隐窝腔内。上皮细胞有线粒体肿胀、嵴的消失、高尔基体泡囊数增加、内质网的扩张和囊泡形成。死亡患者的主要病理变化为严重脱水现象：尸僵出现早，皮肤干而呈发绀，皮下组织及肌肉干瘪。内脏浆膜无光泽，肠内充满米泔水样液体，胆囊内充满黏稠胆汁。心、肝、脾等脏器均见缩小。肾小球及间质的毛细管扩张，肾小管浊肿、变性及坏死。其他脏器也有出血、变性等变化。

【临床表现】

潜伏期 1～3 日，短者数小时，长者 7 日，大多急起，少数在发病前 1～2 日有头昏、疲劳、腹胀、轻度腹泻等前驱症状。古典生物型与 O_{139} 型霍乱弧菌所致者，症状较严重，埃尔托型引起的，多数为轻型或无症状者。

(一)典型病例　病程分 3 期。

1. 泻吐期　绝大多数患者以急剧腹泻、呕吐开始。腹泻为无痛性，少数患者可因腹直肌痉挛而引起腹痛，不伴里急后重。大便开始为泥浆样或水样，带粪质；迅速变为米泔水样或无色透明水样，无粪臭，略有淡甜或鱼腥味，含大量片状黏液，少数重症患者偶有出血时，则大便呈洗肉水样，出血多可呈柏油样，出血患者以埃尔托型所致者为多。大便量多，每次可超过 1000ml，每日 10 余次，甚至难以计数。呕吐多在腹泻后出现，常为喷射性和连续性，呕吐物先为胃内容物，以后为清水样。严重者可为"米泔水"样，轻者可无呕吐。本期持续数小时至 1～2 日。

2. 脱水期　由于频繁的腹泻和呕吐，大量水和电解质丧失，患者迅速出现脱水和微循环衰竭。患者神志淡漠、表情呆滞或烦躁不安，儿童可有昏迷。口渴、声嘶、呼吸增快、耳鸣、眼球下陷、面颊深凹、口唇干燥、皮肤凉、弹性消失、手指皱瘪等。肌肉痉挛多见于腓肠肌和腹直肌。腹呈舟状，有柔韧感。脉细速或不能触及，血压低。体表体温下降，成人肛温正常，儿童肛温多升高。此期一般为数小时至 2～3 日。

3. 恢复期　患者脱水得到及时纠正后，多数症状消失而恢复正常，腹泻次数减少，甚至停止。声音恢复、皮肤湿润，尿量增加。约 1/3 患者有反应性发热，极少数患者，尤其是儿童可有高热。

(二)临床类型　根据临床表现，霍乱可分为 5 型。

1. 无症状型　感染后无任何症状，仅呈排菌状态，称接触或健康带菌者，排菌期一般为 5～10 日，个别人可迁延至数月或数年，成为慢性带菌者。

2. 轻型　患者微感不适，每日腹泻数次，大便稀薄，一般无呕吐无脱水表现，血压、脉搏均正常，血浆相对比重在 1.026～1.030 间，尿量无明显减少。

3. 中型　吐泻次数较多，每日达 10～20 次。大便呈米泔水样，有一定程度的脱水。血压降低(收缩压为 70～90mmHg)，脉搏细速，血浆相对密度为 1.031～1.040，24 小时尿量在 500ml 以下。

4. 重型　吐泻频繁，脱水严重，血压低，甚至不能测出，脉速细弱常不能触及，血浆相对密度＞1.041，尿极少或无尿。

5. 暴发型　亦称干性霍乱，甚罕见。起病急骤，不待泻吐出现，即因循环衰竭而死亡。

(三)脱水分级　脱水分级通常分为严重(体重下降＞10%)，中度(5%～10%)，轻度(＜5%)。

1. 轻度失水　心动过速，黏膜干燥；轻度直立性低血压，血压下降＜20mmHg；能喝水；婴儿前囟能触及，但不凹陷。

2. 中度脱水　易怒；轻度皮肤干燥，眼睛凹陷，口干；明显直立性低血压，血压下降＞20mmHg。

3. 重度脱水　昏睡或昏迷；循环衰竭(如：脉搏细速，收缩压＜80mmHg)；眼睛凹陷，哭时无泪、黏膜干燥，毛细血管回复差(＞2 秒)；生化治疗显示肾前性衰竭(如尿素氮

比肌酐上升更明显，比值>20：1）。

【并发症】

（一）循环衰竭　严重脱水者在24小时内补足液体，循环衰竭仍有可能可逆。低血压时间超过24～48小时，几乎不可避免导致死亡。

（二）急性肾衰竭　由于休克得不到及时纠正和低血钾所引起，表现为尿量减少和氮质血症，严重者出现尿闭，可因尿毒症而死亡。需经血液透析和腹膜透析治疗。

（三）低钾血症　腹泻大量钾丢失，若补液时未及时补钾，临床表现为乏力、肠梗阻、尿潴留、心电图可见PR间期延长，T波低平等。

（四）其他　低血糖，电解质失衡导致肌肉痉挛，免疫缺陷者和肝脏有疾病者可有败血症、早产和流产、小肠梗阻等。

【实验室检查】

（一）血液检查　因脱水原因，血细胞比容升高，在严重感染时中性粒细胞升高。生化：尿素、肌酐上升。动脉血气分析：多有碳酸氢钠下降的酸中毒，阴离子间隙升高。治疗前由于细胞内钾离子外移，血清钾可在正常范围内，当酸中毒纠正后，钾离子移入细胞内而出现低钾血症。

（二）尿检查　少数患者尿中可有蛋白质，红、白细胞及管型。

（三）粪便镜检　可见黏液和少许红、白细胞。取粪便或早期培养物涂片作革兰染色镜检，可见革兰阴性稍弯曲的弧菌。

（四）病原学检测

1. 悬滴检查　暗视野/相差显微镜镜检：新鲜大便盐悬浮检查见大量弧菌，其大小常有变化，长度1～3μm不等，直径为0.5～0.8μm，镜下的弧菌呈典型的流星样运动，若滴入抗血清可阻止其活动，即制动试验呈阳性。

2. 试纸检测(dipstick test)　用于暴发早期阶段，操作简易，适用于偏远地区或避难营。可检测O_1/O_{139}，敏感性强，而特异性属中等。

3. 大便培养霍乱弧菌特殊方法　及时培养或置于Cary-Blair保存液中转运至实验室。霍乱弧菌在碱性蛋白胨水中增菌，37℃孵育6～8小时，随后接种至TCBS培养基上。霍乱弧菌能选择性生长，经其蔗糖酶发酵蔗糖后，菌落呈明亮的黄色，2～4mm大小。

4. 抗血清试验确定亚型　在TCBS培养基上菌落转接到心浸液琼脂平板上6～24小时，挑取菌落与多价O_1和O_{139}特异性抗血清在玻片上混合，根据凝集与否，可以鉴定菌型。

5. 抗生素敏感实验法　用圆盘扩散法，确定耐药和敏感性。

（五）新型的检测方法

1. ELISA检测　可望成为新一代快速检测法。

2. PCR检测　新一代多元PCR，如四重PCR可检测O_1/O_{139}的ompW等10个毒素基因，也可通过检测相应基因以确定血清型和生物性。

3. 环介导等温扩增技术　比PCR简便，快速。

【其他检查】

心电图：窦性心动过速，窦性心动过缓为疾病严重不祥预兆。低钾血症：PR间期延长，T波低平。

【诊断与鉴别诊断】

（一）可疑病例的诊断　一个地区5岁以上儿童出现不明原因急性水样泻，导致严重脱水或死亡；或在霍乱流行区，5岁以上儿童出现急性水样腹泻，伴有或不伴有呕吐。

（二）确诊病例的诊断　从腹泻患者粪便标本中通过标准实验方法确定霍乱弧菌O_1和O_{139}即为确诊病例。

（三）鉴别诊断

1. 其他感染性腹泻　在疾病早期和轻症患者需要鉴别，大便培养能确定，但弯曲菌培养困难。血性大便可能为志贺菌和肠出血性埃希菌结肠炎所致，前者多伴腹痛和里急后重，粪便量少，脓血样；后者为非侵袭性炎症，患者通常不发热；毒素PCR法可鉴别。

2. 食物中毒　起病急，常集体发病，多先吐后泻，便前有阵发性腹痛，大便常为黄水样，偶带脓血，量很少超过1000ml/h。大便培养可查到相应致病菌。

3. 急性砷中毒　以急性胃肠炎为主要表现，粪便为黄包或灰白水样，常带血，严重者脱水，甚至尿闭，循环衰竭，粪便和呕吐物中可检出砷。

4. 其他　如流行性阿米巴肠病、类圆线虫病、贾第鞭毛虫病、舒血管肠肽瘤(VIPoma)、管形绒毛状腺瘤(tubulovillous adenoma)等易于鉴别，大便培养霍乱弧菌均呈阴性。

【治疗】

包括严格隔离、加强护理、补液、抗菌及对症等。

（一）隔离　确诊及疑诊病例应分别隔离，彻底消毒排泄物。患者症状消除后，粪便连续两次培养阴性方可解除隔离。

（二）护理　监测生命体征，监测每小时液体丢失量，为补液量提供依据。因患者排菌期可延续至恢复期14天后，所以需加强宣传教育，提醒患者便后洗手等。中度脱水患者，水分丢失速度每小时>1000ml，需加强看护。一旦患者能进食，给予正常饮食，包括婴儿重新开始母乳喂养，在食物中加入口服补液盐(ORS)，可减少水分丢失。

（三）补液　在霍乱治疗抢救中，补液是首要的措施。

1. 口服补液　轻到中度脱水，无呕吐，能进食较多液体者，通常给予ORS。标准口服补液盐含Na^+ 75mmol/L，K^+ 20mmol/L，Cl^- 65mmol/L，柠檬酸10mmol/L，葡萄糖

75mmol/L，渗透压 245mOsm/L。

治疗疗程：持续口服补充液体，直至腹泻停止后 2～4 小时，通常 2～5 天。精确计算液体出入平衡是必要的，目标为将每小时失去液体用等量液体补充。同时还要考虑到不显性失水，如 60kg 患者每天需要补充不显性失水 480～960ml 或 20～40ml/h。6kg 儿童推断 0.3～0.5ml/(kg·h)，或每小时 2ml 维持弥补不显性失水。

2. 静脉补液 通常选择与患者所失去的电解质浓度相似的 541 液，其每升含 NaCl 5g，$NaHCO_3$ 4g，KCl 1g，为防低血糖，常另加 50%葡萄糖液 20ml，配制时可用 0.9% NaCl 550ml，1.4% $NaHCO_3$ 300ml，10% KCl 10ml，10%葡萄糖液 140ml 按比例配制。

各种液体的电解质含量以及患者粪便中所含电解质的量见表 11-10-2。

表 11-10-2 补液中电解质含量(浓度 mmol/L)

	钠	钾	氯化物	碱(碳酸氢盐)	葡萄糖	备 注
541 液	134	13	99	48		每升含氯化钠 5g，碳酸氢钠* 4g、氯化钾 1g
腹泻治疗液	118	13	83	48	44.4	每升含葡萄糖 8g、氯化钠 4g、醋酸钠 6.5g、氯化钾 1g
林格乳酸钠液	131	5	111	29		此液内尚有钙 2mmol/L，用于早期快速补液时
2:1 盐水碱液	154	—	103	51		碱性液可用碳酸氢盐或乳酸盐*
口服补液	93	21	80	30	111	每升含葡萄糖 20g、氯化钠 3.5g、碳酸氢钠 2.5g、氯化钾 1.5g

注：* 碳酸氢盐可用醋酸盐代替(比较稳定)

在最初 2～4 小时及时补充已丢失液体和继续丢失液体。简单计算公式：脱水程度%×体重＝所需液体升数。例如：体重 60kg 患者，严重脱水 10%，需要 2～4 小时补液 6L 或每小时补充 1.5～3L。

儿童患者的粪便含钠量较低而含钾量较高，失水较严重，病情发展较快，易发生低血糖昏迷、脑水肿和低钾血症，故应及时纠正失水和补充钾盐。轻者 24 小时补液量为 100～150ml/kg；中、重型患儿 24 小时静脉补液各为 150～200ml/kg 和 200～250ml/kg，可用 541 液。婴幼儿可适当增加补液量，最初 15 分钟内 4 岁以上儿童每分钟补液20～30ml，婴幼儿 10ml/min。根据血浆相对密度计算，相对密度每升高 0.001 婴幼儿的补液量为每千克体重 10ml，其总量的 40%于 30 分钟内输入，余量于 3～4 小时输完。

碱性药物的补充使代谢性酸中毒迅速得到纠正，也是治疗成功的重要条件。碳酸氢钠能迅速纠正酸中毒，乳酸盐和醋酸盐则于 1～2 小时内使酸中毒徐缓得到纠正。钾盐也需及时适当补充，可由静脉或口服给予。每 1000ml 静脉补液中含 10～15mmol/L 氯化钾，口服方中每 1000ml 水中含有醋酸钾、枸橼酸钾和碳酸氢钾各 100g，成人每日 3 次，每次 10ml，儿童适当减量。

(四) 抗菌治疗 抗菌药物作为液体疗法的辅助治疗，对中度脱水以上患者给予抗生素治疗获益，可缩短病程，减少腹泻次数。

1. 首选药物 ①环丙沙星：成人 1000mg 口服单剂；②阿奇霉素：儿童 20mg/kg，口服或静脉，单剂治疗，最大 1000mg/剂；成人 1000mg 口服或静脉单剂治疗；③红霉素：儿童 12.5mg/kg 口服，每天 4 次，治疗 3 天，最大 250mg/剂；成人 250mg，口服，每天 4 次，疗程 3 天。

2. 次选药物 ①四环素：>8 岁儿童，12.5mg/kg，口服，每天 4 次，疗程 3 天，最大 500mg/剂；成人 500mg，每天口服 4 次，疗程 3 天；②多西环素：>8 岁儿童，6mg/(kg·d)，口服或静脉，单剂治疗；成人 300mg，口服或静脉单剂。

(五) 对症治疗

1. 纠正酸中毒 重型患者在输注 541 溶液的基础上尚需根据 CO_2结合力情况，应用 5%碳酸氢钠酌情纠正酸中毒。

2. 纠正低血钾 补液过程中出现低血钾者应静脉滴入氯化钾，浓度一般不宜超过 0.3%。轻度低血钾者可口服补钾。

3. 纠正休克和心力衰竭 少数患者经补液后血容量基本恢复，皮肤黏膜脱水表现已逐渐消失，但血压未复常者，可用地塞米松 20～40mg 或氢化可的松 100～300mg，静脉滴注，并可加用血管活性药物多巴胺和间羟胺(阿拉明)静脉滴注。如出现心衰、肺水肿，则应暂停或减慢输液速度，应用毛花苷丙(西地兰)0.4mg 或毒毛花苷 K 0.25mg 加葡萄糖 20ml，缓慢静脉注射。必要时应用呋塞米 20～40mg 静脉注射利尿，亦可应用哌替啶 50mg 肌注镇静。

4. 抗肠毒素治疗 目前认为氯丙嗪对小肠上皮细胞的腺苷酸环化酶有抑制作用，临床应用能减轻腹泻，可以 1～2mg/kg 口服或肌注。小檗碱(黄连素)有抑制肠毒素和抗菌作用，成人每次 0.3g，每日 3 次口服。小儿 50mg/(kg·d)分 3 次口服。

(六) 辅助治疗 在儿童中，补充锌能缩短病程，减轻腹泻严重程度。机制为可能通过影响肠上皮细胞离子转

运，逆转霍乱毒素导致电解质分泌。6月龄以下儿童，每天补充锌10mg，治疗2周；6月龄～12岁儿童，每天口服20mg，治疗2周。

【预后】

及时足够液体疗法，霍乱病死率可从40%降低至1%。如果没有霍乱弧菌新菌株出现，一次暴发后通过黏膜免疫应答，几年内不可能复发。HIV感染者霍乱病情更重，恢复后大便中可能持续排菌数月，或成为慢性菌血症患者。孕妇患霍乱流产和早产发生率高，但一旦及时补充液体，发生率明显下降。

【预防】

（一）一级预防　预防霍乱，保证高质量饮用水和污物处理系统在公共卫生监测上是必要的。供应水源用氯处理外，取水样做培养，确保供水安全，个人饮水应煮沸，公共卫生部门应做好疫情发生后预案。

口服疫苗：Dukoral（由英国Crucell生产）已被WHO认可。该疫苗由灭活的完整菌组成，含B亚单位，用法为服用2次，间隔10～15日，同时150ml安全水送服，儿童应加服1次，2～3年成人保护率为70%，儿童1年内可有此保护率，目前有60多个国家应用。Shanchol疫苗则由印度生产，虽已达到WHO的标准，且可预防O_{139}，但仍未取得证书，仅在印度使用。

（二）二级预防　WHO建议在疫情暴发时，应控制患者，家庭成员居家隔离观察，以防第二代病例出现和传播，用肥皂洗手，消毒尸体，简单掩埋曾使用物品等。

参考文献

1. Nelson EJ, Nelson DS, Salam MA, et al. Antibiotics for both moderate and severe cholera. N Engl J Med, 2011, 364(1): 5-7.

2. World Health Organization. Cholera vaccines: WHO position paper-Recommendations. Vaccine, 2010, 28(30): 4687-4688.

第九节　化脓性脑膜炎

张文宏

一、流行性脑脊髓膜炎

流行性脑脊髓膜炎（epidemic cerebrospinal meningitis），简称流脑，是由脑膜炎球菌引起的化脓性脑膜炎（purulent meningitis）。致病菌由鼻咽部侵入血液循环，形成败血症，最后局限于脑膜及脊髓膜，形成化脓性脑脊髓膜病变。主要临床表现有发热、头痛、呕吐、皮肤瘀点及颈项强直等脑膜刺激征。脑脊液呈化脓性改变。

【病原】

脑膜炎球菌归属奈瑟菌属（*Neisseria meningococcus*），为革兰阴性球菌，成双排列，呈肾状。新分离的脑膜炎球菌含有菌毛（pili），这对其附着在人类鼻咽部柱状细胞上有重要作用。该菌仅存在于人体，可从带菌者鼻咽部，患者的血液、脑脊液和皮肤瘀点中检出。脑脊液中的细菌多见于中性粒细胞内，仅少数在细胞外。普通培养基上不易生长。但在含有血液、血清、渗出液及卵黄液培养基上生长良好，一般于5%～10%的二氧化碳环境中生长更好。本菌对寒冷、干燥及消毒剂极为敏感。在体外极易死亡，病菌含自身溶解酶，故采集标本后必须立即送检接种。脑膜炎球菌可用血清凝集试验加以分群，可分为A、B、C、D、X、Y、Z、29E、W135、H、I、K、L等13个血清群。脑膜炎球菌在不同地区存在型的差异，在多数发达国家以血清B和C群为主，而在中国和非洲撒哈拉周边国家以A群占优势。国内除A、B、C、D与国外相同外，另列了1889、1890、1892、319、1916、1486、1811血清群，相当于国外的Y、H、29E、W135、X、I、K血清群。但90%以上病例由A、B、C三群引起，以往大流行均由A群引起，B群和C群仅引起散发和小流行，但随着A群多糖疫苗的广泛接种，近年来我国大陆地区的流行虽仍以A群为主，但C群检出增多；健康人群带菌以B群为主，C群抗体阳性率明显低于A群。2006年重点监测省报告病例中检出A群脑膜炎球菌占44.83%，C群占41.38%；健康人群中检出A群占17.76%，B群占48.68%，C群占17.11%；健康人群A群抗体阳性率平均为78.36%，C群为58.67%。国外流脑的主要血清群为：B群占50%～55%，C群占20%～25%，W135为15%，Y群占10%，A群仅占1%～2%。

【流行病学】

本病流行或散发于世界各国，平均年发病率为2.5/10万，以非洲中部流行地带为最高。我国曾于1938年、1949年、1959年、1967年和1977年先后发生5次全国性流脑大流行，其中以1967年春季最为严重，发病率高达403/10万，病死率为5.49%，流行范围波及全国城乡。但自1985年开展大规模流脑A群疫苗接种之后，流脑的发病率持续下降，2000年以来一直稳定在0.2/10万左右，未再出现全国性大流行。2006年则降至<0.2/10万。2011年全国发病数降至228例，死亡25例。目前的问题是病原菌对常用抗菌药物的耐药性有上升的趋势。20世纪80年代以来，欧美和非洲一些国家均有脑膜炎球菌对青霉素、磺胺类和氟喹诺酮类耐药的报道，目前已经不推荐磺胺类和喹诺酮类药物作为流脑的预防性药物。

（一）传染源　人为本病唯一的传染源，病原菌存在于带菌者或患者的鼻咽部。在流行期间人群带菌率可高达50%，人群带菌率如超过20%时提示有发生流行的可能。

非流行期的带菌菌群以B群为主，流行期间则以A群和C群所占百分比较高。病后带菌者约占10%～20%，其排菌时间可达数周至2年。带菌时间超过3个月以上者，称慢性带菌者，所带多为耐药菌株，常存在于带菌者鼻咽部深层淋巴组织内。

（二）传染途径　病原菌借飞沫由空气传播。因病原菌在体外的抵抗力极弱，故通过日常用品间接传播的机会极少。密切接触对2岁以下婴儿的发病有重要意义。无论散发或流行，一般从11月份开始上升，至2～4月份为高峰，5月起下降。室内空气流通不畅、人口流动、居住拥挤及上呼吸道病毒感染，均有利于疾病的传播。

（三）人群易感性　新生儿出生时有来自母体的抗体，故很少发病，在6～24个月时抗体水平下降至最低点其发病率最高，以后又逐渐增高，人群的易感性与抗体水平密切相关。大城市发病分散，以2岁以下发病率最高；中小城市则以2～4岁或5～9岁的最高；根据全国大陆地区2009—2010年流脑监测省数据显示，病例相对集中的5个省发病数占全国病例总数的45.10%，0～14岁病例占病例总数的62.61%，以2岁婴幼儿发病率最高，故应加强2岁儿童的流脑基础免疫工作。而在免疫接种存在盲区的偏僻山区，一旦有传染源介入，常导致暴发流行，15岁以上发病者可占总发病率的一半以上。男女发病率大致相等。平均每隔10年左右有一次流行高峰，这是由于人群免疫力下降，易感者逐渐累加之故。

【发病机制】

如人体免疫力强，病原菌在鼻咽部则可被迅速杀灭，或呈带菌状态；若体内缺乏特异性杀菌抗体，或细菌毒力较强时，则病菌可从鼻咽部黏膜进入血液，发展为败血症，继而累及脑脊髓膜，形成化脓性脑脊髓膜炎。近年研究发现，从患者脑脊液中分离到的细菌与带菌者中分离到的细菌有基因序列上的差异。病原菌侵入后，在细菌本身或其毒素作用下炎性细胞浸润，并释放多种细胞因子（如IL-1、IL-6、TNF-α等）和趋化蛋白，促使神经细胞释放多种活性氨基酸，进一步刺激神经细胞产生一氧化氮（NO）、活性氧（ROS）和毒性氮氧化物（$ONOO^-$），最终导致神经细胞的损伤。该菌还可产一种酶，能切断局部IgA重链。加之菌毛与鼻咽部上皮细胞的微绒毛结合，利于细菌寄生和繁殖。先天性或获得性IgM缺乏或减少，补体C5～C8中的单个补体或备解素的先天性缺乏等均是引起临床发病，甚至是反复发作或致暴发型流脑的原因。

在败血症期，细菌侵袭皮肤血管内壁引起栓塞、坏死、出血及细胞浸润，从而出现瘀点或瘀斑。由于血栓形成，血小板减少及内毒素作用，内脏有不同程度的出血。暴发型败血症是一种特殊类型，过去称为华-弗综合征。现已证明患者的肾上腺皮质功能多数并未衰竭，而脑膜炎球菌的内毒素引起微循环障碍和内毒素性休克，继而导致播散性血管内凝血（DIC）才是其主要病理生理基础。

【病理】

败血症期的主要病变为血管内皮损害，同时血管周围有出血，皮下、黏膜及浆膜也可有局灶性出血。暴发型败血症的皮肤及心、肺、胃肠道和肾上腺等内脏均有广泛出血。心肌炎和肺水肿亦颇为常见。

脑膜炎期的病变以软脑膜为主，早期有充血，少量浆液性渗出及局灶性小出血点，后期则有大量纤维蛋白，中性粒细胞及细菌出现。病变累及大脑半球表面及颅底。颅底部由于脓性粘连压迫及化脓性改变的直接侵袭，可引起视神经、展神经、动眼神经、面神经、听神经等脑神经损害，甚至为永久性。脑组织表层由于毒素影响而有退行性变。此外，炎症可沿着血管侵入脑组织，引起充血、水肿、局灶性中性粒细胞浸润及出血。

暴发型脑膜脑炎的脑组织病变严重，有明显充血和水肿，颅内压明显增高，部分患者有天幕裂孔疝及枕骨大孔疝，少数慢性患者由于脑室孔阻塞和脑脊液循环障碍而发生脑积水。

【临床表现】

流脑的病情复杂多变，轻重不一，一般临床上可分为普通型、暴发型和慢性脑膜炎球菌败血症型等3型。潜伏期1～7日，一般为2～3日。

（一）普通型　占全部患者的90%左右，按其发展过程可分为上呼吸道感染期、败血症期及脑膜炎期3个阶段，但各期之间并无明确界线。

1. 上呼吸道感染期　约为1～2日，大多数患者无症状，部分患者有咽喉疼痛，鼻咽部黏膜充血及分泌物增多。除非鼻咽拭子培养发现病原菌，一般情况下很难确诊。

2. 败血症期　患者突然畏寒、寒战、高热，伴头痛、食欲减退及神志淡漠等毒性症状。幼儿则有啼哭吵闹，烦躁不安，皮肤感觉过敏及惊厥等。70%的患者皮肤黏膜有瘀点（或瘀斑），见于全身皮肤及黏膜，大小为1～2mm至1cm。病情严重者的瘀点、瘀斑可迅速扩大，其中央因血栓形成而发生皮肤大片坏死。约10%患者的唇周等处可见单纯疱疹，多发生于病后2日左右。少数患者有关节痛或关节炎，可发生单个或多个关节积液。少数患者有脾大。多数患者于1～2日内发展为脑膜炎。

3. 脑膜炎期　脑膜炎症状可以和败血症同时出现，多数于发病后24小时左右较明显。患者高热及毒血症持续，全身仍有瘀点、瘀斑，但中枢神经系统症状加重。因颅内压增高而使患者头痛欲裂、呕吐频繁，血压可增高而脉搏减慢，常有皮肤过敏、怕光、狂躁及惊厥。脑膜的炎症表现为颈后疼痛，颈项强直，角弓反张，凯尔尼格（Kernig）征及布鲁津斯基（Brudzinski）征阳性。1～2日后患者进入谵妄昏迷状态，可出现呼吸或循环衰竭。

婴儿发作多不典型，除高热、拒食、烦躁及啼哭不安外，惊厥、腹泻及咳嗽较成人为多见，而脑膜刺激征可能缺如，前囟未闭者大多突出，对诊断极有帮助，但有时因频繁呕吐、失水反可出现前囟下陷，易造成诊断的困难。

（二）暴发型　起病急骤，病情凶险，若不及时抢救，常于24小时内死亡。

1. 暴发型败血症　多见于儿童，但成人病例亦非罕见。以高热、头痛、呕吐开始，中毒症状严重，精神极度委靡，可有轻重不等的意识障碍，时有惊厥。常于12小时内出现遍及全身的广泛瘀点、瘀斑，且迅速扩大融合成大片瘀斑伴皮下坏死。循环衰竭是本型的主要表现，面色苍白、四肢厥冷、唇及指端发绀、皮肤花斑、脉搏细速、血压明显下降、脉压缩小，不少患者血压可降至零，尿量减少或无尿。脑膜刺激征大都缺如，脑脊液大多澄清，仅细胞数轻度增加。血培养多为阳性，实验室检查可证实有DIC存在。血小板减少、白细胞总数在10×10^9/L以下者常提示预后不良。

2. 暴发型脑膜脑炎　此型亦多见于儿童。脑实质损害的临床表现明显。患者迅速进入昏迷，惊厥频繁，锥体束征常阳性，两侧反射不等，血压持续升高，眼底可见视乳头水肿。部分患者发展为脑疝，天幕裂孔疝为颞叶的钩回或海马回疝入天幕裂口所致，能压迫间脑及动眼神经，致使同侧瞳孔扩大，光反应消失，眼球固定或外展，对侧肢体轻瘫，继而出现呼吸衰竭。枕骨大孔疝时小脑扁桃体疝入枕骨大孔内，压迫延髓，此时患者昏迷加深，瞳孔明显缩小或散大，或忽大忽小，瞳孔边缘亦不整齐，双侧肢体肌张力增高或强直，上肢多内旋，下肢呈伸展性强直，呼吸不规则，或快、慢、深、浅不等，或呼吸暂停，或为抽泣样、点头样呼吸，或为潮式呼吸，常提示呼吸突然停止。呼吸衰竭出现前患者可有下列预兆：①面色苍白、呕吐频繁、头痛剧烈、烦躁不安；②突然发生昏迷、惊厥不止、肌张力持续升高；③瞳孔大小不等、明显缩小或扩大、边缘不整齐、对光反应迟钝或消失、眼球固定；④呼吸节律改变；⑤血压上升。

3. 混合型　兼有上述二型的临床表现，常同时或先后出现，是本病最严重的一型。

（三）慢性脑膜炎球菌败血症型　不多见，成年患者较多。病程常迁延数月之久。患者常有间歇性畏冷、寒战、发热发作，每次历时12小时后即缓解，相隔1～4日后再次发作。无热期一般情况良好，在发热后常成批出现皮疹，以红色斑丘疹最为常见，瘀点、皮下出血、脓疱亦可见到，有时可出现结节性红斑样皮疹，中心可有出血。皮疹多见于四肢，发热下降后皮疹亦消退。关节疼痛较常见，发热时加重，可为游走性，常累及多数关节，但关节腔渗液少见。诊断主要依据发热期的血培养，常需多次检查才获阳性。瘀点涂片阳性率不高。病程中有时可发展为化脓性脑膜炎或心内膜炎而使病情急剧恶化。

【并发症与后遗症】

并发症包括继发感染，在败血症期播散至其他脏器而造成的化脓性病变，脑膜炎本身对脑及其周围组织造成的损害，以及变态反应性疾病。

继发感染以肺炎最为常见，尤多见于老年和婴幼儿。其他有压疮、角膜溃疡、尿道感染。化脓性迁徙性病变有全眼炎、中耳炎、化脓性关节炎（常为单关节炎）、肺炎、脓胸、心内膜炎、心肌炎、睾丸炎、附睾炎。

脑及周围组织因炎症或粘连而引起的损害中包括动眼肌麻痹、视神经炎、听神经及面神经损害、肢体运动障碍、失语、大脑功能不全、癫痫、脑脓肿等。慢性患者，尤其是婴幼儿，因脑室间孔或蛛网膜下腔粘连以及脑膜间的桥静脉发生栓塞性静脉炎，可分别发生脑积水或硬膜下积液。

在病程后期可出现血管炎、关节炎及心包炎等变态反应疾病。关节炎分为早期与后期。早期（2～3日）变态反应性关节炎常见，为多关节性，关节有急性炎症，但关节腔渗液较少或缺如。后期（4～10日）常表现为亚急性单关节炎，且有关节腔渗液，伴发热再起，渗液为浆液性。后遗症可由任何并发症引起，其中常见者为耳聋（小儿发展为聋哑）、失明、动眼神经麻痹、瘫痪、智力或性情改变、精神异常和脑积水。

【辅助检查】

（一）血象　白细胞总数明显增加，一般在20×10^9/L左右，高者达40×10^9/L或以上，中性粒细胞占80%～90%。

（二）脑脊液检查　病程初期仅有压力增高，外观正常。典型脑膜炎期，压力高达200mmH_2O以上，外观呈混浊或脓样。白细胞数可达10 000/ml以上，以中性粒细胞为主。蛋白含量显著增高，而糖含量明显减少，有时可完全测不出，氯化物降低。若临床有脑膜炎症状及体征而早期脑脊液检查正常，应于12～24小时后复验。流脑经抗菌药物治疗后，脑脊液可呈不典型的改变。

（三）细菌学检查

1. 涂片检查　用针尖刺破皮肤瘀点，挤出少许血液及组织液，涂片染色后镜检，阳性率高达80%以上。脑脊液沉淀涂片的阳性率为60%～70%，脑脊液不宜搁置太久，否则病原菌易自溶而影响检出。

2. 细菌培养　血培养阳性率为50%～75%。但血培养对普通型流脑败血症期、暴发型败血症及慢性脑膜炎球菌败血症的诊断甚为重要，故必须注意在应用抗菌药物前采血作细菌培养，并宜多次采血送验。脑脊液应于无菌试管内离心，取沉渣直接接种于巧克力琼脂上，同时注入葡萄糖肉汤中，在含5%～10%二氧化碳环境中培养。无论血或脑脊液培养，如得阳性结果，应进一步作生化和血清凝集分群分型以鉴定菌株。

(四) 免疫学试验　近年来开展了流脑快速诊断方法。脑脊液中抗原的检测有利于早期诊断，其敏感性高，特异性强。目前临床常用的有对流免疫电泳、乳胶凝集、反向间接血凝试验、菌体协同凝集试验、放射免疫法等。对流免疫电泳快速检测脑膜炎奈瑟球菌(血清型A、C、Y和W135)的灵敏度达50%～90%，特异性亦高。乳胶凝集试验阳性率为85%～93%，协同凝集试验的阳性率亦较高。反向间接血凝试验的阳性率为94.2%(脑脊液)及78.8%(血液)。采用对流免疫电泳法、放射免疫测定法、间接血凝试验，如恢复期血清效价大于急性期4倍以上，则有诊断价值。

(五) 分子诊断　分子诊断方法近年来发展较快，具有迅速，简便，准确的特点。利用PCR方法或实时PCR方法在对标本中脑膜炎球菌特异性的序列(如IS1006，ctrA等)进行扩增并进行测序，可以较为快速和准确地检出脑膜炎球菌，特别是在患者已接受抗生素治疗后。通过PCR方法对多个位点序列进行分析，可以对脑膜炎球菌进行分型，有益于对流行和传播进行监测。此外，脉冲场凝胶电泳、MALDI-TOF质谱、基因芯片等方法也被应用于脑膜炎球菌的检测。

(六) 影像学检查　CT、MRI等对细菌性脑膜炎的诊断价值并不大，需要排除肿瘤、脓肿形成、脑血管意外等疾病时可酌情采用。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断　凡在流行季节突起高热、头痛、呕吐，伴神志改变，皮肤和黏膜发现有瘀点、瘀斑，以及脑膜刺激征阳性者，临床诊断即可初步成立。确诊有赖于脑脊液检查生化常规检查及病原菌的涂片和培养，免疫学及分子生物学检查亦有利于及早确立诊断。

(二) 鉴别诊断

1. 其他化脓性脑膜炎　应与肺炎球菌、葡萄球菌、流感杆菌、铜绿假单胞菌等所致的化脑鉴别。

2. 流行性乙型脑炎　详见本篇第六章第二十节“流行性乙型脑炎”。

3. 虚性脑膜炎　败血症、伤寒、大叶性肺炎等急性感染患者有严重毒血症时，可出现脑膜刺激征，但脑脊液除压力稍增高外，脑脊液生化常规以及细菌学检查均正常。

4. 中毒型细菌性痢疾　主要见于儿童，发病季节在夏秋季。病初可无腹泻，短期内有高热、惊厥、昏迷、休克、呼吸衰竭等症状，但无瘀点，脑脊液检查正常。确诊依靠肛拭细菌培养。

5. 蛛网膜下腔出血　成人多见，起病突然，以剧烈头痛为主，重者继以昏迷。体温常不升高。脑膜刺激征明显，但皮肤黏膜无瘀点、瘀斑，无明显中毒症状。脑脊液为血性。脑血管造影可发现动脉瘤、血管畸形等改变。

【预后】

在使用磺胺药、青霉素等抗菌药物以来，病死率降至5%～15%，甚至低于5%。以下因素与预后有关：①暴发型患者的病程凶险，预后较差；②年龄2岁以下及高龄者预后差；③在流行高峰时发病者预后差，流行末期较佳；④有反复惊厥、持续昏迷者预后差；⑤治疗较晚或治疗不彻底者预后不良，并且易有并发症及后遗症发生。

【治疗】

中枢神经系统是人体免疫防御功能的薄弱区域，因此，抗菌药物的选用原则是早期选用易透过血脑屏障的杀菌剂、联合用药。应大剂量静脉给药，间断或持续静滴，务使脑脊液中药物浓度保持在超过药物对感染菌的MBC，这是治疗成功的关键。

(一) 普通型流脑的治疗

1. 抗菌治疗

(1) 青霉素：青霉素的脑脊液浓度一般为血浓度的10%～30%，因此必须投予较大剂量才能达到治疗作用，成人剂量为20万～40万U/(kg·d)，儿童为10万～30万U/(kg·d)，分次静脉滴注。注意过大剂量可致青霉素脑病，不能误为病情加重。也可选用氨苄西林，透入脑脊液中的浓度会更高。

(2) 头孢菌素类：第一代头孢菌素因不易透过血脑屏障，故不宜应用。第三代头孢菌素如头孢噻肟和头孢曲松疗效良好。这类药物毒性低，抗菌谱广，且脑脊液内浓度较高。头孢噻肟成人剂量为每日4～6g，儿童剂量为每日150mg/kg，分3～4次静脉快速滴注。头孢曲松成人剂量为每日2～4g，儿童为每日100mg/kg，分1～2次静滴。

(3) 氯霉素：氯霉素的脑脊液一般为血浓度的35%～65%，因此对青霉素过敏者或为耐青霉素菌株所致时可改用氯霉素，成人剂量每日50mg/kg，儿童剂量为每日50～75mg/kg，根据病情分次肌注或静脉滴注，但应密切注意其副作用，尤其对骨髓的抑制，一般作为二线用药。

(4) 磺胺药：由于我国流行的A群菌株对磺胺药大多敏感，成人宜采用复方磺胺甲噁唑针剂或片剂，每次3支或3片，每日2次，儿童按SMZ每日50mg/kg分2次静滴或口服，亦可采用磺胺嘧啶，每日50mg/kg，分4次静注或口服，同时补等量硫酸氢钠及足量水分，有肝、肾功能损害，对磺胺药过敏者均不宜使用。

(5) 其他：脑膜炎球菌对碳青霉烯类美罗培南、环丙沙星以及新喹诺酮类的莫西沙星或加替沙星大多敏感，但通常不选用。

2. 对症治疗　高热时可用酒精擦浴，安乃近滴鼻或小剂量安乃近肌内注射。头痛可酌情用可待因、阿司匹林，或用高渗葡萄糖液静注。惊厥时可用副醛0.2ml/kg肌注，

或用10%水合氯醛灌肠，成人每次10～15ml。镇静剂剂量不宜过大，以免影响病情的观察。

（二）暴发型脑膜炎球菌败血症的治疗

1. 抗菌治疗　以青霉素为主，每日剂量为20万～40万U/kg，成人每日2 000万U，分次静滴。

2. 抗休克治疗

（1）扩充血容量及纠正酸中毒：参见“第十篇第二章第二节”。

（2）血管活性药物的应用：在扩充血容量和纠正酸中毒后，如休克仍未纠正，可应用血管活性药物。凡患者面色苍灰，皮肤呈花斑及眼底动脉痉挛者，应选用血管扩张药物，首选副作用较小的山莨菪碱（654-2），因其有抗交感胺，直接舒张血管的作用；此外，尚有稳定神经细胞膜、解除支气管痉挛、减少支气管分泌等作用，而极少引起中枢兴奋。山莨菪碱的每次剂量为0.3～0.5mg/kg，重症患儿可增至1～2mg/kg，静脉注射，每10～20分钟1次。如无山莨菪碱，也可用东莨菪碱代替（剂量每次0.3～0.6mg），一般经数次注射后，如面色红润、微循环改善、尿量增多、血压回升，即可延长给药时间，减少剂量并逐渐停用。如应用山莨菪碱无效，可改用异丙肾上腺素、间羟胺与多巴胺联合或酚妥拉明与去甲肾上腺素联合。

3. 强心药及肾上腺皮质激素的应用　详见第十篇第二章第二节“感染性休克”。

4. 抗DIC的治疗　若休克经综合治疗后不见好转，出血点即使未见增加，也应考虑有DIC存在，应作有关凝血及纤溶的检查，并开始肝素治疗。若皮肤瘀点不断增多，且有融合成瘀斑的趋势，不论有无休克，均可应用肝素。目前采用低分子量肝素，详见第二十篇第七章第十三节“弥散性血管内凝血”。

（三）暴发型脑膜脑炎的治疗

1. 抗生素的选用同暴发型败血症。

2. 脱水剂的应用　以20%甘露醇为主，每次1～2g/kg。酌情每4～6小时或8小时静脉快速滴注或推注1次，宜至呼吸、血压恢复正常，瞳孔等大及其他颅内高压症状好转为止。脱水时应适当补充液体、钾盐等，以保持轻度脱水状态为宜。甘露醇可与呋塞米40～100mg合用，亦可与50%葡萄糖液交替使用，每次40～60ml。

3. 呼吸衰竭的处理　须加强脱水治疗，给予吸氧、吸痰、头部降温以防治脑水肿、防止脑疝及呼吸衰竭的发生。如已发生，可给予洛贝林（山梗菜碱）、尼可刹米、二甲弗林（回苏灵）、哌甲酯（利他林）等呼吸中枢兴奋剂，大剂量山莨菪碱（每次2～3mg/kg）静注可改善微循环，减轻脑水肿，肾上腺皮质激素也有降低颅内压的作用，疗程不宜超过3日。高热和频繁惊厥者可用亚冬眠疗法。氯丙嗪和异丙嗪各1～2mg/kg，肌注或静注。安静后放冰袋于枕后、颈部、腋下及腹股沟，使体温迅速下降至36℃左右。第一次注射后，隔4～6小时再肌注1次，共3～4次。呼吸停止时应立即作气管插管或气管切开，进行间歇正压呼吸。

【预防】

1. 早期发现患者，就地隔离治疗。

2. 流行期间做好卫生宣传，应尽量避免大型集会及集体活动，不要携带儿童到公共场所，外出应戴口罩。

3. 药物预防　流脑暴发流行时国外主张对密切接触者予以预防性治疗，并且应当尽快进行。用于预防性治疗的药物包括利福平、环丙沙星或头孢曲松等，以迅速杀灭鼻咽部携带的脑膜炎球菌。鉴于国内细菌敏感情况与国外有差异，国内仍采用复方磺胺甲噁唑，成人2次/日，每次2片；或环丙沙星，成人单剂750mg；或利福平成人每次400～600mg，儿童每次10mg/kg，每12小时一次，共服4次。流脑流行时，凡具有：①发热伴头痛；②精神委靡；③急性咽炎；④皮肤、口腔黏膜出血等四项中两项者，可给予足量全程的磺胺药治疗，能有效地降低发病率和防止流行。

4. 菌苗预防　国内外已广泛应用A群和C群荚膜多糖菌苗，保护率高达90%以上。我国已研制成功并推广应用A群多糖菌苗，接种后保护率达90%左右，副作用亦极小，注射后2周左右大多数可测出杀菌抗体，且持续2年以上。剂量为30μg。我国研究认为最佳免疫方案是在预测流行到来之前，对易感人群进行一次普种，要求覆盖率达85%～90%以上，以后对6个月～2岁的婴幼儿每年基础免疫1针，共2针，间隔1年，可以降低低年龄组的发病率，提高人群的免疫反应性，起到延长流行间歇期的作用。

二、其他细菌性脑膜炎

近年来，随着脑膜炎球菌疫苗的接种，流脑的发病率逐年下降，而流脑外的其他细菌性脑膜炎，如肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌、革兰阴性菌等引起的脑膜炎则渐多见。特别是肺炎链球菌性脑膜炎占50%以上。

【各型细菌性脑膜炎的特点】

（一）肺炎链球菌性脑膜炎（pneumococcal meningitis）

肺炎链球菌性脑膜炎呈散发，多见于冬春季，以2岁以下婴儿及老年为多，但成人亦不少见。肺炎链球菌脑膜炎的原发病灶为肺炎者，病菌由血液循环到达脑膜。中耳炎的病菌可通过被炎症破坏的骨板岩鳞缝以及与脑膜血管相通的血管侵入，也可经内耳道、内淋巴管扩展到脑膜。筛窦炎的病菌则可通过神经鞘或血栓性静脉炎而感染脑膜。脑脊液鼻漏患者的鼻部细菌可上行感染脑膜。颅脑外伤者的病菌可直接由创伤处侵入脑膜。有先天性畸形的婴儿，如脑脊膜膨出、脑膜皮样窦道、椎管畸形等，病菌可由此侵入脑膜而致病。

致病菌侵入脑膜后引起脑部毛细血管扩张、充血、通透性增加，产生大量纤维蛋白等炎症渗出物，广泛分布于蛛网

11

膜下腔，在大脑表面，尤其在大脑顶部形成一层帽状纤维蛋白及炎症渗出物，并可迅速造成粘连和包裹性积脓，甚至发生硬膜下积液或积脓。病程较长时可发生脑室系统脑脊液循环梗阻，脑室扩张甚至脑室积水或积脓等，从而继发颅内压增高，引起失语、偏瘫等后遗症。

肺炎链球菌脑膜炎若继发于肺炎球菌肺炎，绝大多数发生于起病后1周以内，少数在10日以上。中耳炎、筛窦炎与脑膜炎的间隔时间亦多在1周左右；脑膜炎与颅脑损伤的相距时间则多在1个月以上。

本病起病急，有高热、头痛、呕吐。约85%发生意识障碍，表现为谵妄、嗜睡、昏睡、昏迷等。脑神经损害约占50%，主要累及动眼神经和面神经，滑车及展神经亦可累及。皮肤瘀点极少见。颅内高压症及脑膜刺激征与其他化脓性脑膜炎相似。多次发作(数次至数十次)的复发性脑膜炎，绝大多数由肺炎链球菌引起，发作间期为数月或数年。反复发作的原因为：①脑脊液鼻漏；②先天性缺陷(如先天性筛板裂、先天性皮样窦道、脑膜或脊髓膜膨出)或后天性颅骨损伤；③脑膜旁感染病灶如慢性乳突炎或鼻窦炎的存在；④儿童脾切除术后；⑤宿主免疫功能缺陷(如先天性免疫球蛋白缺乏症，应用免疫抑制剂等)；⑥脑脊液极度黏稠，易形成粘连及脓性包裹，影响药物的疗效。

婴儿患者较多，通常表现为惊厥、嗜睡、极度烦躁不安、厌食、喷射性呕吐、感觉过敏、突然尖叫、双目发呆，惊厥远较成人为多，可呈角弓反张。体检可发现前囟饱满，但如有脱水则不明显。

由于渗出物中纤维蛋白含量多，易造成粘连，或因确诊较晚及治疗不当而并发硬脑膜下积液或积脓、脑积水、脑脓肿、脑神经损害等。失语、偏瘫、耳聋、共济失调、脑膜炎后癫痫也有所见。

凡继肺炎、中耳炎、鼻窦炎及颅脑外伤后出现高热不退、神志改变、颅内高压及脑膜刺激征者，应考虑肺炎链球菌脑膜炎的可能，及早检查脑脊液以明确诊断。在冬春季发生的脑膜炎，无以上诱因而皮肤无瘀点者，也应考虑本病的可能。本病的病死率高，一般在30%～60%之间，远高于流脑。凡高龄、意识障碍、抽搐频繁者，预后均差。

（二）流感杆菌性脑膜炎 流感杆菌脑膜炎绝大部分(95%)由b型流感嗜血杆菌引起，80%～90%病例发生在3个月～3岁，高峰易感年龄是7～12个月，占70%。5岁以后由于体内抗体增高，很少发病。发病率随着年龄增长而减少，主要因人体体液免疫逐渐增强之故。本病全年均可发生，但以秋冬季节最多，11月～1月份较其他月份发病率高。2/3病例在发病前有上呼吸道感染，1/3患者继发于支气管肺炎。

30%～50%的正常人鼻咽部带有本菌。本病患者常伴有菌血症，细菌通过血液循环达脑膜为最常见的侵入途径。患中耳炎或乳突炎者细菌可直接侵犯脑膜。细菌侵入脑膜后引起蛛网膜及软脑膜普遍发炎，开始时脓性渗出物多在大脑顶部，进而蔓延到脑底及脊髓膜，有时累及脑室内膜而成脑室内膜炎。若软脑膜和脑室周围的脑实质也有细胞浸润、出血、坏死和变性，则形成脑膜脑炎。经脑膜间的桥静脉发生栓塞性静脉炎时，可导致硬膜下积液或积脓。炎症对脑神经有损害时可致失明、耳聋与面瘫。

起病较其他化脓性脑膜炎缓慢，病程初期仍可有呼吸道症状，经数日至1～2周后出现脑膜炎症状。临床表现和其他化脓性脑膜炎基本相同，病儿大多有发热、呕吐、嗜睡、易激惹、颈项强直、惊厥及前囟膨隆等，13%有昏迷或休克。皮肤、黏膜出血点甚为罕见。

并发症有硬膜下积液、脑积水、脑脓肿等，以硬膜下积液较为多见，占30%左右，多发生在1岁以内前囟未闭的婴儿。有下列情况时应考虑硬膜下积液之可能：①经合理治疗4～6日后，脑脊液已好转，热度持续不退或退而复升者；②一般症状好转后又出现原因不明的呕吐、惊厥或其他神经系统症状者；③脑脊液已正常而前囟明显隆起、头围增大及颅骨透照试验阳性者。重症病例可留有后遗症如共济失调、瘫痪、失明、耳聋、智力障碍等。

（三）葡萄球菌性脑膜炎 葡萄球菌脑膜炎是由葡萄球菌引起的化脓性脑膜炎，发病率低于脑膜炎球菌、肺炎球菌和流感杆菌所致的脑膜炎。在各种化脓性脑膜炎中仅占1%～2%。较多见于新生儿，常于产后2周以后发病。糖尿病等患者当免疫力低下时亦易发生。主要由金黄色葡萄球菌引起，偶见为表皮葡萄球菌。脑脓肿穿破引起者，除葡萄球菌外，常有厌氧菌混合感染。各季节均有发病，但以7、8、9月份多见。

葡萄球菌脑膜炎根据其发病原因可以分为两类，一类为血源性的葡萄球菌脑膜炎，主要是由非中枢神经系统的感染如葡萄球菌感染引起败血症及心内膜炎，通过细菌栓子或感染性血栓经血流侵袭脑膜。另一类为外源性的葡萄球菌脑膜炎，主要由颅脑手术，头颅部创伤，或脑膜附近组织葡萄球菌感染直接扩散或脓肿破裂而发病，如硬膜外脓肿、脑脓肿、颅骨骨髓炎、中耳炎、乳突炎以及面部疖痈所致的海绵窦炎等。头颅部创伤及颅脑手术是造成局部葡萄球菌感染重要原因之一，临床不少病例脑膜炎症状出现于创伤后数日，也可长达数月之后。腰椎穿刺或腰椎麻醉时无菌操作不严，偶可引起本病。脑脊液鼻漏除可引起肺炎链球菌脑膜炎外，少数病例也可发生金葡菌脑膜炎。脑室、心房及脑室、腹腔引流术后，有10%～30%发生细菌性脑膜炎，50%的病原为表皮葡萄球菌，金黄色葡萄球菌也占一定比例。

病变以蛛网膜下腔为主，额叶、顶叶和颞叶部位较明显，脑脊液常较混浊，显微镜检查示大量炎症细胞浸润，血管周围亦然。出现脑脓肿的机会较多。

起病后发热伴持久而剧烈的头痛，颈项强直明显。病初常出现荨麻疹样、猩红热样皮疹或小脓疱，可有皮肤黏膜瘀点。脓疱性瘀点或紫癜，其中尤以小脓疱最具特征性，对诊断有助。病程中可出现硬膜下积液、积脓或脑积水，因颅底炎症粘连可致第Ⅱ、Ⅲ、Ⅵ、Ⅶ及Ⅷ脑神经损害。并发脑脓肿者，偶可发生肢体瘫痪。

金黄色葡萄球菌脑膜炎的病死率甚高，可达50%以上，而且近年来社区获得性的耐药金葡菌的感染率有所增加。

（四）革兰阴性杆菌脑膜炎　革兰阴性杆菌脑膜炎是由肠杆菌科的大肠埃希菌、克雷伯杆菌、变形杆菌，不动杆菌属（以鲍曼不动杆菌为主）以及假单胞菌属（以铜绿假单胞菌为主）等细菌引起的化脓性脑膜炎。新生儿以及2岁以内小儿，脑膜炎的致病菌以革兰阴性杆菌为主，占60%～80%，其中以大肠埃希菌为最多见。产前及产时感染者，病菌来自母亲的直肠或产道。病儿大多有胎膜早破、产程延长、难产、早产、体重过轻等病史。一般于产后1～2周内发病。有先天性解剖缺陷的婴儿如颅骨裂、脊柱裂、脑脊膜膨出或皮肤交通性窦道的婴儿，致病菌多直接由缺陷处侵入脑膜。由于前囟未闭、中枢神经系统发育不完善，颅内高压和脑膜刺激征可以不明显或很晚才出现，体温不一定升高。相反，新生儿凡有拒食、精神委靡、嗜睡、惊叫、两眼凝视、惊厥、呼吸困难等表现者，均应考虑本病的可能。新生儿大肠埃希菌败血症可合并脑膜炎，颅脑外伤、手术后发生的脑膜炎，50%由大肠埃希菌或其他革兰阴性杆菌所致。中年人则发生于有基础性疾病患者的晚期，采用免疫抑制剂治疗，留置静脉导管、导尿管等引起败血症，继而发展为脑膜炎。耳源性脑膜炎多发生在慢性胆脂瘤性中耳炎和乳突炎基础上，由变形杆菌、大肠埃希菌和其他肠道革兰阴性杆菌引起。可发生在各年龄组，小儿及年轻者可由化脓性中耳炎、急性乳突炎引起；而年长者多发生于慢性化脓性中耳炎急性发作，特别在胆脂瘤性中耳炎的基础上。致病菌可通过侵蚀的骨壁进入颅内；亦可由血液感染引起岩尖炎，沿内听道进入颅内。X线检查常有乳突骨质破坏。

肺炎克雷伯菌引起化脓性脑膜炎者日见增多，在革兰阴性菌脑膜炎中呈第二位。多见于脑外伤或脑手术后，新生儿也可发生，预后甚差。起病隐匿，常有发热、头痛、颈项强直等脑膜炎症状和体征，可出现颅内高压症状。脑脊液中白细胞及中性粒细胞增多，蛋白定量增高，糖和氯化物定量下降，涂片可发现含荚膜的革兰阴性杆菌，培养阳性可确立诊断。老年患者常合并有败血症存在，病死率高。铜绿假单胞菌（绿脓杆菌）可引起脑膜炎或脑脓肿，常继发于颅脑外伤、头和颈部肿瘤手术以及腰穿术或脑室引流术后，亦可由耳、乳突、鼻窦感染扩散蔓延。铜绿假单胞菌是院内获得性感染的常见致病菌，由于该菌产生多种蛋白酶引起组织破坏和感染播散，常导致致命性的颅内感染。粒细胞缺乏、严重烧伤则为铜绿假单胞菌败血症过程中迁徙至脑部的危险因素。最富有特征性的改变是脓性脑脊液呈绿色，有助于诊断，但确诊有赖于脑脊液细菌学检查。但预后较差，病死率在60%以上。

（五）其他少见细菌引起的脑膜炎　其他少见细菌如单核细胞增多性李斯特菌、厌氧菌等引起的脑膜炎一般发生在特殊的人群中。

1. 单核细胞增多性李斯特菌脑膜炎　多见于婴儿和老年人，也常伴发于免疫缺损的成人患者。临床表现与其他细菌性脑膜炎相似。一般起病急，90%病例的首发症状为发热，大多在39℃以上。有严重的头痛、眩晕、恶心、呕吐，脑膜刺激征明显，且常伴有意识障碍，如木僵、谵妄等，亦可发生抽搐。重症者可在24～48小时内昏迷。少数起病缓慢，病程较长而有反复。如病变累及脑实质则可有脑炎和脑脓肿的表现。个别发生脑干炎而呈复视、发音和吞咽困难、面神经瘫痪和偏瘫等。有基础疾病存在或全身抽搐和昏迷者，病死率高。后遗症有肢体瘫痪、共济失调、失语、眼球运动麻痹、面肌麻痹和括约肌功能紊乱等。患者周围血中白细胞总数和中性粒细胞增多，单核细胞并不增多。脑脊液常规白细胞计数增高至数百或数千，以多核细胞为主，少数为单核细胞增高，蛋白质含量增高，糖降低。脑脊液涂片可发现小的革兰阳性杆菌。血和脑脊液培养阳性可确诊。李斯特菌对青霉素、氨苄西林、庆大霉素最为敏感。治疗时一般联合应用大剂量氨苄西林及庆大霉素，氨苄西林的婴儿剂量为每次100mg/kg，每日3次；成人为每次50mg/kg，每日6次，疗程3周。也可选用氯霉素联合庆大霉素。有免疫缺损者延长疗程至6周，以免复发。李斯特菌对莫西沙星敏感，临床疗效与氨苄西林联用氨基糖苷类相似，作为选用药物。

2. 厌氧菌脑膜炎　原发病灶以慢性中耳炎和（或）乳突炎为最多见，其次为外科手术（或椎板切除术），致病菌常为梭杆菌、脆弱拟杆菌，厌氧球菌和梭状芽胞杆菌亦有所见。头颈部恶性肿瘤继发感染而诱致的厌氧菌脑膜炎以及外伤所引起者其致病菌均以梭状芽胞杆菌为多见，拟杆菌则较少见。厌氧菌败血症可并发脑膜炎，但发生率不高。新生儿厌氧菌败血症和脑膜炎的发生率较高，致病菌常来自母亲产道，或出生时母亲有羊膜炎病史。病理变化除脑膜炎症外，急性坏死性血管炎较为常见，可有血栓形成。临床表现与一般化脓性脑膜炎无异，病情轻重不一。丙酸杆菌所致之脑膜炎可呈卒中样或呈慢性脑膜炎型，脑脊液细胞增加以单核细胞为主。厌氧菌尚可引起硬膜下积脓、硬膜外积脓、脊柱硬膜上脓肿、室管膜炎、中枢神经系统血栓性静脉炎、脑脊液分流术后感染（少数可由毛囊或皮脂腺内较多的痤疮丙酸杆菌引起）等。治疗时首选甲硝唑加青霉素类。剂量均宜大。

3. 巴斯德菌脑膜炎　在临床上十分少见，也有的患者与家养宠物有非创伤性接触后感染，主要是通过呼吸道气溶胶方式传播。巴斯德菌可引起婴幼儿严重脑膜炎。临床

表现为发热、头痛、颈项强直、意识改变等，脑脊液呈典型的细菌性脑膜炎的改变。17%有神经系统的并发症，病死率高达25%，近11年神经系统的并发症和病死率趋向于下降。治疗时青霉素G，氨苄西林最常用，第三代头孢菌素对巴斯德菌有很强的抗菌活性。

4. 乙型链球菌脑膜炎　主要为乙型溶血性链球菌A族（见本章第十六节“链球菌感染”）。多见于新生儿和婴幼儿。临床表现与其他化脓性脑膜炎相似。

【实验室检查】

化脓性脑膜炎的周围血象白细胞总数明显增高，中性粒细胞亦明显升高。脑脊液压力明显增高，呈脓性，有时含块状物，细胞数明显增加，以中性粒细胞为主；蛋白含量增加，蛋白往往$>0.45g/L$，糖及氯化物减少，糖往往$<2.2mmol/L$，脑脊液和外周血糖的比率<0.4。特别是链球菌引起的化脓性脑膜炎更为典型，周围血象白细胞总数明显增高，$>10\times10^9/L$者占94%，其中半数$>20\times10^9/L$，中性粒细胞大多在95%以上。脑脊液压力明显增高，呈脓性，有时含块状物，细胞数明显增加，$>2\times10^5/L$，以中性粒细胞为主；蛋白含量增加，多$>2.20g/L$，糖及氯化物减少，脑脊液和外周血糖的比率<0.23。晚期病例有蛋白、细胞分离现象，乃椎管阻塞所致，此时宜作小脑延髓池穿刺，引流的脑脊液中可见大量脓细胞。 晚期病例有蛋白、细胞分离现象，乃椎管阻塞所致，此时宜作小脑延髓池穿刺，引流的脑脊液中可见大量脓细胞。

微生物学、免疫学和分子生物学方面的技术进展使得微生物学诊断涵盖的范围和水平都得到了大幅提高。与其他器官系统一样，可以通过如下一些微生物学诊断技术对脑脊液进行检查，来鉴别中枢神经系统感染：①直接显微镜检查与细菌培养，脑脊液涂片和培养阳性是诊断的主要依据。肺炎链球菌脑膜炎患者的脑脊液涂片检查，个别实验室的阳性率可达81%～93%，流感嗜血杆菌脑膜炎患者的涂片阳性率高者也可达80%。但两者多为从未用药者。细菌性脑膜炎脑脊液培养的阳性率高于流脑，血培养也可能检出病原菌。化脓性脑膜炎患者，如发现身体其他部位有局限性化脓灶，脑脊液涂片又找到多量簇状排列的革兰阳性球菌，则葡萄球菌脑膜炎的诊断可基本成立。其他细菌性脑膜炎一般需要培养阳性后才能鉴别。②微生物特异性的免疫检测，在诊断中枢神经系统感染中的作用有限。而对流免疫电泳、酶联免疫吸附试验等检测脑脊液中的细菌特异性抗原虽可协助诊断，但近年进展不大。由于血脑屏障的保护效应，存在外周感染时，脑脊液中的抗体滴度应该在外周血抗体滴度的5%以下。脑脊液中的抗体滴度高于血清抗体滴度的5%则提示有鞘内抗体合成。③微生物特异性的大分子检测，特别是核酸检测。PCR方法通过对细菌特异性的片段进行扩增来进行检测，可应用于脑脊液培养阴性的患者。检测中枢神经系统感染病原体的样品主要来源于脑脊液（CSF）。从CSF中抽提核酸用于体外扩增和鉴定。中枢神经系统内的微生物含量往往较低，因此需要能够提高检测灵敏性且保持特异性的技术。

【治疗】

中枢神经系统感染治疗及时与否与预后关系密切，及时使用敏感的抗生素可大大降低病死率。研究显示入院后延迟3小时使用抗生素则3个月内的病死率显著升高。抗菌治疗效果还取决于致病菌对药物敏感度及药物在脑脊液中所能达到的浓度。确定病原菌——由于不同的病原菌需用不同的抗菌药物，才能达到最好的疗效，入院后在开始应用抗菌药物前，应对患者的脑脊液血液，皮肤瘀点作必要的细菌学检查，在病原未明前，应确定初步诊断，并选用广谱抗菌药物进行经验性治疗。对病原菌作药敏试验——原则上应用杀菌剂而非抑制性抗菌药物。选用通过血屏障较好的抗菌药物。脑脊液中抗菌药物应达到有效的浓度。首先要经静脉给予抗菌药物、使其血浓度短期内明显升高，以使脑脊液中相应也获得较高的抗菌药物浓度（不宜肌注，更不宜口服）。在条件许可情况下尽量选择脑脊液浓度高的敏感抗菌药物。

（一）经验治疗　社区获得的化脓性脑膜炎原则上考虑最为常见的病原菌，如肺炎链球菌性脑膜炎。经验性抗菌药物可以选用脑脊液浓度较高的第三代头孢菌素，如头孢曲松或者头孢噻肟。是否将万古霉素作为经验性一线治疗用药仍有些争议，建议常规经验性治疗3～5天脑脊液生化和常规未见改变，临床症状亦未获缓解者，可考虑选用万古霉素。替考拉宁由于血脑屏障通透性差，一般不作为革兰阳性菌颅内感染的一线药物。

对于新生儿、老年患者或者免疫力低下患者（尤其是接受激素等免疫抑制剂治疗的风湿病患者）需考虑单核细胞李斯特菌的感染，应予以使用大剂量的氨苄西林。若对青霉素过敏，也可予以美罗培南或复方磺胺甲噁唑。

（二）给药途径与疗程　一般采取静脉给药，鞘内给药应尽量避免，给药不当常可由于药物过量而导致惊厥、昏迷等不良后果。流感杆菌脑膜炎的疗程不少于10日（热退后至少继续7日）；肺炎球菌脑膜炎在热退至正常后继续用药10～14日；革兰阴性杆菌脑膜炎由于复发率高，疗程至少4周；继发于心内膜炎的链球菌脑膜炎则需4～6周。脑脊液中细胞数及各项生化指标需恢复正常，CSF细菌涂片及培养均需转阴。

（三）针对性抗菌治疗的药物选择　在积极抗菌的前提下，地塞米松使用可以明显降低致死率及出现中枢神经系统后遗症的几率，已被推荐作为抗肺炎链球菌肺炎的辅助治疗药物。治疗期间应予适当支持治疗，颅内压明显增高者给脱水剂。明确病原菌和获得药敏结果后可以予以针对性抗菌治疗（表11-10-3）。

表 11-10-3　各型细菌性脑膜炎针对性抗菌治疗

病原体	伴随状况	首选治疗	备选治疗	备注
肺炎链球菌	青霉素敏感	青霉素 G，氨苄西林	头孢曲松，头孢噻肟，氯霉素	疗程 14 天
	青霉素中度敏感	头孢曲松，头孢噻肟	头孢吡肟，美罗培南	
	青霉素耐药	万古霉素＋头孢曲松或头孢噻肟	莫西沙星	
流感嗜血杆菌	氨苄西林敏感	氨苄西林	头孢曲松，头孢噻肟，头孢吡肟，氟喹诺酮类，氯霉素	疗程 7 天
	氨苄西林耐药	头孢曲松，头孢噻肟	头孢吡肟，氟喹诺酮类，氯霉素	疗程 7 天
单核细胞李斯特菌		氨苄西林±庆大霉素	美罗培南，磺胺多辛	疗程 21 天
肠杆菌科细菌		头孢曲松，头孢噻肟	氨曲南，莫西沙星，氨苄西林，磺胺多辛，美罗培南	疗程超过 21 天
铜绿假单胞菌		头孢吡肟±氨基糖苷类，头孢他啶±氨基糖苷类	氨曲南±氨基糖苷类，环丙沙星±氨基糖苷类	
金黄色葡萄球菌	甲氧西林敏感	苯唑西林或氯唑西林	美罗培南，万古霉素	术后感染多见
	甲氧西林耐药	万古霉素±利福平	利奈唑胺，磺胺多辛	
表皮葡萄球菌		万古霉素±利福平	利奈唑胺	
肠球菌	氨苄西林敏感	氨苄西林±庆大霉素		
	氨苄西林耐药	万古霉素±庆大霉素		
	氨苄西林/万古霉素耐药	利奈唑胺		

1. 肺炎链球菌脑膜炎　对于青霉素敏感肺炎链球菌(PSSP)，青霉素可作为首选药物，剂量宜大，成人每日 2000 万 U，小儿为 20 万～40 万 U/kg，分次静滴。待症状好转、脑脊液接近正常后，成人量可改为 800 万 U/d，持续用药至体温和脑脊液正常为止，疗程不应少于 2 周。对青霉素低敏者(PISP)应选用第三代头孢菌素，头孢曲松 2～4g/d，头孢噻肟 4～6g/d 静滴，青霉素耐药株(PRSP)所致者应选用万古霉素、去甲万古霉素或联合利福平。新氟喹诺酮类药物如莫西沙星和加替沙星对 PRSP 有良好的抗菌作用，成人亦可选用。

2. 流感杆菌脑膜炎　目前推荐的抗生素有：氨苄西林，每日 150～200mg/kg，分次肌注或静滴。疗程不应少于 10～14 日。停药指征为：体温正常 5 日，脑脊液细胞数＜30×10^6/L，糖＞2.22mmol/L，蛋白＜600mg/L。近年对氨苄西林耐药的 b 型流感杆菌屡有报告，单独应用氨苄西林治疗本病时，应密切观察病情，如用药后临床症状及脑脊液检查无明显改善，应及时改用第三代头孢菌素头孢噻肟或头孢曲松，碳青霉烯类的美罗培南以及新喹诺酮类的莫西沙星或加替沙星亦为可选药物。

3. 葡萄球菌脑膜炎　抗菌治疗需针对病原菌用药，并考虑药物在脑脊液中的浓度：①产青霉素酶金黄色葡萄球菌：可采用耐酶青霉素(苯唑西林、氯唑西林等)，但在脑脊液中浓度低，可辅以庆大霉素鞘内给药。严重病例或对青霉素过敏者可选用万古霉素与去甲万古霉素，或联合利福平、磷霉素等抗菌药物。②MRSA：首选万古霉素、或去甲万古霉素联合利福平。前两者在脑脊液中的浓度个体差异较大，在 6%～12%之间，万古霉素剂量每天 30mg/kg，分 2～3次静脉滴注，成人一般为 2g/d，去甲万古霉素为 1.6g/d，有条件者应进行药物浓度监测，安全浓度范围为 20mg/L 以下。新近在临床应用的利奈唑胺(linezolid)其抗革兰阳性菌作用强，脑脊液浓度可达血清浓度的 70%，毒性低，有条件者可选用。③凝固酶阴性葡萄球菌感染的药物选择：表皮葡萄球菌对很多抗菌药物具耐药性，首选万古霉素或去甲万古霉素，葡萄球菌性脑膜炎较易复发，故疗程宜较长，体温正常后继续用药 2 周，或脑脊液正常后继续用药 1 周，疗程常在 3 周以上。

4. 革兰阴性杆菌脑膜炎　氨苄西林、头孢他啶、头孢噻肟、头孢曲松、氨曲南、哌拉西林等均较易透过血脑屏障，且抗菌作用较强。静脉滴注环丙沙星、氧氟沙星等喹诺酮类药物对青霉素、头孢菌素或氨基苷类耐药的菌株感染具

有良好的疗效，必要时可选用。氨基糖苷类中除阿米卡星外，其余在脑脊液中的浓度很低，必要时采用鞘内或脑室内注射，或放置脑脊液贮存器，以利于注射药物，但副作用常见。肺炎克雷伯菌多数对氨苄（羧苄）西林耐药，宜用头孢菌素类合并氨基糖苷类治疗。疗程需6周以上。肺炎克雷伯菌脑膜炎常伴有脑室炎，可选用庆大霉素脑室内给药，成人一次给药5～10mg后24小时内大部分时间脑脊液药物浓度能达到有效抗菌浓度4～6mg/L，儿童剂量每次1～2mg。阴沟肠杆菌可引起脑膜炎、脑室炎、脑脓肿等。由于阴沟肠杆菌对阿莫西林/克拉维酸、头孢呋辛的敏感率较低，应根据药敏试验选药，可选用碳青霉烯类抗生素如美罗培南，β内酰胺类/β内酰胺酶抑制剂复方制剂如哌拉西林/三唑巴坦，喹诺酮类抗菌药及第四代头孢菌素如头孢吡肟等。铜绿假单胞菌所致的脑膜炎应选用哌拉西林等广谱青霉素，三代、四代头孢，美罗培南等碳青霉烯类，或联合氨基苷类抗生素。

5. 单核细胞增多性李斯特菌等少见菌引起的化脓性脑膜炎　李斯特菌对青霉素、氨苄西林、庆大霉素最为敏感。治疗时一般联合应用大剂量氨苄西林及庆大霉素，氨苄西林的婴儿剂量每次为100mg/kg，每日3次；成人每次为50mg/kg，每日6次，疗程3周。也可选用氯霉素联合庆大霉素。有免疫缺损者延长疗程至6周，以免复发。李斯特菌对莫西沙星敏感，临床疗效与氨苄西林联用氨基糖苷类相似，作为选用药物。厌氧菌脑膜炎治疗时首选甲硝唑加青霉素类。剂量均宜大。巴斯德菌脑膜炎在临床上十分少见，治疗时青霉素G，氨苄西林最常用，第三代头孢菌素对巴斯德菌有很强的抗菌活性。乙型溶血性链球菌A族（见本章第十六节“链球菌感染”）引起的脑膜炎以青霉素为首选，剂量为每日1000万～1500万U，儿童每日20万～30万U/kg，分次静脉注射或静脉滴注，可同时服丙磺舒。

11

【预防】

目前国内外已有多种菌苗上市，如23价肺炎球菌多糖疫苗，其中包括了>90%的致病肺炎球菌血清型的荚膜多糖，用于脾切除或免疫抑制的患者，但对2岁以下小儿的保护作用差，亦不能减少肺炎球菌中耳炎的发病率。新近研制的7价结合型肺炎球菌菌苗，包括7种最常见的耐青霉素肺炎球菌血清型，经试用对儿童有良好保护作用，不良反应少。用b型流感杆菌菌苗作预防注射，可产生荚膜多糖抗体，对易感婴幼儿有保护作用，当前许多国家已经将此疫苗纳入国家计划免疫。

参考文献

1. 李军宏，宁夏，李艺星等. 中国2006年流行性脑脊髓膜炎监测结果分析. 中国计划免疫，2007，13(6)：536-540.

2. 王萌，李艺星，李军宏等. 2009—2010年中国流行性脑脊髓膜炎疫情流行病学特征分析. 疾病监测，2012，27(6)：435.

3. Abucejo-Ladesma E, Simoes EA, Lupisan SP, et al. Serious community-acquired paediatric infections in rural Asia (Bohol Island, Philippines): bacterial meningitis in children less than 5 years of age. Scand J Infect Dis, 2007, 39(11-12): 983-989.

4. Sipahi OR, Turhan T, Pullukcu H, et al. Moxifloxacin versus ampicillin + gentamicin in the therapy of experimental Listeria monocytogenes meningitis. J Antimicrob Chemother, 2008, 61(3): 670-673.

5. Prasad K, Kumar A, Gupta PK, et al. Third generation cephalosporins versus conventional antibiotics for treating acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev, 2007, (4): CD001832.

6. Somand D, Meurer W. Central Nervous System Infections. Emerg Med Clin N Am, 2009, 27(1): 89-100.

7. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. Vaccine, 2012, 30(2): B3-9.

第十节　鼠　　疫

潘孝彰　沈银忠

鼠疫(plague)是鼠疫杆菌经鼠蚤传播的烈性传染病，系广泛流行于野生啮齿动物间的一种自然疫源性疾病。临床表现为发热、严重毒血症症状、淋巴结肿大、肺炎、出血倾向等。

鼠疫自然疫源地分布在亚洲、非洲、美洲的60多个国家和地区。鼠疫在世界历史上曾有多次大流行，造成大量人员死亡。20世纪70年代出现过发病高峰，1974年全世界共发生2756例，其中越南就占1552例。90年代以来，患者平均分布在亚洲、非洲及美洲，1994年东西半球同时发生严重流行，其中以印度苏拉特邦的疫情最为严重，共发生693例，近年世界每年报告的病例在2000例以上。鼠疫是我国传染病防治法规定的甲类传染病，我国有12类鼠疫自然疫源地，分布于19个省区，不断有动物鼠疫流行，近十年人间鼠疫病例数逐年增多，鼠疫防治形势严峻。

【病原】

鼠疫杆菌属肠杆菌科耶尔森菌属，为多形性，革兰阴性兼性需氧菌，有荚膜，无鞭毛，无芽胞，最适生长温度为28～30℃，最适pH为6.9～7.1，对高温和常用化学消毒剂敏感，普通培养基上生长缓慢，需培养72小时以上。我国鼠疫杆菌共17型，均以地方命名，如祁连山型、北天山东段型等。

目前，世界报道鼠疫杆菌有19种抗原，其中F1、V/W等最重要。F1为荚膜抗原，属糖蛋白，特异性高，相应抗体有保护作用。V及W两种蛋白常同时存在，二者与侵袭力有关。

现已知鼠疫杆菌的毒力决定因子有6个，即F1、VW、Pgm、PsⅡ、Pur和Ca，主要的为前4个，F1（即F1抗原）和

VW均有抗吞噬作用。鼠疫杆菌在含刚果红培养基上能产生暗棕色菌落，称之为 Pgm^- 菌落，若白色菌落则为 Pgm^-，前者对动物感染性强。PsⅡ是感染因子之一。此外，内毒素、扩散因子、毛细管渗透因子及核糖核酸酶等均与致病力有关。

【流行病学】

（一）传染源　主要为鼠类和其他野生啮齿动物，其中以黄鼠属、旱獭属等尤为重要，借鼠蚤传播。鼠疫患者也可作为传染源。

（二）传播途径　人鼠疫流行前每先有鼠间鼠疫流行，一般先由野鼠传家鼠。家鼠死亡后鼠蚤另觅宿主。鼠蚤吮吸病鼠血液后，病原菌在蚤前胃大量繁殖形成菌栓并发生壅塞，受染蚤再附人体吸血时，血液进入胃后因胃内堵塞而反吐出来，胃内病菌乃经破损皮肤侵入人体。此外，含病菌的蚤粪可散播于皮肤上，蚤粪中的病菌偶可从皮肤创口进入而使人受染，此种"鼠-蚤-人"是人鼠疫（腺型）的主要传播方式。

腺鼠疫可并发败血症而导致肺鼠疫，患者痰中的鼠疫杆菌可借飞沫或气溶胶以"人-人"的方式传播，造成人鼠疫的大流行。此外，直接接触患者的痰、脓液，病兽的皮、血、肉，吸入染菌尘土、以口嚼蚤、进食未煮熟的野生啮齿动物等，也有感染患病的机会。鼠疫实验室工作人员由于防护不严、操作不当和实验室事故，可通过吸入、锐器刺伤等途径感染鼠疫。

（三）易感者　人群对鼠疫普遍易感，预防接种使易感性降低，患病后有持久免疫力。流行季节与鼠类活动（黄鼠与旱獭能带菌冬眠）和鼠蚤繁殖有关，南方多始于春而终于夏，北方则多起于夏秋而延及冬季。肺鼠疫以冬季为多。

【发病机制】

当人类被携带鼠疫菌的跳蚤叮咬后，通常叮咬的局部无明显反应，鼠疫菌经皮肤进入人体后，首先沿淋巴管到达局部淋巴结，在其中繁殖，引起出血性坏死性淋巴结炎，感染的腺体极度肿胀，充血坏死，即为"腺鼠疫"，周围组织亦水肿、出血。鼠疫菌可冲破局部的淋巴屏障，继续沿着淋巴系统扩散，侵犯其他淋巴结。鼠疫菌及内毒素，也可经淋巴循环系统进入血液循环，引起败血症，出现严重中毒症状，包括严重的皮肤黏膜出血（故鼠疫曾被称为"黑死病"），然后侵入肺组织引起继发性肺鼠疫。当人类吸入一定数量的鼠疫菌后，可引发原发性肺鼠疫，病理可见大叶实变及出血性坏死、脓肿，偶见细菌栓子所致的散在坏死结节，气管、支气管黏膜高度充血，管腔内充塞大量含菌的泡沫状血性、浆液性渗出液，其中含菌。

【临床表现】

潜伏期2～3日，预防接种后可延至9～12日，腺型和皮肤型鼠疫的潜伏期较长，约为2～8天；原发性肺鼠疫和败血症型鼠疫的潜伏期较短，约为1～3天。鼠疫的全身症状主要表现为发病急剧，高热、寒战、体温突然上升至39～41℃，呈稽留热。剧烈头痛，有时出现中枢性呕吐、呼吸促迫，心动过速，血压下降。重症患者早期即可出现血压下降、意识不清、谵语等。临床上大多表现为腺型、肺型及两者继发的败血症型。各型鼠疫的病程一般为1周左右。

（一）腺鼠疫　最为常见，多发生于流行初期，淋巴结在病程第1日即有增大，伴红、肿、痛，于第2～4日达高峰。腹股沟淋巴结最常累及，依次为腋下、颈部和颌下，一般为一侧，偶为双侧、多处同时出现。肿大的淋巴结可化脓溃破或逐渐消散，溃破后伤口愈合较慢。多数未及时治疗的患者，在淋巴结肿大后病情加剧，而于3～5日内因严重毒血症、休克、继发败血症或肺炎而死亡。如能渡过1周，则恢复机会增多。

（二）肺鼠疫　多见于流行期的高峰，患者毒血症显著，在24～36小时内出现咳嗽、呼吸短促、发绀等，继而发生明显的胸痛，痰量最初少，后转稀而多，色鲜红而含泡沫，有大量病菌。继而呼吸困难和发绀加剧，而肺部仅听到散在啰音或胸膜摩擦音，故症状与体征很不相称。患者可因休克、呼吸衰竭、心力衰竭等而于2～3日内死亡。

（三）败血症型鼠疫　可原发或继发，原发者的病情险恶，乃人体抵抗力弱而病原菌毒力强、菌量多等所致。全身毒血症症状、中枢神经系统症状和出血现象均极严重，体温过高或不升。患者谵妄或昏迷，并出现休克或心力衰竭，处理不及时则于数小时至2～3日内死亡。

（四）其他少见类型　轻型仅表现为不规则低热，全身症状轻微，局部淋巴结轻度肿大、压痛，无出血现象；轻型多见于流行初、末期或预防接种者。此外还有皮肤鼠疫、眼鼠疫、扁桃体鼠疫、肠鼠疫、脑膜型鼠疫等。

【辅助检查】

白细胞总数及中性粒细胞数增多，可出现红细胞、血红蛋白和血小板减少。可有蛋白尿及血尿，大便潜血可阳性，肠鼠疫的大便呈血样或黏液血样。肺鼠疫和败血症型鼠疫患者在短期即可出现弥散性血管内凝血，表现为纤维蛋白原减少，凝血酶原时间和部分凝血激酶时间明显延长，D-二聚体和纤维蛋白原降解产物明显增加。脑膜炎型鼠疫可表现为脑脊液压力升高，外观混浊，白细胞常大于4000/mm^3，中性粒细胞为主，蛋白明显增加，葡萄糖和氯化物明显下降，脑脊液鲎（limalus）试验阳性。

肺鼠疫患者的X线片可因病程不同而呈现不同表现。早期可见肺内单一或多发的高密度阴影，分布在多个叶段；随着病情进展，可迅速发展为双肺大片实变，甚至"白肺"。

病原学检查：取血（包括死者心血）、脓、痰、脑脊液、淋巴结穿刺液、死者及动物的脏器（包括骨髓）等鼠疫杆菌分离培养及鼠疫菌分离培养及噬菌体裂解试验。也可用聚合

酶链式反应(PCR)方法检测鼠疫特异性基因(cafl 及 pla 基因)。病原检测应注意生物防护和安全。

血清学检查:包括检测 F1 抗原和抗体。F1 抗原检测方法有:鼠疫反相间接血凝试验(RHIA)、酶联免疫吸附试验(ELISA)、胶体金纸上色谱方法,检测抗原常有助于早期诊断。F1 抗体检测方法有:鼠疫间接血凝试验(HIA)、ELISA、胶体金纸上色谱方法。

【诊断与鉴别诊断】

依据流行病学资料、临床表现以及实验室检查来进行诊断,根据临床表现来分型,根据诊断的肯定程度分为疑似病例和确诊病例。轻型病例需与急性淋巴结炎、恙虫病、钩端螺旋体病、兔热病等区别,均有赖于病原学检查。

【预后】

以往腺鼠疫的病死率自 20%～70%不等,自应用抗菌药物后,病死率已降至 5%左右。肺型、败血症型及脑膜型鼠疫病死率高。

【治疗】

(一) 隔离患者 患者应予以单间隔离,条件不允许的,可对同类型鼠疫病例进行同室隔离。病区内应做到无鼠、无蚤,患者须经仔细灭蚤、淋浴后方可收入。隔离到症状消失,每 3 日进行 1 次血液或局部分泌物培养,3 次阴性方可出院;肺鼠疫者体温恢复正常,一般症状消失,血、痰及咽部分泌物连续 3 次以上鼠疫菌检验阴性(每隔 3 天做鼠疫菌检验 1 次)可出院。

(二) 一般治疗和对症治疗 急性期应绝对卧床,给流质或半流质饮食及足量水分,并按需要静脉内补液。烦躁不安、局部淋巴结疼痛者,给予镇静、止痛药。呼吸困难者给氧,出现休克、DIC、心力衰竭者应作相应处理。对严重毒血症患者可短期应用肾上腺皮质激素,如 100～300mg 氢化可的松静滴,但必须与有效抗菌药物同用。

(三) 局部处理 腺鼠疫肿大的淋巴结切忌挤压,皮肤病灶可予 0.5%～1%的链霉素软膏涂抹,必要时可在肿大淋巴结周围注射链霉素并施以湿敷,病灶化脓软化后可切开引流,宜在应用足量抗菌药物 24 小时以上方可进行。眼鼠疫可用四环素、氯霉素眼药水滴眼。皮肤鼠疫按一般外科疗法处置皮肤溃疡,必要时局部滴注链霉素或敷磺胺软膏。

(四) 抗菌治疗 鼠疫的治疗仍以链霉素(SM)为首选,并强调早期、足量、总量控制的用药策略。用量根据病型不同、疫源地不同而异,肺鼠疫和败血症型鼠疫用药量大,腺鼠疫及其他各型鼠疫用药量较小。在应用 SM 治疗时,为了达到更好的预后,常联合喹诺酮、多西环素、β 内酰胺类或磺胺等药物。不能使用 SM 者可考虑选用庆大霉素、氯霉素、四环素、多西环素、环丙沙星等。氨基糖苷类药物偶可导致赫氏样反应(Herxheimer type reaction)。近年来,耐药鼠疫杆菌已有报道,但极为罕见。

腺鼠疫:SM 成人首次 1g,以后 0.5～0.75g,每 4 小时一次或每 6 小时一次肌注(2～4g/d)。病情好转逐渐减量。患者全身症状和局部症状消失,按常规用量继续用药 3～5 天。疗程一般为 10～20 天,SM 总量一般不超过 60g。

肺鼠疫和鼠疫败血症:SM 成人首次 2g,以后 1g,每 4 小时一次或每 6 小时一次肌注(4～6g/d)。病情明显好转后逐渐减量。疗程一般为 10～20 天,SM 总量一般不超过 90g。减量时要特别注意不要大幅度减量,防止病情反复。儿童参考剂量为 30mg/(kg・d),每 12 小时一次,并根据具体病情确定给药剂量。

其他型鼠疫可参考腺鼠疫治疗方法。有脑膜炎症状的患者,在特效治疗的同时,辅以氯霉素治疗,成人 50mg/(kg・d),儿童(>1 岁)50mg/(kg・d),每 6 小时一次,静脉滴注,疗程 10 天,但应当注意氯霉素的骨髓毒性等不良反应。

【预防】

目前尚无有效疫苗,目前世界范围致力于研究成分疫苗,首先受到重视的是 F1 抗原及 V 抗原。对鼠疫患者的直接接触者、被疫区跳蚤叮咬的人、接触了染疫动物分泌物及血液者,以及鼠疫实验室工作人员操作鼠疫菌时发生意外事故的,均应当进行鼠疫预防性治疗。可选用四环素、多西环素、磺胺、环丙沙星等。必要时可肌内注射 SM 进行预防性治疗,疗程均为 7 天。有呼吸道症状或发热者,应接受医疗观察。

森林啮齿动物的鼠疫可传播至城市鼠类,构成长期威胁。预防取决于控制城市老鼠数量、处理其排泄物,监测野生动物及其捕食者也很重要。避免接触病兽及其尸体,并使用蚤类驱避剂。在流行地区,减少居住环境里啮齿动物的栖息地是重要的。在用药物毒杀家庭周围的啮齿动物之前,应先控制昆虫,以防动物身上的蚤类转而来叮咬人或家畜。

参考文献

1. 中华人民共和国卫生部. 卫生部办公厅关于印发《鼠疫诊疗方案(试行)》的通知. 中国农村医学杂志,2011,9(3):9-16.

2. 王鼎盛,梁效成,刘广宇等. 甘肃省人间鼠疫疫情首发病例流行病学特征分析. 疾病预防控制通报,2011,39(1):41-43,51.

3. 王党国,何军伟,申凌梅等. 鼠疫的防控. 畜牧与饲料科学,2010,31(11-12):172,174.

4. Prevention of plague: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep,1996,45(RR-14):1-15.

5. Welch TJ,Fricke WF,McDermott PF,et al. Multiple antimicrobial resistance in plague:an emerging public health risk. PLoS One,2007,2(3):e309.

6. Chanteau S,Rahalison L,Ralafiarisoa L. Development and testing of a rapid diagnostic test for bubonic and pneumonic

plague. Lancet, 2003, 361(9353): 191-192.

第十一节 布鲁菌病

潘孝彰 卢洪洲

布鲁菌病(brucellosis)，简称布氏杆菌病或布病，也称波状热，是布鲁菌引起的急性或慢性人畜共患的传染病，属自然疫源性疾病，临床上主要表现为病情轻重不一的发热、多汗、关节痛等。该病列为我国乙类传染病，二类动物疫病，世界动物卫生组织(OIE)将其列为B类动物疫病。

【病原】

布鲁菌属是由6个种，19个生物种组成。羊种布鲁菌(马尔他种，*B. melitensis*)有1、2、3型。牛种布鲁菌(*B. abortus*)有1、2、3、4、5、6、7、9型，猪种布鲁菌(*B. suis*)有1、2、3、4、5型，犬种布鲁菌(*B. canis*)，绵羊附睾种布鲁菌(*B. ovis*)和沙林鼠种布鲁菌(*B. neotomae*)各有一个生物型。各种的毒力、生物学性状、人畜感染后的临床表现等都有较大差别。绵羊附睾种布鲁菌只感染羊，而沙林鼠种布鲁菌对人、畜皆不感染。其他各种可同时感染人、畜。我国布鲁菌病流行严重期间，羊种占60%～70%，牛种20%～25%，猪种不足10%。80年代过后，流行趋缓，羊种仅占30%，牛种40%以上，猪种为20%。90年代流行又趋严重时，羊种又上升至70%以上。

布鲁菌是不活动、微小的多形球状杆菌，革兰染色阴性，无芽胞形成。该菌对光、热、常用化学消毒剂等均很敏感：日光照射10～20分钟、湿热60℃10～20分钟、3%含氯石灰(漂白粉)澄清液等数分钟即可将其杀灭。布鲁菌在外界环境的生活力较强，在干燥土壤、皮毛和乳类制品中可生存数周至数月，在水中可生存5日至4个月。

【流行病学】

有近170个国家和地区的人畜中存在布鲁菌病，各大洲无一幸免。但疫情分布极为不均，目前已有14个国家宣布消灭了布鲁菌病。除日本外，其余13个国家全属欧洲。地中海流域的国家、美洲中部和南部、东欧、亚洲、非洲，加勒比海和中东地区均为布鲁菌病的高发区。我国自1993年以来波及全国28个省份，有近10个省区布鲁菌病疫情出现了明显回升。全国发病人数逐年持续快速上升，从2007年的19 721例增至2011年的38 151例。

当前布鲁菌病的流行与20世纪50年代和60年代相比，疫区从牧区向半农半牧区、农区及城市蔓延。流行的形式以多发的、分散的点状流行代替了大规模的暴发流行形式；受侵的人群，除职业人群外，老年、青少年乃至儿童的发病有增多的趋向等。

(一)传染源 国内主要的传染源为羊，其次为牛和猪。其他动物如鹿、麋鹿和狗也可成为传染源。这些病畜早期往往导致流产或死胎，其阴道分泌物特别具传染性，其皮毛、各脏器、胎盘、羊水、胎畜、乳汁、尿液也常染菌。病畜乳汁中带菌较多，排菌可达数月至数年之久。

(二)传播途径 可经消化道、经体表直接接触和经呼吸道传播。人与人的水平传播病例罕见。

1. **经消化道传播** 非职业人群通过与羊玩耍、食入染菌的生乳、乳制品和半生的病畜肉类，病菌可自消化道进入体内。

2. **经体表直接接触传播** 在国内除以牧民接羔为主要传染途径外，兽医为病畜接生也极易感染。此外，剥牛羊皮、剪打羊毛、挤乳、切病畜肉、屠宰病畜时病菌从破损皮肤进入人体均可受染。实验室工作人员常可由皮肤、黏膜感染细菌。以上均属职业人群感染。

3. **经呼吸道传播** 布鲁菌可以气溶胶的形式长期悬浮在空气中，混杂羊毛的尘土中可含本菌，可经呼吸道黏膜、眼结膜发生感染。

新疆兽医及牧畜养殖人员1990—1998年的感染率分别为22.9%和18.2%。非职业人群的感染率已由80年代的0.5%～4.5%升至90年代的2.3%～4.7%。国内已有多起家犬带菌引起犬主家庭成员发病。2010年12月东北农业大学在教学过程中因使用未经检疫、染有布鲁菌病的羊做活体动物实验，导致1名教师和27名学生感染布鲁菌病的职业暴露事故。

(三)易感人群 人群对布鲁菌普遍易感，青壮年男性由于职业关系，其发病率高于女性。国内以牧区牧民的感染率最高，多发生于春末夏初或夏秋之间，乃与羊的产羔季节有关。患病后有一定的免疫力，但再感染者并不少见。

【发病机制与病理】

布鲁菌自皮肤或黏膜进入人体后，中性多核粒细胞首先聚集，被吞噬的牛型细菌部分被杀死，但羊型菌不易被杀。存活的布鲁菌随淋巴液到达局部淋巴结。根据人体的抗病能力和侵入菌的数量及毒力，病菌或在局部被消灭，或在淋巴结中生长繁殖并形成感染灶。布鲁菌仅产生内毒素，对实验动物具一定毒性。当病菌增殖达到相当数量后，即冲破淋巴结屏障而侵入血液循环，人体出现菌血症、毒血症等急性症状。进入血液循环的病菌易在肝、脾、骨髓、淋巴结等单核-吞噬细胞系统中形成新的感染灶，后者中的病菌又可多次进入血液循环而导致症状加重，使发热呈波状型，故本病又称波状热。

布鲁菌主要寄生在吞噬细胞内，与其他细胞内寄生菌所引起的慢性传染病一样，其发病机制以迟发型变态反应为主。

布鲁菌病的发生发展甚为复杂，一则与菌血症、毒血症、变态反应有关，二则该菌侵犯多个器官，三则由于抗菌药物与抗体不易进入细胞，所以临床表现复杂、难治。急性期时，细菌及毒素起主要作用，而慢性期则变态反应起重要作用。

单核-吞噬细胞系统弥漫增生，在急性期辅助性T细胞分泌各种细胞因子，加上受活化的巨噬细胞以及特异性抗体三者共同起作用。在慢性期则可出现由上皮样细胞、巨细胞、浆细胞、淋巴细胞等组成的肉芽肿，此系组织对菌体抗原的变态反应。肝、脾、淋巴结及骨髓中均可有类似病变。在羊型和猪型的布鲁菌病中常见，尤以猪型为甚。变态反应也波及肝、脾、脑、肾等的小血管及毛细血管，导致血管内膜炎、血栓性脉管炎、脏器的浆液性炎症与坏死等。

骨、关节和神经系统的变态反应主要为关节炎、关节强直、脊椎炎、脊髓炎、神经炎、神经根炎等。肺可有出血卡他性肺炎。心脏病变较血管病变少见，有心内膜炎、心肌炎等。肾浊肿，偶见弥漫性肾炎和肾盂肾炎，此外，尚有睾丸炎、附睾炎、子宫内膜炎等。

【临床表现】

本病临床表现变化多端，个别患者仅表现为局部脓肿，而不少患者的几个脏器同时受累。羊型和猪型布鲁菌病大多较重，牛型的症状较轻，部分病例可以不发热。

国内未经治疗羊型布鲁菌病的自然病程约6个月（平均4个月），可短仅1个月或长达数年以上。病程一般可分为急性期和慢性期，牛型的急性期常不明显。

本病的潜伏期差异非常大，可从7天到2个月或2个月以上，一般为2～4周，少数患者在感染后数月或1年以上才发病。实验室中受染者大多于10～50日内发病。

人类布鲁菌病可分为亚临床感染、急性和亚急性、慢性感染、局限性和复发感染。详见表11-10-4。以下重点讨论亚急性与急性和慢性感染。

（一）亚急性及急性感染 大多缓慢起病，急骤起病者占10%～30%。少数患者有一至数日的前驱症状，如无力、失眠、低热、食欲差、上呼吸道炎等。急性期的主要临床表现为发热（45%～100%）、多汗（40%～95%）、乏力（30%～100%）、关节炎（70%～90%）、睾丸炎（占男性病例的20%～40%）等。

热型以弛张型最为多见，波状型虽仅占5%～20%，但却最具特征性，其发热期平均约2～3周，继以3～5日至2周无热期后热再起，如此循环起伏而呈波浪型；多数患者仅有2～3个波，偶可多达10个以上。其他尚有不规则型、持续低热等。

多汗是突出的症状，远较其他热性病显著。常发生在深夜或清晨，当热度急剧下降时出现大汗淋漓，大多数患者感乏力、软弱。

关节疼痛常使患者辗转呻吟和痛楚难忍，可累及一个或数个关节，主要为骶髂、髋、膝、肩、腕、肘等大关节，急性期可呈游走性。痛如锥刺，一般镇痛药无效。部分患者的关节有红肿，偶有化脓。局部肿胀的滑囊炎、腱鞘炎、关节周围炎等也较多见。肌肉疼痛多见于两侧大腿和臀部，后者可出现痉挛性疼痛。睾丸炎也是本病的特征性症状之一，大多呈单侧性，可大如鹅卵，伴明显疼痛。女性患者可有卵巢炎、输卵管炎、子宫内膜炎等。次要症状有头痛（30%～84%）、神经痛、肝脾大（约50%）、淋巴结肿大等，皮疹较少见。

国内部分地区报告该病有轻型化及非典型化趋势，但部分地区的报告则与之相反。

（二）慢性感染 该类型的表现多以夜汗、头痛、肌痛及关节痛为主，还可有疲乏、长期低热、寒战或畏寒、胃肠道症状等，诸如胃纳差、腹泻和便秘等为多见，表现为失眠、抑郁、易激动者，易被诊为神经症。另一类表现则有器质性损害，可累及全身器官，以骨骼肌肉系统常见，关节损害以大关节为主，可固定于一个或几个关节，表现为持续性钝痛，反复发作，另可见滑囊炎、腱鞘炎及脊椎病变；累及神经系统者乃出现神经痛、神经炎、神经根炎、神经丛神经炎等周围神经损害，此外还可有脑膜炎、脑炎和脊髓炎等；累及泌尿生殖系统有睾丸炎、附睾炎、精索炎、卵巢炎、输卵管炎等；其他还有心肌炎、血栓性静脉炎、支气管炎、支气管肺炎、间质性肺炎等。

如药物治疗的疗程不足，则复发率可达10%～40%，高于未接受特效治疗的患者（6%～10%）。经彻底治疗3年后再发病者称为再感染。

表11-10-4 布鲁菌病的临床分类

临床分类	诊断前症状持续时间	主要症状及持续时间	实验诊断	其他
亚临床	—	无症状	血清学（+），属低滴度	多见于屠宰工人、畜牧者、兽医
急性及亚急性	2～3个月，3个月至1年	出汗，关节痛，发热，肝、脾、淋巴结肿大，疲劳，食欲缺乏，头痛等	血清学（+），骨髓培养（+）	羊型伴严重并发症
慢性	>1年	以神经精神症状及低热为主	血清学阴性或低滴度，培养（-）	
局限性	未经治疗的亚急性、慢性病例	骨、关节、泌尿生殖器、肝、脾等易受累	血清学（+），特殊培养基（+）	
复发	2～3个月	类似急性期，但发热较高，出汗、疲劳、衰弱	血清学（+），培养（+）	需与再感染鉴别

【并发症】

急性期的并发症有心内膜炎、心包炎、心肌炎、脑膜脑炎、脑膜炎、脊髓炎、支气管肺炎、胸膜炎、子宫内膜炎等，个别患者可发生失语、瘫痪、听力减退、耳聋、角膜炎、视神经炎、视网膜炎、肾炎、肾盂肾炎等。妊娠患者发生流产者约占1%。

并发症也可发生于慢性及恢复期，甚至出现于病后很久，表现为软脑膜炎（可导致蛛网膜粘连及脑脊液梗阻）、弥漫性进展性脑炎（可伴第Ⅱ、Ⅵ及Ⅷ脑神经损害）、蛛网膜下腔出血以及失语、发音困难、瘫痪等后遗症。

【辅助检查】

（一）各种凝集试验　试管凝集试验是我国法定的正式试验，二巯基乙醇试验用于检测小分子量免疫球蛋白IgG，以鉴别是自然感染还是疫苗所致，目前主张采用多种凝集试验以防出现特异性反应。在发达国家常用缓冲布鲁菌抗原试验，包括卡片试验、琥红平板凝集试验、缓冲平板凝集试验。在国际贸易中，缓冲布鲁菌抗原试验是牛、羊、猪种布鲁菌病诊断的指定试验，作为筛选试验用。

1. 凝集试验　乃直接检测脂多糖抗原的抗体，病程第1周可阳性，第2周强阳性。多先采用琥红缓冲液玻片凝集试验，若为阳性，再进行试管凝集试验，效价≥1：160为阳性。但注射霍乱菌苗、兔热病菌苗、布鲁菌菌苗后也可呈阳性，故应查双份血清，若效价有4倍或以上增长，乃提示近期布鲁菌感染。急性期阳性率可达80%～90%，慢性为30%～60%。

2. 酶联免疫吸附试验（ELISA）　该法的阳性率高于凝集试验，且检测IgM、IgA及IgG的敏感性相似。因慢性患者的抗体属IgG型，故本法可同时用于急、慢性患者的诊断。20世纪90年代发展的McAb-Dot-ELISA敏感度高于传统的凝集试验。该试验操作更方便，可作为筛选试验，该法不仅用于血清学诊断，还可用于乳汁检查。牛种布鲁菌病的ELISA是国际贸易指定试验。

3. 补体结合试验　补体结合抗体亦属IgG，病程第3周的效价可超过1：16。本试验的阳性率高于凝集试验，特异性亦高，但出现时间晚于凝集试验。补体结合试验至今仍是布鲁菌病的重要诊断方法，是牛、羊及绵羊附睾种布鲁菌病诊断的国际贸易指定试验，作为确诊试验用。

4. 其他血清学试验　有波动血凝试验、琼脂扩散试验、间接免疫荧光试验、免疫电泳及金黄色葡萄球菌协同凝集试验等。

5. 皮内试验　布鲁菌素皮试乃为一种延迟超敏反应，24～48小时观察结果。仅有局部红晕而无肿块者为阴性，局部红肿和硬块的直径达2～6mm者为阳性。皮试在病程6个月内的阳性率很低，慢性期患者几近100%呈阳性或强阳性反应。

6. 2-巯基乙醇（2-mercaptoethanol，2-ME）试验　自然感染达1个月后，体内凝集素由IgM转为IgG型，该IgG对2-ME有耐受性；而菌苗免疫后3个月内的凝集素均以IgM为主，可为2-ME所破坏。

7. 聚合酶链反应（PCR）　2000年曾设计不同菌种的引物用以检测各种标本，其结果与传统检测方法能100%符合。

8. 核酸探针检测　20世纪90年代发展的技术，先设法扩增出编码31kDa抗原的基因序列，以地戈辛标记后用以检测DNA杂交信号。

（二）其他检查　脑脊液检查适用于脑膜炎患者，脑脊液细胞增多（淋巴细胞为主），蛋白质增高，其余均正常。心电图可示P-R间期延长、心肌损害、低电压等。骨、关节的X线检查可见软组织钙化、骨质修复反应强而破坏性小，椎间盘和椎间隙变窄等。肝功能及脑电图的改变均属非特异性。

【诊断与鉴别诊断】

综合患者的流行病学资料、临床表现和实验室检查结果，可作出诊断。流行病学资料及职业对协助诊断本病有重要价值，若同时有急性或隐匿性发热、盗汗、过度疲劳、厌食、体重减轻、头痛和关节痛及本病的一些特殊临床表现，如波状热、睾丸炎等，则诊断可基本成立。

实验室诊断依据有：①从临床标本中分离到布鲁菌；或②同一实验室间隔2周以上血清标本的急性期和恢复期的布鲁菌凝集试验滴度大于4倍或以上；或者③临床标本的布鲁菌的免疫荧光试验阳性。血、骨髓、脓液等培养的阳性结果为确诊的依据。凝集试验（或ELISA、补体结合试验等）宜逐周测定，高效价或效价成倍升高者有诊断价值。慢性患者凝集试验阴性时宜作ELISA或抗人球蛋白试验，为鉴别自然感染和人工免疫，或明确疾病是否活动，则可作2-ME试验。

临床病例可分为疑似病例和确诊病例。疑似病例为与确诊病例有流行病学上相关的，同时有血清学证据（从症状出现后的1份或多份血清标本的布鲁菌凝集试验滴度大于1：160）的病例；确诊病例为实验室证实的疑似病例。

本病的急性期易与伤寒、副伤寒、风湿病、类风湿关节炎、流行性感冒、其他病毒性呼吸道感染、病毒性肝炎、疟疾、淋巴瘤、系统性红斑狼疮等相混淆。本病的慢性期宜与各种骨和关节疾病、神经症等相鉴别。

【预后】

预后良好，患者大多于3～6个月内康复，仅10%～15%病例的病程超过6个月。未经抗菌药物治疗的病死率为2%～3%，主要死亡原因为心内膜炎、严重中枢神经系统并发症、全血细胞减少症等。慢性患者可遗有关节病变、肌腱挛缩等而使肢体活动受限。

【治疗】

（一）急性感染

1. 一般疗法及对症疗法 患者应卧床休息，注意水、电解质及营养的补充，给予足量维生素B族和维生素C，以及易于消化的饮食。高热者可同时应用解热镇痛剂。肾上腺皮质激素有助于改善毒血症症状，但必须与抗生素合用，疗程3～4日。有人主张，感染累及中枢神经系统及长期有睾丸肿痛者有应用激素的指征。

2. 抗菌治疗 目前WHO推荐无并发症的布鲁菌病首选多西环素加氨基糖苷类药物（庆大霉素或链霉素）治疗，前者成人的剂量为100mg，一日2次，疗程45天，庆大霉素160～320mg/d，或5mg/(kg·d)，静滴或肌注，疗程7～10天，也可用链霉素替代庆大霉素，每日1g，肌注，疗程15天，复发率约6%。以往推崇的多西环素（200mg/d，分2次服）加利福平15mg/(kg·d)（600～900mg/d，空腹分2次服），疗程45天，复发率约15%。利福平加氟喹诺酮类药物的疗效与多西环素加利福平的疗效相当。

孕妇、新生儿和8岁以下儿童的最佳治疗方案尚未确定。8岁以下儿童可选用复方磺胺甲噁唑加氨基糖苷类（链霉素，庆大霉素）或利福平。SMZ-TMP，SMZ 25mg/kg，TMP 5mg/kg，均一日2次，疗程45天；加庆大霉素5mg/(kg·d)，肌注或静滴，疗程7～10天。

（二）慢性感染 一般认为四环素与庆大霉素合用有一定疗效，多西环素6周以上。对脓性病灶可予手术引流。

布鲁菌骨髓炎应予彻底清创，辅以长期抗菌治疗，除多西环素和庆大霉素外，亦可试用氯霉素与庆大霉素联合疗法。脊柱炎或椎间盘感染一般无须外科引流。关节炎患者偶需作滑膜切除术。

布鲁菌心内膜炎首选多西环素100mg/次，一日2次，同时加用庆大霉素或链霉素（剂量同上），并加利福平600～900mg/d。

菌苗疗法已沿用20余年，静脉注射，首剂为25万个菌体，以后依次为50万、125万、250万、500万、1000万、2000万、5000万、7500万、1亿、1.5亿。每次注射后引起短暂的发热为有效。近期疗效75%左右，远期疗效仅不到30%。禁忌证为：活动性肺结核、风湿热、恶性肿瘤、肝肾功能不全及妊娠等。

【预防】

预防接种和病畜管理是控制本病的主要措施。

（一）管理传染源 病畜应隔离，外地输入的牲畜必须经血清学及细菌性检查，证实无病后方可放牧。用血清学方法检出的病畜应全部捕杀。流产胎羔应加生石灰深埋。急性期患者应隔离至症状消失且血、尿培养均应阴性。

（二）切断传播途径 加强粪、水管理，防止病畜、患者的排泄物污染水源。人畜分居，生乳须经巴氏法处理，家畜肉类经煮熟后才可进食。来自疫区的皮毛须放置4个月，以达自然灭菌的目的。屠宰工人、皮毛乳肉加工厂工人、兽医等均应注意个人防护。防护用具、污染地面等均宜用苯酚（石炭酸）、含氯石灰（漂白粉）等进行严格消毒。

（三）保护易感人畜 主要通过接种疫苗实现。现有的疫苗种类有死疫苗、减毒活疫苗等，但是保护效果较好的是减毒活疫苗，现有的畜用减毒活疫苗有S19、S2、M5和RB51等，健康牲畜的预防接种应做到连续性（连续免疫3～5年）和连片性，采用减毒活菌苗，作皮上注射或气溶吸入。牧民、兽医、实验室工作者等均应接受预防接种，采用减毒活菌苗皮上划痕法，人用减毒活疫苗目前采用19BA及104M菌苗，有效期1年，每年应加强复种1次。疫区人群应在产羔季节前2～4个月接种。布鲁菌苗的问题在于免疫维持时间短；接种后体内产生的抗体与自然抗体的区别有困难；反复接种易引起不良反应，人们正摸索化学菌苗（组分苗），但估计近期内难以应用。至于工程苗乃需先确定其保护性抗原的基因及其辅助因素，继而选出、克隆、表达，目前尚未实现。

参考文献

1. 穆子君. 布鲁菌病预防和控制的技术性措施. 中国医药指南，2012，10(2)：289-290.

2. 刘晓贺，韩文瑜. 布鲁菌病的研究进展. 河北科技师范学院学报，2011，25(1)：69-72.

3. Solis Garcia del Pozo J，Solera J. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials in the treatment of human brucellosis. PLoS One，2012，7(2)：e32090.

4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Public health consequences of a false-positive laboratory test result for Brucella--Florida，Georgia，and Michigan，2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep，2008，57(22)：603-605.

第十二节 兔 热 病

潘孝彰 沈银忠

兔热病（rabbit fever，tularemia）是土拉弗朗西斯菌（*Francisella tularensis*）所致的急性传染病，其临床症状因不同类型而异，主要有发热、皮肤溃疡、局部淋巴结肿大、呼吸道症状、眼结膜充血与溃疡及毒血症等。兔热病是流行在多种野生动物中的自然疫源性疾病，在世界上分布很广，涉及欧洲大部，亚洲和北美洲，已确定有自然疫源地和发现患者的地区都限于北半球，国内西藏、青海、内蒙古、黑龙江、山东等地均报道有本病存在。

【病原】

病原为土拉杆菌，乃一多形、微小的革兰阴性球杆菌，无芽胞和鞭毛，在组织内可见到菌体外有荚膜。该菌在一般培养基上不易生长。与布鲁菌相似，本菌对热和普通化

学消毒剂均很敏感，对低温耐受力强，在4℃水和潮湿土壤中能保存活力及毒力4个月以上。该菌具有内毒素，对一般实验动物均具有致病力。根据对家兔的不同毒力和分解甘油的性能，可分为欧亚变种和美洲变种，国内各地所获菌株均属欧亚变种。

本菌有三种抗原：①多糖抗原，可使恢复期患者发生速发型变态反应；②细胞壁及胞膜抗原，有免疫性和内毒素作用；③蛋白抗原可产生迟发型变态反应。

【流行病学】

（一）传染源 自然界带菌的动物约百余种，但主要传染源是野兔，其次是鼠类和羊，人不是传染源。

（二）传播途径 ①直接接触。狩猎野兔、剥皮割肉，或接触病死动物的血、肉、排泄物，病菌通过皮肤、黏膜、结膜而侵入人体。②人可因被吸血昆虫叮咬，或昆虫压碎后体液沾染皮肤及黏膜而受染。作为媒介的吸血昆虫有蜱、蚊、蚋、斑虻、家蝇等。③吃了未煮熟的含菌兔肉或被鼠粪污染的食物和饮水而受染。④病鼠的排泄物使草垛带菌，农民打谷、簸扬、运送干草引起尘土飞扬易导致病菌由呼吸道吸入或自眼结膜及皮肤创口侵入。

（三）易感人群 男性成人的发病率较高（约占总数的2/3）。猎民、屠宰工人、肉类皮毛加工厂工人、农民、牧民、实验室工作人员等因接触机会较多，故发病率也高。一次得病有持久的免疫力，偶见再感染者。流行区的隐性感染者较多，血清免疫学或皮内试验证实其感染率平均为10%。

【发病机制与病理】

土拉杆菌的感染性极强，感染50个菌即可引起疾病。病原菌自皮肤破损处侵入人体后，于1～10日内（平均2～5日）局部形成红斑或丘疹、皮损扩大并形成溃疡，细菌即循淋巴管侵入附近淋巴结，并引起炎症。土拉杆菌属细胞内生长菌，细菌被吞噬细胞吞噬后，不一定被杀灭，且可从淋巴结中逸出，进入血液循环而引起菌血症，并侵入全身脏器，其中肝、脾、深部淋巴结、骨髓等单核-吞噬细胞系统摄菌最多。

肝、脾与淋巴结（继发性）中有结核样肉芽肿，具一定特征性。肉芽肿无出血，是与鼠疫区别的重要标志。

病原菌由呼吸道吸入后，可被肺泡内的巨噬细胞所吞噬，若在肺泡内不被消灭，则病原菌繁殖，周围可出现炎症反应，伴肺泡壁坏死，纵隔淋巴结常肿大。肉眼可见散在的斑片状支气管肺炎，某些可相互融合。肺内结核样肉芽肿的形成较其他部位为少。

土拉杆菌所导致的人体免疫主要是细胞免疫，在感染后2～4周形成。中性粒细胞可阻止土拉杆菌成为"细胞内生长菌"。

【临床表现】

潜伏期1～10日，一般为3～4日。起病大多急骤，高热可达39～40℃以上，伴寒战及毒血症如头痛、肌肉酸痛、出汗、明显乏力等。发热多表现为持续发热，少数表现为弛张热或间歇热，未治疗者热程可持续1～3周，甚至可迁延数月，恢复期延长。由于入侵途径较多和受侵脏器轻重不一，故临床表现呈多样化。

（一）溃疡腺型和腺型 前者多见，占75%～85%，后者较少。该两型乃因节肢动物叮咬或处理染菌动物皮毛而得病。病原菌侵入后1～2日，局部皮肤出现丘疹，继而化脓、坏死，中心脱落而形成溃疡，边缘隆起有硬结感；周围红肿不显著，伴一定程度的疼痛，有时覆以黑痂。局部淋巴结肿大，多见于腹股沟及腋下淋巴结，伴有明显疼痛，常于1～2月内消退。腺型患者仅出现上述淋巴结的病变，而无皮肤损害。

（二）肺型 表现为上呼吸道卡他症状、干咳、胸骨后钝痛，但咯血少见。肺部仅可闻及少许干啰音。X线示支气管肺炎，偶见肺脓肿、肺坏疽或空洞，肺门淋巴结常肿大。胸膜常受累，渗出液以单核细胞为主，轻症患者的病程可长达1个月以上，重症患者可伴严重毒血症、感染性休克及呼吸困难等。

（三）胃肠型 病菌由小肠进入体内，临床表现为腹部阵发性钝痛，伴呕吐和腹泻，偶可引起腹膜炎、呕血、黑便等。肠系膜淋巴结常肿大，伴压痛。本型毒血症症状较显著。

（四）伤寒型或中毒型 占病例总数10%以下，可能由大量毒力较强的细菌侵入人体而引起，一般无局部病灶或淋巴结明显肿大。起病急，体温迅速升至40℃以上，伴寒战、剧烈头痛、肌肉及关节显著疼痛，以及大汗、呕吐等。热型常呈马鞍形，热程10～15日。肝脾多肿大，偶有皮疹。30%～80%的患者继发肺炎，偶可并发脑膜炎、骨髓炎、心包炎、心内膜炎、腹膜炎等。

（五）眼腺型 眼部受染后表现为眼结膜高度充血、流泪、怕光、疼痛、眼睑水肿等，并有脓性分泌物排出，一般为单侧。结膜上可见黄色小结节（肉芽）和坏死性小溃疡。角膜上可出现溃疡，继以瘢痕形成，导致失明。附近淋巴结肿大或化脓，全身毒血症症状较重，病程3周至3个月不等。本型约占1%～2%。

（六）咽腺型 病菌经口进入后被局限于咽部，扁桃体和周围组织水肿、充血，并有小溃疡形成，偶见灰白色坏死膜。咽部疼痛不显著，颈及颌下淋巴结肿大，伴压痛，一般为单侧。溃疡也可出现于口腔硬腭上。

【实验室检查】

（一）周围血象 白细胞计数多数正常，偶可见高达$13\times10^9/L$。

（二）病原检查　取局部病灶分泌液、淋巴结穿刺液、脓性分泌物、血液等接种于特殊培养基上，以分离致病菌。上述标本也可接种于豚鼠等的腹腔内，动物于5～10日内死亡，从内脏可分离出病原菌。

（三）免疫学试验　凝集试验应用最为普遍，多采用试管法。凝集素出现于病程第11天以后，第4～5周效价最高，可达1∶1280以上，以后渐降，滴度维持在1∶20～1∶80之间，于数年内消失。效价≥1∶160时提示近期感染，二次效价相差4倍以上也有意义。接种菌苗后凝集效价也见升高。也可采用ELISA、皮内试验及荧光抗体试验等检测方法。急性感染阶段血清学检测常为阴性。

（四）分子生物学方法

1. 利用16S核糖体探针与土拉杆菌RNA杂交，以快速鉴定。

2. 聚合酶链反应（PCR）　采用实时PCR检测土拉杆菌ISFtu2或tu14基因，有利于早期诊断。

【诊断与鉴别诊断】

流行病学资料，特别是有野兔接触史及从事相关职业等对诊断均有重要参考意义，昆虫叮咬史也甚重要。皮肤溃疡、单侧淋巴结肿大、眼结膜充血和溃疡等有一定诊断价值。确诊有待细菌分离和阳性免疫反应，凝集效价逐次增高较一次高效价更有意义。患者血清也可交叉凝集布鲁菌，但效价低。

本病应与鼠疫、炭疽、鼠咬热等的皮肤病变和腺肿鉴别。鼠疫溃疡的疼痛远较兔热病为剧；炭疽溃疡则有突出的黑色焦痂，周围组织水肿显著，而疼痛则极轻微。鼠疫的腺肿疼痛最显著，易溃破；炭疽的腺肿较轻，无痛。此外，尚应与各种肺炎以及伤寒、结核、布鲁菌病、类鼻疽、皮肤型孢子丝菌病、组织胞浆菌病、传染性单核细胞增多症等相鉴别。

【预后】

未经抗菌药物治疗的溃疡腺型病死率约为5%，伤寒中毒型伴发肺炎者约30%。经特效治疗后已很少死亡，病死率不到1%。

【治疗】

（一）一般疗法和对症疗法　饮食应含足量热量和适量蛋白质。局部溃疡无须特殊处理，肿大淋巴结若无脓肿形成，不可切开引流，宜用饱和硫酸镁溶液作局部湿敷。有报道认为对于兔热病累及颈部形成的慢性难治性脓肿，采用手术切除的办法则有助于疾病的康复。

（二）病原治疗　土拉杆菌对氨基糖苷类、四环素类、氯霉素等均很敏感。首选链霉素和庆大霉素，多西环素和环丙沙星也是有效的治疗药物。链霉素的剂量为每日1g，分2次肌注，疗程10日。给药后病情于24小时内即有显著改善，48小时内可退热，很少复发。复发再治仍有效。多西环素成人每次100mg，每日2次口服；环丙沙星口服0.75g，或静滴0.4g，每日2次；疗程均14～21日。

四环素的成人剂量为每日2g，分3～4次口服，疗程10～14日。氯霉素的疗效亦佳，合并脑膜炎者更有应用指征，每日剂量为50mg/kg，成人为1.5～2g，以静脉给药为宜，疗程10～14日，但复发率高于链霉素，可达20%。β-内酰类抗生素对本病无效。

【预防】

应强调个人防护，预防接种尤为重要。一般采用减毒活菌苗皮上划痕法，疫区居民应普遍接种，每5年复种1次，每次均为0.1ml，可取得较好的预防效果。也有采用口服减毒活疫苗及气溶胶吸入法者。

疫区居民应避免被蜱、蚊或蚋叮咬。剥野兔皮时应戴手套，兔肉必须充分煮熟。妥善保藏饮食，防止被鼠排泄物所污染，饮水须煮沸。实验室工作者须防止染菌器皿、培养物等沾污皮肤或黏膜。

应结合疫区具体情况开垦荒地、改进农业管理，以改变环境，从而减少啮齿类动物和媒介节肢动物的繁殖。

患者宜予隔离，对患者排泄物、脓液等进行常规消毒。

参考文献

1. Lee Goldman, Andrew I. Schafer. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: W. B. Saunders CO, 2011.

2. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 2010.

3. Maurin M, Castan B, Roch N, et al. Real-time PCR for diagnosis of oculoglandular tularemia. Emerg Infect Dis, 2010, 16(1): 152-153.

4. Versage JL, Severin DD, Chu MC, et al. Development of a multitarget real-time TaqMan PCR assay for enhanced detection of *Francisella tularensis* in complex specimens. J Clin Microbiol, 2003, 41(12): 5492-5499.

5. Maurin M, Pelloux I, Brion JP, et al. Human tularemia in France, 2006-2010. Clin Infect Dis, 2011, 53(10): e133-141.

第十三节　炭　　疽

卢洪洲

炭疽（anthrax）是由炭疽杆菌（*Bacillus anthracis*）所致的一种人畜共患的急性传染病。人因接触病畜及其产品或食用病畜的肉类而发生感染。临床上主要表现为皮肤坏死、溃疡、焦痂和周围组织广泛水肿及毒血症症状，偶可引致肺、肠和脑膜的急性感染，并可伴发败血症，严重时可致死亡。目前人类炭疽的发病率已明显下降，但炭疽杆菌毒

力强、易播散，常为恐怖主义者所利用，警惕炭疽尤为重要。

【病原】

炭疽杆菌系一需氧或兼性厌氧、无鞭毛的粗大杆菌，长4～8μm，宽1～1.5μm；菌体两端平削呈竹节状长链排列，革兰染色阳性。在人体内有荚膜形成并具较强致病性，无毒菌株不产生荚膜。炭疽杆菌生活力强，在一般培养基上生长良好。炭疽杆菌繁殖体于56℃2小时、75℃1分钟即可被杀灭。常用浓度的消毒剂也能迅速杀灭。在体外不适宜的环境下可形成卵圆形的芽胞。芽胞的抵抗力极强，在自然条件或在腌渍的肉中能长期生存。在皮毛上能存活数年。经直接日光曝晒100小时、煮沸40分钟、140℃干热3小时、110℃高压蒸汽60分钟、以及浸泡于10%甲醛溶液15分钟、新配苯酚溶液（5%）和20%含氯石灰溶液数日以上，才能将芽胞杀灭。

炭疽杆菌的抗原组成有荚膜抗原、菌体抗原、保护性抗原及芽胞抗原4种。荚膜抗原是一种多肽，由质粒pXO2编码，能抑制调理作用，与细菌的侵袭力有关，也能抗吞噬，有利于细菌的生长和扩散，细菌变异不形成荚膜时，致病性也随之消失；菌体抗原虽无毒性，但具种特异性；保护性抗原具有很强的免疫原性；芽胞抗原有免疫原性及血清学诊断价值。炭疽杆菌有三种毒性蛋白质，由质粒pXO1编码：一种为保护性抗原（PA），它和人体细胞或动物细胞表面受体结合，并经弗林样蛋白酶切割后，可作为其他两种毒性蛋白的结合位点；第二种是致死性因子（LF）；第三种是水肿因子（EF）。LF、EF结合PA后，进入细胞内可分别形成致死毒素（LT）和水肿毒素（ET）。LT在细胞内可裂解丝裂素蛋白活化激酶的激酶（MKK），从而抑制丝裂素蛋白活化激酶（MAPK）。干扰细胞内信息传导，释放氧自由基及促炎症细胞因子。并可直接损伤血管内皮细胞，破坏血管屏障。ET作为一个钙调蛋白依赖性腺苷环化酶可导致细胞内cAMP水平的急剧增加，导致平衡破坏，并可使组织发生水肿、损伤、坏死。两种毒素均可破坏血小板聚集功能，造成凝血功能障碍；也可抑制免疫，使人体对炭疽杆菌更加敏感。现在已有针对PA的治疗方法，如人源化单克隆抗体、PA的突变体等，早期应用可有效防止LF和EF进入细胞内。直接针对LT和ET的治疗方法还在实验中。

【流行病学】

疾病发生与炭疽孢子及患者的免疫状态有关。炭疽散布于世界各地，尤以南美洲、亚洲的南部和中部及非洲等牧区较多见，呈地方性流行，为一种自然疫源性疾病。我国以西部地区如云南、贵州、新疆、广西、湖南、西藏、四川、甘肃、内蒙古及青海省等地发病较严重。近年来由于世界各国的皮毛加工等集中于城镇，炭疽也暴发于城市，成为重要职业病之一。应用间接ELISA方法检测人群血清特异抗体，对重组炭疽致死因子（rLF）在人群血清抗体水平检测能区别大部分的患者和健康人。在生物战争及恐怖事件中，炭疽杆菌孢子可因吸入肺和吞入消化道而感染。

（一）传染源　患病的牛、马、羊、骆驼等食草动物是人类炭疽的主要传染源。猪可因吞食染菌青饲料染病；狗、狼等食肉动物可因吞食病畜肉类而感染得病，成为次要传染源。2012年4月27日印度德里动物园一只犀牛感染炭疽而死，并导致动物园多个动物感染。炭疽患者的分泌物和排泄物也具传染性。

（二）传播途径　人感染炭疽杆菌主要通过工业和农业两种方式。接触感染是本病流行的主要途径。皮肤直接接触病畜及其皮毛最易受染，吸入带大量炭疽芽胞的尘埃、气溶胶（2001年美国炭疽热是吸入敌对方投寄的信函中带有炭疽芽胞粉末而发病的），或进食染菌肉类，可分别发生肺炭疽或肠炭疽。应用未消毒的毛刷，或被带菌的昆虫叮咬，偶也可致病。人与人之间经呼吸道亦可传播。

（三）易感者　人群普遍易感，主要取决于接触病原体的程度和频率。青壮年因职业（农民、牧民、兽医、屠宰场和皮毛加工厂工人等）关系与病畜及其皮毛和排泄物、带芽胞的尘埃等的接触机会较多，其发病率也较高。一次感染后有较持久的免疫力。

全年均有发病，7～9月份为高峰。吸入型多见于冬春季。

【发病机制与病理】

炭疽杆菌的致病主要与其毒素和多肽荚膜有关。炭疽杆菌繁殖体或芽胞进入人体后，被吞噬细胞吞噬，芽胞即复苏繁殖，产生外毒素并形成抗吞噬的荚膜。破坏免疫系统功能。炭疽毒素可直接损伤微血管的内皮细胞，使血管壁的通透性增加，导致有效血容量不足；加之急性感染时一些生物活性物质的释放增加，从而使小血管扩张，加重血管通透性，减少组织灌注量；又由于毒素损伤血管内膜，激活内凝血系统及释放组织凝血活酶物质，血液呈高凝状态，故DIC和感染性休克在炭疽中均较常见。此外，炭疽杆菌本身可堵塞毛细血管，使组织缺氧缺血和微循环内血栓形成。当一定数量的芽胞进入皮肤破裂处，吞入胃肠道或吸入呼吸道，加上人体抵抗力减弱时，病原菌借其荚膜的保护，首先在局部繁殖，产生大量毒素，导致组织及脏器发生出血性浸润、坏死和严重水肿，形成原发性皮肤炭疽、肠炭疽及肺炭疽等。当机体抵抗力降低时致病菌即迅速沿淋巴管及血液循环进行全身播散，形成败血症和继发性脑膜炎。皮肤炭疽因缺血及毒素的作用，真皮的神经纤维发生变性，故病灶处常无明显的疼痛感。如人体健康，而进入体内的芽胞量少或毒力低，则可以不发病或出现隐性感染。

炭疽的主要病理为各脏器、组织的出血性浸润、坏死和水肿。皮肤炭疽局部呈痈样病灶，四周为凝固性坏死区，皮下组织呈急性浆液性出血性炎症，间质水肿显著。末梢神

经的敏感性因毒素作用而降低，故局部疼痛不显著。肺炭疽呈现出血性支气管炎、小叶性肺炎及梗死区，纵隔高度胶冻样水肿，支气管及纵隔淋巴结高度肿大，并有出血性浸润，胸膜及心包亦可累及。当炭疽杆菌孢子被吞食后可引起从口腔到盲肠的胃肠道感染，胃活动性溃疡的损害通常是多发而表浅的，有时在食管和空肠有相似的损害。肠炭疽的病变主要位于回肠及盲肠，肠壁呈局限性痈样病灶及弥漫性出血性浸润，肠黏膜有溃疡，病变周围肠壁有高度水肿及出血，肠系膜淋巴结肿大；腹腔内有浆液性血性渗出液，内有大量致病菌。肠道损害可引起出血、梗阻、穿孔，还可引起腹水。出血严重时可因出血性休克而死亡。本病理改变也可继发于肺炭疽或皮肤型炭疽之后。脑膜受累时，硬脑膜和软脑膜均极度充血、水肿，蛛网膜下腔除广泛出血外，并有大量菌体和炎症细胞浸润。有败血症时，全身其他组织及脏器均有广泛出血性浸润、水肿及坏死，并有肝、肾浊肿及脾大。

【临床表现】

潜伏期1～5日，最短仅12小时，最长60日。

炭疽是人畜共患的急性传染病，根据感染途径主要分为接触性感染、吸入性感染和食入性感染，人感染人的机会很少。根据临床表现分为皮肤炭疽(最常见)、肺炭疽、肠道炭疽及口咽型炭疽等。

（一）皮肤炭疽 最为多见，约占95%，可分炭疽痈和恶性水肿两型。其潜伏期为即刻发生至12天，通常为1～5天。炭疽痈多见于面、颈、肩、手和脚等裸露部位皮肤，初为丘疹或斑疹，第2日顶部出现水疱，内含淡黄色液体，周围组织硬而肿，第3～4日中心区呈现出血性坏死，稍下陷，周围有成群小水疱，水肿区继续扩大。第5～7日水疱坏死破裂成浅小溃疡，血样分泌物结成黑色似炭块的焦痂，痂下有肉芽组织形成炭疽痈。周围组织有非凹陷性水肿。焦痂坏死区的直径大小不等，自1～2cm至5～6cm，水肿区直径可达5～20cm，坚实、疼痛不显著、溃疡不化脓等为其特点。继之水肿渐退，焦痂在1～2周内脱落，再过1～2周愈合成疤。发病1～2日后出现头痛、局部淋巴结肿大及脾大等。皮肤炭疽为非发热性疾病，出现发热通常提示伴有其他病原体感染(葡萄球菌或链球菌)，或全身感染。少数病例局部无焦痂形成而呈现大块状水肿，累及部位大多为组织疏松的眼睑、颈、大腿等，患处肿胀透明而坚韧，扩展迅速，可致大片坏死。全身毒血症明显，病情危重，若治疗贻误，可因循环衰竭而死亡。如病原菌进入血液，可产生败血症，并继发肺炎及脑膜炎。

11

（二）肺炭疽 大多为原发性，由吸入炭疽杆菌芽胞所致，也可继发于皮肤炭疽。潜伏期通常不超过1周，也有数周至2个月者。抗生素治疗也可延长其潜伏期。起病多急骤，临床表现呈双相型。初期可见低热，干咳，肌痛，呼吸困难，头痛，呕吐，寒战，腹痛，胸痛等症状，类似病毒性上呼吸道感染。此期持续数小时到2～4天，部分患者可有短暂的缓解。继而进入第二期，临床表现为寒战、高热、气急、呼吸困难、喘鸣、发绀、血样痰、胸痛等，有时在颈、胸部出现皮下水肿。肺部仅闻及散在的细湿啰音，或有胸膜炎体征，体征与病情严重程度常不成比例。病情大多危重，常并发败血症和感染性休克、出血性脑膜炎。

（三）口咽炭疽 较为少见，潜伏期为1～7天，早期有发热，严重咽喉痛，颌下及颈部明显水肿、局部淋巴结肿大，水肿压迫食管引起吞咽困难，压迫气管时可引起呼吸困难。口腔损害主要在扁桃体、后咽壁或者硬腭部，严重病例可侵犯咽门的前后柱、软腭和悬雍垂。早期损害是水肿和充血，第一周末出现中央坏死溃疡并有白色片状分泌物，第二周形成假膜覆盖在溃疡表面。大多数口咽炭疽死于严重的毒血症或休克。

（四）肠炭疽 约占1%，由食用未煮熟的被感染动物肉类或被污染的食物而引起感染。初始见恶心、食欲减退、呕吐、发热、腹痛、呕血、血样便等症状，腹部可有压痛、反跳痛。继而迅速发展至严重的血样便、急腹症、败血症等。部分患者可因出血性肠系膜淋巴结炎而表现为大量血性腹水。随着病情进一步发展出现严重毒血症、休克、发绀而死亡。

（五）脑膜炎型炭疽 大多继发于伴有败血症的各型炭疽，原发性偶见。临床症状有剧烈头痛、呕吐、抽搐，明显脑膜刺激征。病情凶险，发展特别迅速，患者可于起病2～4日内死亡。脑脊液大多呈血性。

（六）败血症型炭疽 多继发于肺炭疽或肠炭疽，由皮肤炭疽引起者较少。可导致严重的全身中毒症状，高热、寒战、头痛、出血、呕吐、毒血症、感染性休克、DIC等。

【实验室检查】

（一）周围血象 白细胞总数大多增高，一般在(10～20)×10^9/L，少数可高达(60～80)×10^9/L，分类以中性粒细胞为高。

（二）涂片检查 取水疱内容物、病灶渗出物、分泌物、痰液、呕吐物、粪便、血液及脑脊液等作涂片，可发现病原菌，涂片中发现病原菌时可作革兰染色或荚膜染色，亦可作各种特异性荧光抗体(抗菌体、抗荚膜、抗芽胞、抗噬菌体等)做免疫组化染色检查，以作进一步的鉴定。

（三）培养 检材应分别接种于血琼脂平板、普通琼脂平板、碳酸氢钠平板。血标本应事先增菌培养。检材明显污染者可先加热65℃30分钟以消灭杂菌，并于肉汤内增菌4小时后接种于平板。如见可疑菌落，则根据生物学特征及动物试验进行鉴定，如青霉素串珠和抑制试验、噬菌体裂解试验等。

（四）动物接种 取患者的分泌物、组织液或所获得的纯培养物接种于小白鼠或豚鼠等动物的皮下组织，如注射局部处于24小时出现典型水肿、出血者为阳性反应，动物

大多于36～48小时内死亡，在动物内脏和血液中有大量具有荚膜的炭疽杆菌存在。分离出的可疑炭疽杆菌应作鉴定试验。

（五）鉴定试验　用以区别炭疽杆菌与各种类炭疽杆菌（枯草杆菌、蜡样杆菌、蕈状杆菌、嗜热杆菌等），主要有串珠湿片法、特异性荧光抗体（抗菌体、抗荚膜、抗芽胞、抗噬菌体等）染色法，W噬菌体裂解试验、碳酸氢钠琼脂平板CO_2培养法、青霉素抑制试验、动物致病试验、荚膜肿胀试验、动力试验、溶血试验、水杨酸苷发酵试验等。上述各种检查宜在有专门防护的实验室内进行。

（六）免疫学试验　在从患者标本中未获得炭疽芽胞杆菌阳性和分离结果的情况下，可依据血清学检测结果，确定对患者的诊断。包括间接血凝法、ELISA法、酶标SPA法、放射免疫法、免疫荧光法等，用以检测血清中的各种抗体，特别是荚膜抗体及血清抗毒性抗体，一般供追溯性诊断和流行病学调查之用。患者首份血清应在首次检视患者时采取，通常应一次采取血液标本供涂片镜检，细菌分离培养，血清学抗体检查及常规的血液检查使用，血清分离后置4℃保存，待获得恢复期血清后，一同进行抗体检查。恢复期血清应在患者发病后15日左右采取。制备与鉴定针对两种炭疽毒素受体（ATR）的特异性单克隆抗体，可以为建立ATR的检测方法、研究炭疽毒素的致病机制提供工具。以重组表达的两种ATR即毛细血管形态发生蛋白2和肿瘤内皮标志8蛋白分别免疫小鼠，制备单克隆抗体，用ELISA、免疫印迹及细胞保护性试验等方法对所制备的单克隆抗体进行鉴定和分析，并应用上述单克隆抗体经双抗体夹心ELISA、免疫印迹和IFA对ATR进行检测。

（七）分子生物学试验　聚合酶链反应（PCR）技术，可检测质粒上的保护性抗原基因（pag），荚膜形成基因（cya）和染色体上的炭疽杆菌特异基因（ropB）。由于PCR技术有时会出现交叉污染和假阳性反应，应采取抗污染的PCR扩增方法，并对检测结果进行必要的PCR产物序列测定，以排除污染。

【诊断与鉴别诊断】

流行病学证据如：患者生活在已证实存在炭疽的地区内，或在发病前14日内到达过该类地区；从事与毛皮等畜产品密切接触的职业；接触过可疑的病、死动物或其残骸，食用过可疑的病、死动物肉类或其制品；在可能被炭疽芽胞杆菌污染的地区从事耕耘或挖掘等活动，对本病诊断有重要参考价值。皮肤炭疽具一定特征性，一般不难作出诊断。有关工厂工人发生呼吸道感染时，尤其当症状与体征不相称时（肺炭疽胸部X线主要表现为纵隔增宽、胸膜炎症、肋膈角变钝、胸腔积液等）应提高警惕，需想到肺炭疽的可能。确诊有赖于实验室检查如病原体分离培养、PCR、免疫学检查、血清学检测等。

诊断原则：根据流行病学史、临床症状与体征、实验室检查等进行综合分析，患者应具有细菌学或血清学诊断阳性结果方可确诊。炭疽病例的分类见表11-10-5。

表 11-10-5　炭疽病例的分类

	疑似病例	临床诊断病例	确诊病例
流行病学证据	+	+	+
临床表现	+	+	+
实验室检查	无	标本涂片找到大量两端平齐呈串珠状排列的革兰阳性大杆菌	培养到炭疽芽胞杆菌或血清抗炭疽特异性抗体滴度出现4倍或以上升高

炭疽确诊病例：有炭疽的临床表现，侵袭的组织或部位分离到炭疽杆菌或PCR、免疫组织化学检查、血清学检测中至少有两项发现炭疽菌感染的微生物学证据。

炭疽临床诊断病例：有炭疽的临床表现，在皮肤溃疡的分泌物、痰、呕吐物、排泄物，或血液、脑脊液等标本中，找到大量两端平齐呈串联状排列的革兰阳性大杆菌。

炭疽疑似病例：有炭疽的临床表现，虽然没有分离到炭疽菌株但PCR、免疫组织化学检查、血清学检测中有1项符合炭疽感染或虽无炭疽感染的实验室证据但有确定的流行病学暴露史。

鉴别诊断：皮肤炭疽须与痈、蜂窝织炎、恙虫病的焦痂，兔热病的溃疡等相鉴别。此外，皮肤炭疽应与一种少见的NK/T淋巴瘤相鉴别。肺炭疽需与各种肺炎、肺鼠疫，钩端螺旋体病肺大出血型相鉴别。口咽炭疽应与严重的链球菌咽炎鉴别。肠炭疽需与急性胃肠炎，如志贺菌痢，沙门菌感染，耶尔森胃肠炎等及急腹症相鉴别。脑膜炎型和败血症型炭疽应与各种脑膜炎、蛛网膜下腔出血和败血症相鉴别。

肺鼠疫：突然发病，高热，白细胞剧增，咳嗽、胸痛、咳痰带血或咯血，呼吸困难，全身发绀，意识不清，鼠疫细菌学和血清学检查可确定诊断。

马鼻疽肺病变：患者有与病马直接或间接接触史，相应细菌学和血清学检查可确定诊断。

【预后】

本病的预后因临床类型、诊断与治疗是否及时而不同。皮肤炭疽若经抗菌治疗，病死率为1%左右；未经抗菌治疗，若发展至全身感染，病死率约为20%。注射型炭疽病

死率约为33%，吸入型炭疽的病死率约为46%，肠炭疽病死率可高达25%～60%。肺炭疽、脑膜炎型炭疽、败血症型炭疽等，由于病情发展迅速而又较难及早确诊，故病死率可高达90%以上，患者常于发病后数日内死亡。

【治疗】

（一）一般及对症治疗　对患者应严格隔离，对其分泌物和排泄物按芽胞的消毒方法进行消毒处理。给高热量流质或半流质，必要时于静脉内补液，出血严重者应适当输血。皮肤恶性水肿者可应用肾上腺皮质激素，对控制局部水肿的发展及减轻毒血症有效，一般可用氢化可的松100～200mg/d短期静滴，但必须在青霉素的保护下采用。有DIC者，应及时应用肝素、双嘧达莫（潘生丁）等。

（二）局部治疗　对皮肤局部病灶除取标本作诊断外，切忌挤压，也不宜切开引流，以防感染扩散而发生败血症。局部可用1∶2000高锰酸钾液，或2%的过氧化氢液洗，涂1%龙胆紫液，或抗生素软膏，敷以四环素软膏，用消毒纱布包扎。巨大的皮肤溃疡坏死常需要皮瓣移植。

（三）病原治疗　一般以青霉素为首选药。但是欧美国家已有对青霉素耐药的菌株报道，且在实验室中也容易培养出耐青霉素的菌株，故推荐使用环丙沙星和多西环素作为一线药物。但是当环丙沙星或多西环素有禁忌时，可选择阿莫西林或青霉素G。用法如下：

1. 肺炭疽、肠炭疽、口咽炭疽、脑膜炎炭疽、败血症炭疽（包括一般病例及由生物恐怖播散引起的病例）　成人（包括孕妇）：环丙沙星400mg，静脉滴注，每12小时1次，或多西环素100mg，静脉滴注，每12小时1次。并且合用1～2种其他抗生素（包括利福平、万古霉素、青霉素G、氨苄西林、氯霉素、亚胺培南、克林霉素、克拉霉素等）。当临床症状改善时，可改用口服抗生素。环丙沙星500mg口服，每日2次，或多西环素100mg口服，每日2次。儿童：环丙沙星，10～15mg/kg静脉滴注，2次/d，最大剂量1g/d，或多西环素，>8岁且体重>45kg者100mg；静脉滴注，每12小时1次；>8岁且体重<45kg，或≤8岁者，2.2mg/kg，静脉滴注，每12小时1次。并且合用1～2种其他抗生素（同上）。当临床症状改善时，可改用口服抗生素。环丙沙星10～15mg/kg，口服，每12小时1次，或多西环素，>8岁且体重>45kg者100mg，口服，每日2次；>8岁且体重<45kg，或≤8岁者2.2mg/kg，口服，每日2次。总疗程为60天。注意：哺乳期妇女应停止哺乳；儿童使用环丙沙星每天不能超过1g，使用多西环素每天不能超过200mg；疑似脑膜炎者不宜使用多西环素；激素治疗只有在严重水肿或伴有其他病原体感染的脑膜炎情况下可使用。

2. 皮肤炭疽　口服抗生素，用法同肺炭疽，疗程一般为7～10天；若伴有全身症状，严重水肿或创口位于头、颈部或为生物恐怖播散引起的病例，应静脉给药，治疗同肺炭疽，疗程为60天。

（四）免疫治疗　因抗生素只对炭疽杆菌有效，而对炭疽毒素无效，故重症病例可在应用抗生素治疗的同时加用抗炭疽血清中和毒素。原则应是早期给予大剂量，第1天2mg/kg，第2、3天1mg/kg，应用3天。应用前必须先做过敏试验。

目前已有用于治疗吸入型炭疽感染的完全重组人单克隆$IgG_{1\lambda}$抗体Raxibacumab，该抗体是用重组的PA蛋白通过体外试验从噬菌体库中筛选得到，其可抑制PA与细胞受体结合后的活化及与ET和LF的装配以及毒素的内吞，从而防止细胞死亡。本品半衰期20～22天。

【预防】

（一）严格管理传染源　加强病原监测，及时处理疫情，患者应隔离至创口愈合、痂皮脱落或症状消失、分泌物或排泄物培养2次阴性（相隔5日）为止。严格隔离病畜，不用其乳类。死畜严禁剥皮或煮食，应焚毁或加大量生石灰深埋在地面2m以下。

（二）切断传播途径　必要时封锁疫区。对患者的衣服、用具、废敷料、分泌物、排泄物等分别采取煮沸、含氯石灰（漂白粉）、环氧乙烷、过氧乙酸、高压蒸汽等消毒灭菌措施，至连续3次采样不能检出炭疽杆菌为止。用Ascoli沉淀试验检验皮毛、骨粉等样品，对染菌及可疑染菌者应予严格消毒。畜产品加工厂须改善劳动条件，加强防护设施，工作时要穿工作服、戴口罩和手套。

（三）保护易感者

1. 加强卫生宣传教育　养成良好卫生习惯，防止皮肤受伤，如有皮肤破损，立即涂搽3%～5%碘酒，以免感染。

2. 健畜和病畜宜分开放牧，对接触病畜的畜群进行减毒活疫苗接种。

3. 对从事畜牧业，畜产品收购、加工、屠宰业等工作人员和疫区人群，每年接种炭疽杆菌减毒活菌苗1次。目前国内普遍使用的疫苗为炭疽杆菌减毒活疫苗A16R，采用皮上划痕法：用消毒注射器吸取疫苗，在消毒过的上臂外侧三角肌上部滴疫苗2滴，2滴位置相距3～4cm。用消毒划痕针在每滴疫苗处作“井”字划痕，每条痕长1～1.5cm。划破表皮以出现间断小出血点为适度。用同一划痕针反复涂压，使疫苗充分进入划痕处。接种后接种的皮肤局部应至少裸露5～10分钟，然后用消毒干棉球擦净。接种后24小时划痕部位无任何反应者应重新接种。注意：患有严重疾病、免疫缺陷症、严重皮肤病的患者，用免疫抑制剂治疗的患者，有严重过敏反应者不予接种。

4. 对曾经与肺炭疽患者共同居住或护理过患者的高度密切接触者应留验8日，必要时早期应用抗生素，对疑似患者可采取同一措施。在受到炭疽相关生物攻击的情况下，若不能及时接种疫苗预防，也可以给予口服抗生素，给药方案同治疗方案，疗程为60天。

参考文献

1. 中华人民共和国卫生部. 炭疽诊断标准 WS-283-2008. 2008.

2. FAO/OIE/WHO. Anthrax in humans and animals. 4th ed. Publication date: 2008. downloaded from www. who. int/ihr/rescentreJune2007/en/index2. html.

3. Antoniu SA. Raxibacumab for inhalational anthrax: an effective specific therapeutic approach? Expert Opin Investig Drugs, 2010, 19(7): 909-911.

4. Sweeney DA, Hicks CW, Cui X, et al. Anthrax infection. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(12): 1333-1341.

5. Irenge LM, Gala JL. Rapid detection methods for Bacillus anthracis in environmental samples: a review. Appl Microbiol Biotechnol, 2012, 93(4): 1411-1422.

第十四节　鼻　疽

张文宏　张永信

鼻疽(glanders)是由马鼻疽伯克菌(*Burkholderia mallei*)引起的感染性疾病，马科动物如马、骡等是主要传染源，人大多因接触病兽而受染。急性型临床表现为高热、多处蜂窝织炎或脓肿；慢性型的病程常迁延数月至数年，伴不规则低热、多处脓肿和瘘管。

【病原与流行病学】

马鼻疽伯克菌，以前名称为马鼻疽假单胞菌，属于假单胞菌属(*Pseudomonas species*)，现归类于伯克菌属(*Burkholderia species*)，为革兰阴性需氧菌，外型细长，无动力和荚膜。与假单胞菌属一样，能产生触酶和氧化酶，在普通培养基上不易生长，在含1%～5%甘油的肉汤培养基中生长良好。

该病主要是马、骡和驴的传染性疾病，山羊、绵羊、狗、猫等有时也能受染，猪和牛对该病病原体具抵抗力。人也可感染，但较少见，一旦发生病情常相当严重。在发达国家中该病已属罕见，但在亚洲和拉丁美洲仍偶有发生，我国在海南省有病例报道。总之，目前该病是一种少见的疾病。传播途径主要为接触传播，人的皮肤破损处接触病畜分泌物或排泄物后，病菌可进入人体。呼吸道、消化道和眼结膜也可作为细菌的入侵途径。易感人群主要为密切接触马、骡和驴的人群，如兽医、饲养员、骑兵、屠宰工人和农民等。

【临床表现】

临床表现呈多样化，主要与感染途径不同有关。细菌从皮肤破损处进入，常形成一个小结节；伴局部淋巴管炎和全身症状，包括寒战、发热等。随着病程进展，感染部位皮肤呈蜂窝织炎，并沿淋巴管出现成串结节性脓肿。脓肿破溃后成瘘管，排出红色或灰白色脓液。当细菌从黏膜进入体内时，可引起眼、鼻和口腔的局灶性感染，产生黏液脓性分泌物，继而出现溃疡和肉芽肿性病变，可伴有全身症状如发热等。亦可发生急性肺部感染，表现为发热、乏力、头痛和胸膜炎等，常伴有淋巴结肿大和脾大。胸部X线片可见大叶性肺炎、支气管肺炎；或局限性密度增高影像，提示早期肺脓肿。严重者可发生败血症，此型最为严重，乃大量病菌侵入所致。患者先出现全身性丘疹，随后发展为全身脓疱，并侵入血液而成败血症，伴有严重毒血症症状；内脏器官也广泛受累。患者常在7～10日内因中毒性休克和多脏器衰竭而死亡。预后取决于感染类型，急性期若未经治疗常致死，急性败血症型的病死率几近100%。轻型感染可转化为慢性化脓性感染，表现为多发性皮下或肌内脓肿，常累及上下肢体。约半数病例伴有发热、淋巴结肿大和黏膜溃疡，内脏(肺、胸膜、骨骼、眼、肝、脾等)及中枢神经系统也可累及。少数患者呈恶病质，内脏器官可呈淀粉样变性。病程迁延，可达数月至数年。有自发愈合倾向，但常再次复发。

【实验室检查】

(一) 外周血象　白细胞总数轻度增高，也可减少；伴淋巴细胞数相对增多。白细胞总数和分类也可正常。

(二) 病原学检查　脓液、分泌物或穿刺液用亚甲蓝染色，在显微镜下可见一种革兰阴性小杆菌，着色不规则。分泌物中的细菌一般很少，且与类鼻疽伯克菌不易区别。血培养阳性率低，除非伴发败血症，血培养一般为阴性，但疾病末期例外。

(三) 血清学检查　有血凝和补体结合试验以及间接免疫荧光法检测。在感染后第2周，血清凝集效价可明显升高，可达1：640；灵敏度虽高，但特异性较差。补体结合试验第3周可呈阳性反应，特异性强。

(四) 分子生物学检测　针对马鼻疽伯克菌的bimA(Bm)基因设计特异性引物，可用于脓液、分泌物和血液中的病原菌，敏感性较高。

(五) 鼻疽菌素皮内试验(mallein skin test)　鼻疽菌素皮内试验多于病后4周呈阳性反应，可保持数年。

【诊断与鉴别诊断】

因临床表现较复杂，该病常不易确诊，可结合下列各点作出判断：①有接触病兽或在实验室接触病菌的过去史；②分泌物涂片中荧光抗体阳性或各种培养物分离出病菌，为诊断主要依据；③血清学试验阳性有助于诊断。该病需与类鼻疽、孢子丝菌病、链球菌性蜂窝织炎、伤寒和播散性结核病等鉴别。

【治疗】

根据有限的临床药物试验与经验，建议以下治疗方案：①作各种培养后即给足量的β-内酰胺类静注或静滴，如头

孢他啶 120mg/(kg·d)(成人 2g,每 8 小时一次),或美罗培南 50mg/(kg·d)(成人 1g,每 8 小时一次),或亚胺培南 50mg/(kg·d)(成人 1g,每 8 小时一次)。剂量必须按肾功能情况进行调节。替代方案可选用哌拉西林-他唑巴坦、替卡西林-克拉维酸等静滴。维持治疗推荐总疗程为 20 周,选用多西环素 4mg/(kg·d)+磺胺甲噁唑 40/8mg/(kg·d),或阿莫西林-克拉维酸 60/15mg/(kg·d)(尤其适用于婴幼儿与孕妇,成人剂量为 625mg,每 6 小时一次)。也可依药敏而采用其他 β-内酰胺类如头孢曲松、头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-他唑巴坦、阿莫西林-克拉维酸等。重症宜联合应用氟喹诺酮类如环丙沙星静滴,病情改善后即改口服。β-内酰胺类也可与阿米卡星、复方磺胺甲噁唑、四环素、氯霉素等合用。②病情改善后静脉用药头孢他啶、亚胺培南等的剂量可逐减以至停止。为清除病原,疗程不得少于 14 日(一般为 3～4 周),但口服药如复方磺胺甲噁唑或氟喹诺酮类须继续应用至 4 周以上。维持治疗:至少 2 个月,最好 6 个月。③化脓性病灶必须彻底清除。④随访:患者治愈后至少规律随访 5 年。

如轻症而无免疫缺陷者可依药敏而给口服药物如多西环素(4mg/kg,2 次分服)或复方磺胺甲噁唑(每 8 小时 1 次,每次 2～3 片,疗程为 30～50 日),亦可选用四环素与氯霉素。

第十五节　类　鼻　疽

张文宏　张永信

类鼻疽(melioidosis)是类鼻疽伯克菌(*Burkholderia pseudomallei*)引起的人类与动物的共患病,临床表现多样化,可为急性或慢性,局部或全身,有症状或无症状。大多伴有多处化脓性病灶。主要见于热带地区。

11

【病原与流行病学】

类鼻疽伯克菌,以前名称为类鼻疽假单胞菌,与马鼻疽伯克菌同属假单胞菌属(*Pseudomonas species*)细菌,现亦归类于伯克菌属(*Burkholderia species*);为具有动力的革兰阴性需氧菌。该菌系自然腐生菌,广泛分布于泥土、积水、池塘和多种农作物中。

该病一般为散发,也可呈暴发流行,无明显季节性。主要集中于东南亚地区和澳大利亚北部,美国、非洲地区报道较少病例均有疫区接触史,南美洲主要集中于巴西。中国病例主要分布在香港、台湾地区。近年发现 2004 年东南亚海啸地区病例增加、近几年台湾地区病例增加,而且发病与台风发生地区相关。考虑与下雨大风天气气溶胶形成增多有关。国内曾在海南、广东、湖南和贵州等省 13 个县、市的土壤、水和患者与动物的标本中分离到该菌。

在流行区,人群隐性感染率为 7%～10%,家畜如马和猪的隐性感染率可分别达到 9%～18%和 35%。人群中极少有带菌者。尽管该菌可使多种动物受染甚至致病,但这些动物作为传染源的意义不大。人间传播罕见。人接触染菌的水或土壤,病菌经皮肤损伤处进入人体,为主要的传播途径。食入、鼻孔滴入或吸入病菌污染物也可致病。人普遍易感,新近进入疫区,糖尿病、酒精中毒、脾切除、艾滋病病毒感染等为易患因素。

【发病机制与病理】

类鼻疽伯克菌常寄生于人体细胞内,细胞免疫在病菌的清除过程中起重要作用,引起细菌免疫功能低下的各种原因,如糖尿病、酒精中毒等常使人体易患该病。病原菌从皮肤破损处进入人体后,迅速在局部形成结节,伴引流区淋巴结肿大和淋巴管炎。细菌常侵入血液循环而发展成败血症,累及全身组织和器官,尤以肺、肝、脾和淋巴结最为常见,皮肤、皮下组织、脑、脑膜和骨骼等也可受累。急性感染时,主要病变为多发性小脓肿形成。慢性感染时,病灶中心可见干酪性坏死、单核细胞和浆细胞浸润、肉芽组织形成等,无钙化现象。

【临床表现】

潜伏期大多为 4～5 日,也有长达数月或数年者。临床表现多样化,与鼻疽极为相似。该病可分为隐匿性感染、无症状肺浸润、急性局部化脓性感染、急性肺部感染、急性败血症、慢性化脓性感染和复发性感染等 7 种类型,但各型间可有重叠,有时难以截然划分。局部化脓性感染表现为皮肤破损处结节形成,引流区淋巴结肿大和淋巴管炎,常伴发热和全身不适,可很快发展为急性败血症。急性肺部感染是类鼻疽最常见的感染类型,可为原发性或血源播散性肺炎,除有高热、寒战外,尚有咳嗽、胸痛、呼吸急促等,且症状与胸部体征不成比例。肺部炎症多见于上叶,呈实变,并常有薄壁空洞形成,易误诊为结核病。此型也可发展为败血症。急性败血症型为类鼻疽最严重的临床类型,毒血症症状显著,常迅速出现多器官累及所引起的表现。中枢神经系统累及时可出现脑炎或脑膜炎的相应症状和体征。部分患者常因病情迅速进展以致来不及抢救而死亡。慢性化脓性感染主要表现为多发脓肿,可累及多个组织或器官,患者也可以不发热。外科手术、外伤、酗酒、放射治疗等常为复发的诱因。复发率约 23%,抗菌药物疗程短于 8 周者复发率高。

该病的预后较差,尤其是急性败血症型患者的病死率极高。抗菌药物问世前,显性感染的病死率为 95%。早期诊断、早期治疗以及采用较长疗程的抗菌治疗已使病死率下降至 27%,但败血症型患者的病死率仍然高于 50%。该病的复发率仍较高,达 23%以上。慢性型的病死率较低,治疗后可降至 10%以下。

【实验室检查】

(一) 外周血象　大多有贫血。急性感染者白细胞总

数增高，以中性粒细胞为主，但白细胞计数也可在正常范围内。

（二）病原学检查　以渗出物、脓液等做涂片（亚甲蓝染色）和培养，可发现一种染色不均匀、双极浓染的革兰阴性杆菌。细菌在一般培养基上于24～48小时内生长。

（三）血清学检查　主要有间接血凝试验和补体结合试验两种。前者出现较早，但特异性较差。动态观察抗体效价有4倍以上升高者有相当诊断价值；单次效价前者在1∶80以上，后者在1∶8以上，也有一定的参考价值。把现已分离到的特异性抗原用于间接酶联免疫吸附试验，灵敏性和特异性均较高，达90%以上。

（四）分子生物学检测　针对类鼻疽伯克菌的bimA(Bm)基因设计特异性引物，可用于快速诊断，采用实时PCR方法设计特异探针可以此与马鼻疽伯克菌鉴别。

【诊断与鉴别诊断】

曾去过疫区的人出现原因不明的发热或化脓性疾病均应考虑到该病。培养和（或）血清学试验，或尿中细菌抗原阳性均可作为确诊的依据。该病在急性期应与急性型鼻疽、伤寒、疟疾、葡萄球菌败血症及肺炎等鉴别。慢性期应与结核病、慢性期鼻疽等区别。

【治疗】

近年来数个临床试验对抗生素治疗类鼻疽的疗效作了评估。建议隐性感染无须用药。轻症而无免疫缺陷者可依药敏而给口服药物如多西环素（4mg/kg，2次分服）或复方磺胺甲噁唑（每8小时1次，每次2～3片），疗程为30～50日，亦可选用四环素与氯霉素。中度感染和重症宜采用下列方案之一：头孢他啶120mg/(kg·d)（成人2g，每8小时一次），或美罗培南50mg/(kg·d)（成人1g，每8小时一次），或亚胺培南/西司他丁50mg/(kg·d)（成人1g，每8小时一次）。剂量必须按肾功能情况进行调节。替代方案可选用哌拉西林-他唑巴坦、替卡西林-克拉维酸等静滴。疗程取决于感染部位以及临床应答情况，但不得少于14日。维持治疗推荐疗程为20周，选用多西环素4mg/(kg·d)+磺胺甲噁唑40/8mg/(kg·d)，或阿莫西林-克拉维酸60/15mg/(kg·d)（尤其适用于婴幼儿与孕妇，成人剂量为625mg，每6小时一次）。目前，临床分离出的耐阿莫西林-克拉维酸钾和头孢他啶耐药菌株<0.2%；口服药物SMZ耐药菌株为13%～16%，多西环素耐药菌株<2%；口服阿莫西林的复发率要高于SMZ、氯霉素和多西环素。

肺部感染型经治疗后，痰培养阴转时间平均需6周；如阳性持续6个月，应考虑肺叶切除术。有肺外化脓病灶者作外科引流，并延长抗菌药物的疗程。

参考文献

1. 翁心华，潘孝彰，王岱明．现代感染病学．上海：上海医科大学出版社，1998.

2. 李天娇，符惠群，黄涛等．类鼻疽伯克霍尔德菌感染的临床特点与耐药性分析．中国实验诊断学，2011，15(5)：888-891.

3. Ulrich RL, Ulrich MP, Schell MA, et al. Development of a polymerase chain reaction assay for the specific identification of-Burkholderia mallei and differentiation from Burkholderia pseudomallei and other closely related Burkholderiaceae. Diagn Microbiol Infect Dis, 2006, 55(1): 37-45.

4. Estes DM, Dow SW, Schweizer HP, et al. Present and future therapeutic strategies for melioidosis and glanders. Expert Rev Anti Infect Ther, 2010, 8(3): 325-338.

5. Sivalingam SP, Sim SH, Jasper LC, et al. Pre-and post-exposure prophylaxis of experimental Burkholderiapseudomallei infection with doxycycline, amoxicillin/ clavulanic acid and cotrimoxazole. Antimicrob Chemother, 2008, 61(3): 674-678.

第十六节　链球菌感染

王明贵　张婴元

链球菌（*Streptococcus*）属革兰阳性菌，呈球形或卵圆形，在液体培养基中生长时呈链状排列，多为兼性厌氧，某些为专性厌氧。

链球菌可为人体的正常菌群，寄殖于呼吸道、胃肠道和泌尿生殖道等部位；但也是人类感染性疾病的重要病原菌。如A组链球菌所致的急性咽炎和急性扁桃体炎；B组链球菌所致新生儿血流感染、脑膜炎，以及产后感染；肠球菌则是尿路感染和腹腔感染的常见病原菌；草绿色链球菌为细菌性心内膜炎的最常见病原；肺炎链球菌是下呼吸道感染的最重要病原菌。有关肺炎链球菌感染将在本章第十七节中详述，本节主要叙述除肺炎链球菌以外的链球菌感染，并对A组链球菌感染作重点介绍。

链球菌的分类：早期对链球菌的分类是以其对临床的重要性，基于细菌在含血琼脂平板上的溶血反应和细菌细胞壁含有的抗原种类（Lancefield分类）来分类的，20世纪80年代以来，由于分子分类学的进展，链球菌的分类也在此基础上进行了调整。如以往Lancefield分类分属D组链球菌（肠链球菌）和N组链球菌（乳链球菌）者分别归为新的菌属：肠球菌菌属（*Enterococcus genus*）和乳链球菌菌属（*Lactococcus genus*）。当前链球菌是综合传统分类方法与分子分类学方法而命名的。例如近期基于16S核糖体核糖核酸（rRNA）序列及其他分子学信息，将链球菌样触酶（过氧化氢酶）阴性的革兰阳性球菌，如临床标本中分离获得的明串珠菌（*Leuconostoc*）、片球菌（*Pediococcus*）等归入链球菌。此外，也并非所有呈β溶血的链球菌均属化脓性链球菌组，草绿色链球菌也有呈β溶血者。然而基于溶血反应和Lancefield血清反应的传统分类方法仍是临床微生物室进行链球菌分类的首要步骤。

按链球菌溶血反应及抗原的分类方法：

（一）按溶血情况分类 根据链球菌在血琼脂平板上溶解红细胞的能力分为α、β和γ溶血性链球菌三类：①α溶血性链球菌：产生溶血素，不完全性溶血，在血琼脂平皿上菌落周围有1～2mm的草绿色溶血环，因此又称为草绿色链球菌，包括寄居于口腔的缓症链球菌（*S. mitis*）和血链球菌（*S. sanguis*）等。α溶血性链球菌多是人类呼吸道及胃肠道的正常寄殖菌，致病力相对较低，但在一定条件下也可引起心内膜炎、泌尿系感染和中枢神经系统感染。②β溶血性链球菌：产生溶血素，呈完全性溶血，在血平皿上菌落周围有界限分明、无色透明的2～4mm溶血环，故又称β溶血性链球菌，其致病力强，可引起各种化脓性感染。包括化脓性链球菌（*S. pyogenes*）和无乳链球菌（*S. agalactiae*）等。③γ溶血性链球菌：不产生溶血素，在血琼脂平皿上的菌落周围无溶血环，故又称非溶血性链球菌。此类细菌大多无致病力，存在于乳类和粪便中，其中某些细菌也可致病，例如牛链球菌（*S. bovis*）是细菌性心内膜炎的病原菌之一。

（二）按照抗原分类 Lancefield分类方法可根据链球菌细胞壁中多糖抗原（C抗原）的不同，将链球菌分为A～H、K～V20个组，A、B、C、D和G组在人类中常见。其中又以A组最为常见。由于表面抗原成分不同，又可将同一组细菌分为若干型。

除上述分类方法外，尚可根据链球菌对氧的需要，分为需氧链球菌、厌氧链球菌和微需氧链球菌。

参照链球菌的溶血性、抗原特性、生长特点和生化反应等可进行综合分类，如A组β溶血性链球菌即为化脓性链球菌，B组β溶血性链球菌即为无乳链球菌等；一些难以根据抗原性分组的链球菌，可参照其生化反应、产酶情况以及DNA杂交技术进行分类。人类常见链球菌分类及其所致的主要感染参见表11-10-6。

表11-10-6 人类常见链球菌的分类及其所致的主要感染

菌种或组	Lancefield抗原	溶血反应	主要感染
化脓性链球菌（*S. pyogenes*）	A	β	咽炎、扁桃体炎、其他呼吸道感染、皮肤软组织感染等可引起非化脓性后遗症（急性风湿热、急性肾小球肾炎）
无乳链球菌（*S. agalactiae*）	B	β,γ	围产期脓毒血症、绒毛羊膜炎、新生儿血流感染及脑膜炎、心内膜炎、尿路感染、成人血流感染
类马链球菌停乳链球菌亚种（*S. dysgalactiae subsp. equisimilis*）	C、G	β	呼吸道、深部组织感染、蜂窝织炎、血流感染
肺炎链球菌（*S. pneumoniae*）	未测到抗原	α	肺炎、中耳炎、鼻窦炎等呼吸道感染、脑膜炎
牛链球菌属组（*S. bovis species group*）	D	α、γ	心内膜炎（常自结肠癌患者血中分离到该菌）
咽峡炎链球菌属组*（*S. anginosus species group*）	A、C、F、G或未测到抗原	α、β、γ	化脓性感染
变异链球菌属组*（*S. mutans species group*）	不适用	α、γ,偶为β	龋齿、心内膜炎
唾液链球菌属组*（*S. salivarius species group*）	不适用	α、γ	免疫缺陷患者少见机会感染
缓症链球菌属组*（*S. mitis species group*）	不适用	α	心内膜炎，中性粒细胞缺乏症患者系统感染

注：*属草绿色链球菌组（"*Viridans*" *streptococcal group*）

一、A组链球菌感染

A组链球菌（*group A Streptococcus*，GAS）又称化脓性链球菌（*Streptococcus pyogenes*），是人类细菌性感染中重要病原菌之一。GAS可侵及人体的任何部位，但以上呼吸道、其次皮肤软组织感染为最常见的原发感染部位。GAS可引起化脓性疾病及非化脓性并发症两类疾病。化脓性疾病所致感染主要表现为：①急性咽炎和扁桃体炎、皮肤软组织感染，如脓疱疮、丹毒等。②全身性感染及深部组织感染，包括血流感染、坏死性筋膜炎、蜂窝织炎、肌炎、产后脓毒症、心包炎、脑膜炎、肺炎和脓毒性关节炎等。③由GAS毒素介导疾病，包括猩红热和中毒性休克样综合征（toxic shock-like syndrome）。由GAS间接所致的非化脓性并发症即免疫性疾病：风湿热和急性肾小球肾炎。近年来由GAS所引起的严重感染，侵袭性A组链球菌感染（invasive group A streptococcus infections）发病率的增长及其所致严重后果，也引起了人们对该类细菌感染更大的关注。

【病原】

A组链球菌为球形或卵圆形革兰染色阳性菌，直径0.6～1μm，在临床分离标本中常成对或呈短至中等长度链状排列。当生长的肉汤培养基中有丰富的血清或血时，则可呈长链状，并可形成荚膜。当培养在血琼脂平板上时，呈白色或灰白色菌落，直径约1～2mm，由完全溶血的透明带围绕。A组链球菌无动力及芽胞。该菌对热及化学消毒剂均很敏感，60℃30分钟内即死亡，0.2%～0.5%升汞等15分钟内可将其杀灭。病原菌可寄居于口腔内，在痰、渗出物等内可存活数周之久。

链球菌抗原结构复杂，A组链球菌的抗原主要有三种：①组特异性抗原：简称"C"抗原，为细胞壁的多糖成分，根据其不同，用血清学方法分为19个组。②型特异抗原：又称表面抗原，是链球菌细胞壁的蛋白质，位于"C"抗原的外层，其中又分为M、T、R、S等四种抗原成分。M抗原主要见于A组链球菌，近期根据M抗原的不同，基于emm基因编码核苷酸的区别，将A组链球菌分为90余型，M抗原的存在与致病力有关，有M抗原的菌株不易被白细胞吞噬。③核蛋白抗原：又称"P"抗原，无属、组、型的特异性，各种链球菌的P抗原皆相同，与肺炎链球菌、葡萄球菌的P抗原也存在交叉。

链球菌的致病力与菌体成分及其产生的毒素和酶均有关。

（一）菌体成分

1. 荚膜　在菌体最外层，具有抗吞噬作用。

2. 细胞壁　①M抗原：除具抗吞噬作用外，对中性粒细胞和血小板有免疫毒性作用，并可使细菌具有黏附或寄居于上呼吸道黏膜上皮的能力；②多糖抗原：与心瓣膜糖蛋白有交叉反应，对风湿热发病有重要作用；③脂壁酸（lipoteichoic acid，LTA）：此细胞壁成分通过其糖脂端介导，对生物膜有高度亲和力，可使化脓性链球菌黏附于人的上皮细胞。

（二）链球菌产生的毒素和酶

1. 溶血素　有O和S两种。几乎所有的A组和大多C、G组链球菌均有溶血素O，具抗原性，85%～90%的A组链球菌感染者，在感染后2～3周可查到抗溶血素O抗体。溶血素S可在血琼脂平板上产生溶血作用。两种溶血素对白细胞和血小板均有损伤作用。

2. 链球菌致热外毒素（streptococcal pyrogenic exotoxin，SPE）　即以前称之为"红疹毒素"者。可致发热及猩红热样皮疹，SPE有抑制单核-吞噬细胞作用，并可影响T细胞功能，尚可增强机体对内毒素的敏感性。

3. 链道酶（streptodornase）　主要由A、C、G组链球菌产生，有抗原性，风湿热患者中抗体增长显著。

4. 链激酶（streptokinase）　又称溶纤维蛋白酶，大部分A组及部分B组和C组链球菌产生此种酶，可使血浆蛋白酶原变为血浆蛋白酶，然后可溶解血块或阻止血浆凝固，有利于细菌在组织内扩散。

5. 透明质酸酶（hyaluronidase）　又称扩散因子，大多A组及少数B、G组链球菌产生此酶，可溶解细胞间透明质酸，使细菌易于在组织中扩散。

此外尚有消化纤维蛋白、酪蛋白等的蛋白酶，二磷酸吡啶核苷酸酶、淀粉酶、酯酶等。

【流行病学】

A组链球菌感染中最常见者为链球菌咽炎和扁桃体炎，其他尚有皮肤或伤口链球菌感染。咽炎和扁桃体炎的发病年龄以5～10岁者为多见，急性渗出性咽炎中，小儿约占发病总例数的20%～40%。小儿急性咽炎中15%～30%由化脓性链球菌引起，而成人中仅5%～10%。冬季呼吸道感染为多，夏季皮肤感染发病较多。A组链球菌引起的各种感染主要通过直接接触而传播，患者及带菌者是主要的传染源，带菌者在学龄儿童中约占15%～20%，成人中则低。

感染的急性期或恢复期1～3周内，患者的口咽部、鼻腔和唾液中含有大量细菌，可通过密切接触，于咳嗽、喷嚏、谈话时借飞沫传播；无症状的带菌者，也可通过以上方式将细菌传给易感者。

链球菌感染尚可经皮肤伤口传播，鼻咽部或感染伤口带有毒力的链球菌，是皮肤伤口感染的重要传染源，干燥分泌物微粒或皮屑可通过空气散播或通过手或手帕间接传播。脓疱疹可直接或间接通过污染器具形成皮肤-皮肤间感染。产褥期感染可通过咽部带菌的助产士或婴儿室受染的婴儿传播。

链球菌感染后可产生型特异性抗体，对此型细菌感染具免疫力，但仍可感染不同型的链球菌。

侵袭性A组链球菌感染自20世纪80年代中期以后在北美和欧洲的发病呈上升趋势，出现中毒休克综合征（toxic shock syndrome，TSS）常危及生命。自多数患者中分离获得的A组链球菌具M抗原蛋白，少数具T抗原，M抗原者多为1和3型，产生致热外毒素A或B，或A、B两者。感染常发生于健康成人中，20～50岁者为多，儿童中发病亦有报道。皮肤黏膜或软组织可成为细菌入侵门户，如应用吸引术祛除脂肪、子宫切除术、经阴道分娩、囊肿切除术等患者可发病，但一些患者常无明显入侵途径。本病可在人与人之间传播，已有在家庭中、医院内接触TSS患者的其他人员相继发病的报道。

【发病机制与病理】

链球菌多由呼吸道侵入，在咽部可产生炎症，引起咽峡炎和扁桃体炎，细菌的表面抗原M蛋白的存在可使病原菌易于黏附在黏膜上皮，进入体内后又具有抗吞噬作用。链球菌有较强的侵袭力，可自黏膜或皮肤伤口甚或经完整皮

肤侵入人体，在局部形成的炎症可通过淋巴管或组织间蔓延，引起扁桃体周脓肿、鼻窦炎、中耳炎、乳突炎、颈淋巴结炎和蜂窝织炎等，对少数患者，细菌尚可入血引起血流感染。

猩红热患者除具有上述咽部炎症外，尚可具有细菌毒素所致的全身毒血症表现，即链球菌产生的红疹毒素由局部吸收进入血液循环，引起发热、头痛、呕吐等全身毒血症表现，并可使皮肤、黏膜血管弥漫性充血及发生点状充血性皮疹，毛囊周围皮肤充血水肿，上皮细胞增生，白细胞浸润。中毒症状严重者也可形成出血性皮疹。肝、脾、淋巴结等器官常有不同程度的充血和脂肪变性，心肌混浊肿胀及变性，严重者坏死，肾脏常呈间质性炎症。

侵袭性A组链球菌感染除致中毒性休克、血流感染、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)外，尚可伴坏死性筋膜炎、肌炎、深部血肿及多脏器功能衰竭。该类感染的发病机制尚未阐明，但侵袭性链球菌产生的致热外毒素A、B和C(SpeA、SpeB、SpeC)可诱导人类单核细胞合成肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和白介素-1β(interleukin-1β)、白介素-6(interleukin-6)等与发病有关，链球菌M抗原又可阻碍人类多核白细胞对细菌的吞噬作用，在缺乏M抗体的情况下，细菌可自局部入血，并发生中毒性休克综合征。

【临床表现】

(一) 急性咽炎和急性扁桃体炎 潜伏期一般为2～4日。起病急骤，有畏寒或寒战伴高热，咽痛明显，吞咽时加剧，此外尚可有全身酸痛、乏力、头痛等。恶心、呕吐和腹痛等症状在儿童中多见。体检咽后壁充血、水肿，扁桃体及其周围组织肿胀、充血，并可覆盖有点状或片状黄色渗出物，易拭去，颈及颌下淋巴结肿大、压痛。

11

发热一般持续3～5日，急性症状和体征在1周内可完全消失，经用抗菌药物后病程缩短，发热可在1～2日内退至正常，但肿大之扁桃体及淋巴结消退较慢，常需数周。

(二) 猩红热 猩红热者除具有急性扁桃体炎临床表现外，尚有皮疹等特殊表现。皮疹一般在起病后24小时内出现，典型的皮疹是在全身皮肤弥漫性充血发红的基础上，广泛散布针尖大小、密集而均匀的点状略微隆起的猩红色皮疹，亦可融合成片，指按后充血减退，触之有细砂样感觉，严重者可呈出血疹。在皮肤皱褶处如颈部、腋窝、肘窝、腹股沟等处，常因压迫摩擦而引起皮下出血，形成紫红色线条，称为帕氏线(Pastia lines)。面部充血潮红，口鼻周围呈白色，称“口周苍白”。皮疹开始于耳后、颈部、上胸部，在一日内迅速蔓延至全身，然后依上述出疹顺序消退，2～4日内完全消失，重症患者可持续1周。病程的第1周末或第2周内开始脱皮，常历时3～4周或更长。

病初起时，舌被白苔，舌乳头明显红肿，突出于白苔之外，舌尖及舌前部边缘较显著，称“草莓舌”。2～4日后白苔脱落，舌面光滑呈牛肉色，乳头仍突起，称“杨梅舌”。发热多呈持续性，39℃左右，皮疹出现后可略下降。近年来猩红热轻型患者增多，可无发热或短暂低热，皮疹少而不典型，消退快，多无脱皮或呈碎屑状脱皮，全身中毒症状不明显，咽及扁桃体炎亦轻微。此外，出现感染性休克或中毒性心肌炎的中毒型，以及伴有各种化脓性并发症和血流感染的脓毒型猩红热目前已很少见。

外科型或产科型猩红热极为少见，即细菌由伤口或产道侵入而发病，皮疹在伤口周围首先出现且明显，由此再遍及全身，常无咽部症状或症状轻微，病情多较轻。

(三) 链球菌脓皮病 表现为浅表皮肤感染的脓疱疮，多见于卫生条件差的2～5岁小儿或军队士兵，夏季多见。大多由A组链球菌所引起，少数由C、G组链球菌所致，引起皮肤感染的A组链球菌血清型多为近年鉴定、命名，多不同于致扁桃体炎者。脓疱疮开始时为小疱疹，以后迅速破裂、结痂，痂较厚，时间较久的皮肤损害中也可有金葡菌存在。脓疱疮在全身暴露部位，尤其是下肢多见。皮损常局限，局部淋巴结可肿大，但全身症状少见。皮损愈合缓慢，并可遗留色素减退区。

(四) 侵袭性皮肤软组织感染 侵袭性皮肤软组织感染包括丹毒、蜂窝织炎、坏死性筋膜炎、肌炎及链球菌中毒性休克综合征。

1. 丹毒 系由A组链球菌所致的累及淋巴系统的皮肤感染。以往报道最常见累及面部，现以累及下肢者更为常见。临床表现为局部皮肤炎症，伴寒战、发热和明显的中毒症状。起病时皮肤病变处可有轻度不适或痒感，以后局部红肿，边缘隆起，并向邻近部位迅速不规则蔓延。丹毒皮损表面可有疱疹或水疱形成，内含微黄液体，破后即结痂。丹毒的病程约4～10日，未经治疗的大面积肢体或躯干部丹毒，病情常重笃。

2. 链球菌蜂窝织炎 为皮肤及皮下组织的急性感染，可发生在烧伤或伤口感染时；反复发作的蜂窝织炎则多发生在淋巴循环受损的病例，如丝虫病、乳房肿瘤根治手术腋下淋巴结切除者；近年来尚有报道在冠状动脉搭桥的患者中发生严重蜂窝织炎的反复发作。临床表现为局部皮肤红、肿、热、痛，可以进展迅速，涉及大片皮肤；全身表现为寒战、发热、全身乏力，可伴发淋巴管炎及(或)血流感染。链球菌及葡萄球菌为蜂窝织炎的主要致病菌，但两者常不易区分。

3. 链球菌中毒性休克综合征 由于中毒性休克综合征(TSS)常伴坏死性筋膜炎，两者临床特征交织出现。链球菌的主要入侵门户阴道、咽部、皮肤约占半数病例，其他入侵途径尚有吸脂术、子宫切除术、经阴道分娩等外科操作。TSS患者发病初出现流感样前驱症状，起病后24～48小时内进展为高热、虚脱，局部剧痛、软组织明显红肿，并出现水疱或大疱，呈紫色或带蓝色，此即为TSS的征兆。继而患者迅速发展为低血压和多脏器功能衰竭，后者包括急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、肾衰竭、中毒性心肌病、肝功

能不全、轻或重度中枢神经系统损害，血培养阳性证实血流感染的存在。TSS的病死率高达30%以上。

【实验室检查】

（一）周围血象　白细胞总数及中性粒细胞均增高，有化脓性并发症者更高，感染严重者，如TSS患者细胞分类可呈左移，猩红热者出疹后嗜酸性粒细胞可增高至5%～10%。TSS患者血小板计数起病时可正常，继而下降。

（二）尿常规　高热患者可出现蛋白尿，并发肾炎时尿蛋白增加，并出现红细胞和管型，无并发症者尿液异常在热退后消失。

（三）病原学检查　对急性咽炎和扁桃体炎患者病原学检查首先应作咽拭培养，如取样、培养及时、方法正确，大多患者可获阳性结果，仅约10%患者呈假阴性。近年来快速抗原检测试验（rapid antigen-detection tests，RADTs）用于病原诊断，有酶免疫法、光学免疫测定法和化学发光DNA探针等抗原测定方法，该类方法测定的特异性可达95%以上，但其灵敏度不及细菌培养。然而由于其快速，可在几分钟内获知结果，故有助于感染的早期诊断及处理。其他有关病原学实验室检查尚有检测感染者恢复期血清抗链球菌溶血素O等抗体。侵袭性A组链球菌所致TSS，血培养阳性率可高达60%。

（四）其他　TSS患者可出现肺功能减退，血氧饱和度降低，肝功能、肾功能减退，低蛋白血症等表现。

【并发症】

（一）化脓性并发症　感染直接侵袭邻近组织器官或蔓延至管腔，此类并发症多见于儿童，常见者有化脓性颌下或颈部淋巴结炎、化脓性中耳炎、乳突炎、鼻窦炎、扁桃体周脓肿、咽后壁脓肿等。链球菌通过筛板蔓延致脑膜炎、脑脓肿和颅内静脉窦栓塞者偶见。由A组链球菌所致肺炎、肺脓肿、纵隔炎、心包炎等目前均甚少见。

（二）迁徙性并发症　由细菌血源性播散可产生化脓性关节炎、心内膜炎、脑膜炎或脑脓肿、骨髓炎和肝脓肿等，目前此类并发症在有效抗菌药物治疗以来已罕见。

（三）非化脓性并发症　由链球菌所致的变态反应性疾病，包括风湿热和急性肾小球肾炎。

A组链球菌感染后可引起风湿热，一般在急性扁桃体炎或咽峡炎后3周时起病，但亦有短至2～3日，长至1个月左右发病者。风湿热在扁桃体炎和猩红热患者中的发生率约为2.8%。丹毒后引起风湿热的发生率不详，脓疱疮后一般不发生风湿热，但可致肾小球肾炎。

急性肾小球肾炎多在链球菌感染后第3周起病，A组链球菌的某些型别感染与肾炎发病有关，如呼吸道感染菌12型以及致脓疱疮的49型均为引起肾炎的常见菌株，其他尚有1、4、25、55、57、60和61型等。在可引起肾小球肾炎的链球菌感染中，并发该病者可达10%～15%。

【诊断与鉴别诊断】

（一）急性链球菌咽炎和扁桃体炎　临床表现为突起高热、咽痛，体检咽部充血水肿、扁桃体肿大，其上有黄色渗出物，颈淋巴结肿大，外周血白细胞及中性粒细胞增高，此可提示为链球菌咽炎和扁桃体炎，但诊断的确立需咽拭培养获阳性结果。抗链球菌溶血素O（抗"O"）的增高出现在感染的恢复期，故不能用于急性期的诊断。因此咽拭培养获阳性结果目前仍是诊断A组链球菌咽炎或扁桃体炎的"金标准"，正确及时地采取标本并尽快进行培养，可提高阳性率。近年来发展的快速抗原检测试验试剂药盒已作为咽拭培养的辅助诊断方法。RADTs特点为快速，咽拭分泌物留取后即可获结果，特异性亦高，但其灵敏度不如咽拭培养，仅约55%～90%，因此当RADTs为阴性结果时，有待于咽拭培养结果以明确诊断。

人群中链球菌咽部的带菌率约为5%～10%，小儿中更高，如临床无感染征象，链球菌感染的诊断亦不能确立。

最易与链球菌咽炎和扁桃体炎混淆者为病毒性上呼吸道感染，临床表现及体征可相似，有时尚可同时呈链球菌带菌状态，但一般而言，病毒性咽炎和扁桃体炎的局部渗出极少，可伴声音嘶哑，白细胞计数不高，颈部淋巴结肿大不明显，压痛不显著，咽拭培养阴性。

链球菌扁桃体炎尚需与下列疾病鉴别。

1. 咽白喉　起病较缓，发热较本病为低，咽部充血不显著，覆盖灰白色假膜，并可波及软腭、悬雍垂及咽壁等部位，假膜不易拭去，剥离时可留下出血面，咽拭培养及涂片检查有助于诊断。

2. 传染性单核细胞增多症　咽部体征可与链球菌感染相仿，但发热持续时间长，抗菌药治疗无反应，周围血象中异常淋巴细胞显著增多，嗜异性凝集试验阳性。

3. 樊尚（奋森）咽峡炎　口臭显著，扁桃体及软腭上有污灰色假膜、继发性坏死，并有坏死组织脱落后形成的浅溃疡，周围组织无明显充血或水肿。病变多为一侧性，全身症状轻、热度低、白细胞计数正常。渗出物涂片可找到樊尚螺旋体和梭形杆菌。

（二）猩红热　可根据典型的临床表现，即急性咽峡炎、典型皮疹、"草莓舌"及周围血象白细胞明显增高、咽拭培养A组链球菌阳性等诊断该病，亦可借助于多价红疹毒素试验进行鉴别，该试验在发病早期呈阳性，恢复期转阴性。

猩红热皮疹需与下列疾病鉴别：

1. 药疹　可呈猩红热样皮疹，有服药史及一定潜伏期，无咽峡炎及"草莓舌"改变，中毒症状轻。

2. 麻疹　起病初有明显卡他症状及口腔麻疹黏膜斑，起病后4日出疹，为斑丘疹，分布广，皮疹之间皮肤正常。

3. 风疹　浅红色斑疹，耳后、枕淋巴结肿大，咽部症状轻，无"草莓舌"。

4. 金葡菌感染　由于该菌有红疹毒素，亦可呈猩红热样皮疹，鉴别主要依靠细菌培养。

（三）丹毒　根据皮损特征可予诊断，由于皮损处细菌量少，不易获阳性培养。

（四）链球菌脓疱疮　应与金葡菌脓疱疮鉴别，由金葡菌所致者疱疮较大，结痂薄，鉴别有赖于细菌培养；水痘患者在起病前多有接触史，在同一部位可发现不同阶段的皮疹，病程有自限性可予鉴别，但水痘可继发细菌感染如链球菌感染，使病程延长。

（五）侵袭性A组链球菌所致中毒性休克综合征　需与葡萄球菌所致者鉴别，主要依据病原鉴定区别。

【预后】

除链球菌中毒性休克综合征外，在早期应用青霉素治疗后，预后良好，风湿热及肾小球肾炎的发病亦减少。链球菌中毒性休克综合征病死率高，如能尽早诊断及治疗中应用抗毒素或细胞因子，有助于其预后的改观。

【治疗】

急性A组链球菌性咽炎或扁桃体炎的患者应接受抗菌药物治疗，且需完成足够的疗程，以达到清除病灶内细菌的目的，从而防止非化脓性并发症，如风湿热以及化脓性并发症的发生。抗菌治疗药物有多种，但仍以青霉素为首选。①青霉素类：A组溶血性链球菌至今仍对青霉素呈现高度敏感，因此青霉素列为首选，可给予青霉素，成人每日80万～120万U，小儿每日2万～4万U/kg，分3～4次肌注；应用普鲁卡因青霉素者每次40万～80万U，每日肌注1～2次，疗程均为10日。也可口服青霉素V，小儿每次250mg，每日2～3次，青少年和成人每次250mg，每日3～4次，或每次500mg，每日2次，疗程10日。由于患者的依从性，预计难以完成口服给药10日疗程者可予苄星青霉素（benzathine penicillin）单剂120万U肌注，儿童体重＜27kg者单剂60万U肌注。对幼儿患者可予阿莫西林混悬剂代替上述青霉素，疗程10日。②对青霉素过敏的患者替代选用红霉素的各种制剂，其剂量随制剂不同而异，但需注意红霉素酯类应避免用于妊娠期妇女，以防肝毒性反应的发生。③患者对青霉素过敏，但并非严重即刻反应即过敏性休克者，也可谨慎替代选用口服第一代、第二代头孢菌素类抗生素之一，疗程10日。近年来，有应用新的大环内酯类或口服新头孢菌素类，疗程≤5日治疗急性链球菌咽炎的报道，美国食品药品监督管理局（FDA）也批准阿奇霉素、头孢泊肟、头孢地尼5日疗程治疗急性链球菌咽炎，但由于缺乏全面研究的肯定结果，目前尚不推荐短于10日的疗法。磺胺药不易清除咽部细菌，A组链球菌对四环素耐药者多见，故均不宜选用。

丹毒和链球菌脓疱疮的抗菌药物选用与咽炎及扁桃体炎相同。

链球菌中毒性休克综合征的抗菌治疗，起病时应迅速投予广谱抗菌药作为经验治疗，一旦病原菌确定，即应投予高剂量的青霉素静脉滴注，青霉素过敏者可改为第一代头孢菌素，但应除外对青霉素类有过敏性休克病史的患者。侵袭性A组链球菌生长缓慢，但菌量高，此不同于一般链球菌，因此青霉素对组织中该菌的清除疗效不满意，也有报道予克林霉素或红霉素治疗或克林霉素联合青霉素治疗者，后两种药物在动物实验中具一定疗效，可能与该两类药物作用机制为抑制细菌蛋白合成，从而抑制该菌的M蛋白有关。除抗菌治疗外，起病初即应处于重点严密监护之下，常需予辅助呼吸机应用、血液透析、坏死筋膜切除、脓肿引流等措施的实施。中和毒素的特异性抗体等的应用尚在研究中。也有作者报道辅以静脉应用免疫球蛋白，有助于病死率的降低。

【预防】

由于A组链球菌感染与风湿热的密切关系，风湿性心脏病或风湿热患者宜预防应用抗菌药以防止风湿热复发。青霉素为首选预防用药，可应用苄星青霉素，成人每月肌内注射120万U，小儿60万～120万U，长期应用。对青霉素过敏者可予红霉素250mg，每日2次，长期服用。如患者不能坚持长疗程，可定期作咽拭培养，发现A组链球菌时则按急性链球菌咽炎予青霉素或红霉素治疗1个疗程，剂量同前述。对猩红热患者应予以隔离治疗以控制传染源，隔离期6日，咽拭培养转阴，无并发症者即可出院，亦可家庭隔离。幼托机构或学校发生猩红热流行时，对急性咽炎和扁桃体炎者，均应按猩红热隔离治疗，对易感人群中密切接触者检疫7～12日，也有主张给予青霉素预防用药者。

对带菌者亦应予青霉素治疗，直至培养转阴，以控制传染源，此对幼托机构的工作人员尤为重要。

链球菌呼吸道感染流行时应避免到拥挤的公共场所，减少飞沫传播病原而致感染机会。改善环境和注意个人卫生则可避免伤口污染，降低皮肤、伤口感染的发生率。

二、B组链球菌感染

B组链球菌又称无乳链球菌（*Str. agalactiae*），自1935年首次报告其为产褥期血流感染病原菌以来，已知该类细菌是产后感染和新生儿感染中重要病原菌之一，也是人类生殖道和肠道的正常菌群。

B组链球菌为革兰阳性球菌，在血琼脂平板上生长为灰白色菌落，直径3～4mm，环以β溶血透明带。按照B组链球菌的型特异性抗原可将该类菌分为若干型，如Ⅰa、Ⅰb/c、Ⅰa/c、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ和Ⅵ型。Ⅱ型常引起血流感染，Ⅲ型易致脑膜炎。

B组链球菌可寄殖于妊娠期妇女的阴道、肠道和尿道，新生儿可直接自母体，或分娩时由母体生殖道寄殖菌上行

感染。成人中B组链球菌感染少见，以产妇为主，少数情况下亦可为免疫功能低下者，如糖尿病、慢性肝功能不全、HIV感染、恶性肿瘤接受免疫抑制剂治疗等患者。

新生儿感染分为早发和迟发两个类型：①早发者在出生后6日内发病，平均发病时间为出生后12小时。母亲有产科并发症者占60%。早产儿较足月产者为多见。临床表现为无明确感染原发灶的血流感染、肺炎和脑膜炎。一般起病急、表现为嗜睡、进食差、黄疸、体温异常，常可出现急性呼吸窘迫综合征，约1/3患儿伴脑膜炎。病情重危，常在1～2日内死亡。随着人们对该类感染的重视，其病死率目前已有下降，现平均为4%～6%，而在70年代和80年代则分别为55%和10%～15%。然而低体重儿（体重＜1.5kg）病死率仍高，并明显高于足月产者。②迟发者感染发病时间为出生后7日至3个月，平均发病年龄为24日。临床表现主要为血流感染，40%伴发脑膜炎，多发于早产儿。症状多不典型，可仅表现为嗜睡、拒食，多伴发热。一些病儿可呈暴发型，在数小时内进展为中毒性休克、抽搐等，病死率高。脑膜炎患者（包括早期发病者）中25%～50%存活者有神经系统后遗症，如痴呆、脑积水等，1/3患儿失明、耳聋。此外，血流感染患者尚可有骨关节感染等迁徙病灶。

成人B组链球菌感染的发病除产妇外，在其他人群，包括非妊娠妇女中有增多趋势，多发生于免疫力低下或免疫缺陷的各种患者中，常为医院获得感染，病死率可高于婴儿。

B组链球菌所致生殖道感染多发生在产褥期妇女，最常见为子宫内膜炎和子宫切除术后伤口感染，少数重症感染者可发展为盆腔脓肿、中毒性休克和血栓性静脉炎。

免疫功能低下的成人患者易发生该类菌所致肺炎，最常见的原发病为糖尿病、脑梗死等。B组链球菌所致心内膜炎多发生在原有心瓣膜病变患者中，赘生物大为其特征，病死率可高达50%。该类菌尚可致血流感染、骨关节感染和皮肤软组织感染和尿路感染等。

B组链球菌感染的诊断需根据血、脑脊液、脓液等标本中分离获得病原菌确诊，但自黏膜表面获得该菌无诊断意义。近年来发展的几种酶免疫测定法、荧光实时PCR技术等，可在获培养结果前提供诊断参考依据，但作为常规应用，则尚需时日。

B组链球菌对青霉素依然保持了敏感，因此治疗新生儿、婴儿和成人B组链球菌感染的首选药物为青霉素，在病初感染病原未确定时可先予青霉素与氨基糖苷类抗生素的联合，以取得协同抗菌作用，并扩大抗菌谱，一旦病原菌明确后，可单用青霉素。由于B组链球菌对青霉素的敏感性较A组链球菌差，青霉素对B组链球菌的最低抑菌浓度（MIC）值可为A组链球菌的4～10倍；此外，B组链球菌在脑膜炎患者脑脊液中菌量可达10^7～10^8/ml，鉴于上述原因，青霉素的剂量高于治疗A组链球菌感染者，在脑膜炎患者则更高。治疗成人血流感染或软组织感染时青霉素（G）剂量为1000万～1200万U/d，新生儿及婴儿在治疗初始病原未明确前先以氨苄西林代替青霉素，氨苄西林每日剂量150mg/kg联合氨基糖苷类（后者必须在血药浓度监测下方可使用）。明确病原后改为青霉素（G）每日20万U/kg。如为脑膜炎及心内膜炎患者，氨苄西林及青霉素的剂量均需增大，治疗初始联合氨基糖苷类，明确病原后改为青霉素（G）。对青霉素过敏的患者尚可选用第一、二代头孢菌素类、氯霉素等，但需注意青霉素与头孢菌素类发生交叉过敏反应的可能性；新生儿、婴幼儿应用氨基糖苷类或氯霉素时必须在血药浓度监测情况下调整剂量，无监测条件者不宜使用。有青霉素过敏的成人患者，尚可考虑万古霉素的替代应用。对血流感染、肺炎、肾盂肾炎、皮肤软组织感染疗程为10日，而治疗脑膜炎的疗程至少14日，一般14～21日；治疗心内膜炎疗程至少4周，一般为4～6周或更长。B组链球菌感染的复发常与剂量及疗程不充足有关。

B组链球菌感染的预防，可给予抗菌药减少或消除该菌的人体寄殖，也可给予疫苗预防。一般可在妊娠26～28周时检查阴道有无B组链球菌寄殖，如培养阳性，在早产（＜37周）或羊膜早破时，即予以青霉素或氨苄西林预防新生儿感染。具有型特异性的多糖抗原疫苗，以及细菌多糖与破伤风类毒素结合的多价抗原疫苗已用于动物，证实对感染具保护作用，对健康人的临床研究也在进行中。

三、草绿色链球菌感染

草绿色链球菌（*Viridans streptococci*）通常是人体上呼吸道、女性生殖道和胃肠道（主要为口腔）的正常菌群，但该菌也可入侵人体无菌部位，引起危及生命的感染。近年来基于分子分类学研究，运用16S rRNA基因序列分析草绿色链球菌各菌属间的基因相关性，并根据其临床的重要性，将出现在临床标本中并可致病的草绿色链球菌分为4组：①缓症链球菌组；②变异链球菌组；③唾液链球菌组；④咽峡炎链球菌组，包括咽峡炎链球菌、星座链球菌和中间链球菌（表11-10-7）。也有分为下列4组：缓症链球菌组、变异链球菌组、唾液链球菌组及血液链球菌组。

草绿色链球菌目前仍是感染性心内膜炎的主要病原菌，占全部病原菌的20%，较之早年的75%有明显下降趋势。该菌也可致血流感染，在阳性血培养细菌中，草绿色链球菌占2.6%，但其中仅21%具有临床意义。草绿色链球菌菌血症在中性粒细胞减少症患者中发生频率高，尤其在骨髓移植者和肿瘤患者接受化疗时多见。某些患者可发展为血流感染。缓症链球菌和口腔链球菌在中性粒细胞减少症肿瘤患者链球菌血流感染中最常见。草绿色链球菌偶可致脑膜炎，以唾液链球菌为多见。此外，偶可致心包炎、腹膜炎、唾液腺炎、口面部感染、牙源性感染、中耳炎、鼻窦炎

等。草绿色链球菌自呼吸道标本，如痰液中分离获得，一般为正常寄殖菌群，但在少数情况下如标本取自于防污染毛刷，为单一细菌生长或同时有血培养阳性，患者有免疫低下基础疾病时该菌亦可为肺炎的病原菌。

表 11-10-7 草绿色链球菌的分类

缓症链球菌组	Mitisgroup
缓症链球菌	*S. mitis*
血链球菌	*S. sanguis, biotypes* 1, 2 *and* 3
副血链球菌	*S. parasanguis*
格氏链球菌	*S. gordonii*
嵴链球菌	*S. cristatus*
S. peroris	
婴儿链球菌	*S. infantis*
口腔链球菌	*S. oralis*
变异链球菌组	*Mutans group*
变异链球菌	*S. mutans*
表兄链球菌	*S. sorbrinus*
S. criceri	
鼠链球菌	*S. ratti*
汗毛链球菌	*S. downei*
猕猴链球菌	*S. macacae*
唾液链球菌组	*Salivarius group*
唾液链球菌	*S. salivarius*
前庭链球菌	*S. vestibularis*
嗜热链球菌	*S. thermophilus*
咽峡炎链球菌组	*S. anginosus group*
咽峡炎链球菌	*S. anginosus*
中间链球菌	*S. intermedius*
星座链球菌	*S. constellatus*

咽峡炎链球菌组细菌所致疾病多为侵袭性化脓性感染，此与其他草绿色链球菌不同。该组细菌可引起：①头面部感染：包括牙龈脓肿，并可伴发血流感染及迁徙性脓肿；可致口腔及颌面部感染和头及颈部感染，全鼻窦炎，严重者引发颅内感染；致脑脓肿和眶下脓肿，该组菌所致的颈部感染可导致发生危及生命的暴发型筋膜炎。②血流感染和心内膜炎：血流感染常伴有脏器和深部组织脓肿，在医院获得血流感染中该组链球菌是重要病原菌之一，尤其在中性粒细胞减少的癌症患者中常见。该组菌所致心内膜炎约占链球菌心内膜炎的3%～15%，易并发心肌脓肿和其他迁徙性脓肿。③中枢神经系统感染：多表现为脑脓肿，也可引起脊椎硬膜外、硬膜下脓肿。④腹部感染：肝脓肿、腹膜炎、盆腔脓肿、膈下脓肿，阑尾炎，腹部伤口感染、胆管炎等。⑤胸腔感染：肺脓肿、脓胸等。其他尚可致骨髓炎、关节炎等。在该组菌所致深部组织脓肿性感染中也可为与厌氧菌的混合感染。

草绿色链球菌对青霉素等β内酰胺类抗生素仍保持敏感，然而近年来出现了对青霉素和其他β内酰胺类抗生素的耐药菌。某些地区出现了对青霉素高度耐药株（MIC≥4mg/L），该类菌常呈多重耐药。耐药菌株主要自医院感染患者中获得。免疫缺陷者以及中性粒细胞减少症肿瘤患者的医院血流感染分离菌对青霉素敏感率分别为61%和43%；而在感染性心内膜炎等社区获得感染中的临床分离菌对青霉素敏感性改变不大，仍大多呈现敏感。草绿色链球菌对β内酰胺类耐药性应以药敏测定结果为准，但菌属之间存在敏感性差异，一般而言缓症链球菌敏感性最差，其次是口腔链球菌，血链球菌很少对β内酰胺类抗生素耐药。草绿色链球菌对氨基糖苷类抗生素耐药，但与青霉素联合后具有协同杀菌作用。该菌对万古霉素仍保持敏感，未发现有耐药菌。因此草绿色链球菌感染的治疗仍以青霉素为首选，头孢菌素类、林可霉素类、红霉素、氯霉素也可根据病情和药敏作为青霉素的替代选用药物。治疗心内膜炎时需与庆大霉素等氨基糖苷类联合。治疗由青霉素敏感菌所致脑膜炎时仍可选用青霉素，而对由耐多药菌所致者，则宜选用万古霉素联合第三代头孢菌素。除抗菌治疗外，凡有脓肿者均需及时引流。

四、肠球菌和牛链球菌感染

按Lancefield细菌分类，粪链球菌（*S. faecalis*）、屎链球菌（*S. faecium*）、坚忍链球菌（*S. durans*）、牛链球菌（*S. bovis*）、马链球菌（*S. equinus*）等因均含D抗原，称为D组链球菌。近年来随着核酸杂交、细胞脂肪酸等技术的开展，趋向将DNA同源的上述某些链球菌归为独立菌属，即肠球菌属。包括12个种和1个变异种。在肠球菌属中主要为粪肠球菌（*E. faecalis*），少数为屎肠球菌（*E. faecium*）、坚忍肠球菌（*E. durans*）等；而牛链球菌等因DNA同源性小，则属非肠球菌。

（一）肠球菌感染 肠球菌属中对人类致病者主要为粪肠球菌，少数为屎肠球菌、坚忍肠球菌等。肠球菌属为人类肠道正常菌群，在外界环境中亦存在。该类菌可致院外感染，也可致医院感染，且后者呈增多趋势。目前肠球菌已成为医院感染重要病原菌之一，在尿路和伤口感染病原菌中可占第二位，在菌血症或血流感染中占第三位。医院感染的危险因素有严重原发疾病、长期住院、尿路或血管内留置导管、腹膜透析、抗生素的应用，尤其广谱抗生素如头孢菌素类的应用等。近年来万古霉素耐药肠球菌（*vancomycin resistant enterococcus*, VRE）在肠球菌中所占比例升高。其所致感染多发生于重症监护室、肿瘤病房、血液病房等患者中。VRE耐药表型有Van A、Van B、Van C和Van D等数种，属Van A者对万古霉素及替考拉宁均高度耐药；属Van B者对万古霉素可呈现不同程度耐药，而对替考拉宁可呈现敏感；属Van C者对万古霉素呈低度耐

药,对替考拉宁敏感;属 Van D 者对万古霉素呈中度敏感,对替考拉宁呈低度耐药或敏感。

由肠球菌所致感染如下。

1. 尿路感染 在粪肠球菌所致感染中最为常见,医院尿路感染多发生于留置导尿管或其他器械应用的患者,多表现为下、上尿路感染,少数为前列腺炎和肾周脓肿,在院外单纯性尿路感染中肠球菌所致者相对少见。

2. 血流感染和心内膜炎 尿路、腹腔、盆腔感染,烧伤后伤口感染等均可成为血流感染的入侵病灶,肠球菌约可占感染性心内膜炎病原菌的 5%~15%,主要为粪肠球菌,少数为屎肠球菌、鸟肠球菌(*E. avium*)、坚忍肠球菌等。

3. 腹腔、盆腔感染 较大肠埃希菌和厌氧脆弱拟杆菌引起者为少见,常系与上述细菌的混合感染。

4. 其他 少见情况下肠球菌可致伤口感染、蜂窝织炎、脑膜炎,极少致呼吸道感染。由粪肠球菌、屎肠球菌引起的早产儿血流感染和脑膜炎有少数病例报道。

肠球菌对多种抗生素呈现耐药,仅对青霉素、氨苄西林呈中度敏感,因此对大多数肠球菌感染者,宜选用青霉素或氨苄西林治疗包括尿路感染、腹膜炎和伤口感染,万古霉素或替考拉宁仅是对青霉素过敏患者或肠球菌(通常为屎肠球菌)对青霉素呈高度耐药感染者的替代选用药物。肠球菌的大多菌株仍对呋喃妥因敏感,因此尿路感染时仍可选用该药。肠球菌所致严重感染,如血流感染、心内膜炎等则需青霉素或氨苄西林与氨基糖苷类联合用药,或青霉素、氨苄西林与万古霉素的联合应用。万古霉素耐药肠球菌的出现,使该类菌感染的治疗颇为困难,目前噁唑烷酮类新药利奈唑胺已被批准用于治疗万古霉素耐药肠球菌感染,包括血流感染的治疗。肠球菌心内膜炎治疗药物剂量需大,疗程宜长,以减少复发(详见第十六篇第十三章"感染性心内膜炎")。

(二) 牛链球菌感染 牛链球菌属 D 组链球菌,常被错误鉴定为肠球菌或属草绿色链球菌的唾液链球菌(*S. salivarius*),牛链球菌引起的最常见感染为血流感染和心内膜炎,胃肠道是该菌最常见的入侵门户,肝胆系统、泌尿道等也是可能的入侵途径。约有 20%~50% 的血流感染患者伴发心内膜炎。心内膜炎患者发病前多有瓣膜异常或系修补瓣膜。牛链球菌血流感染或心内膜炎患者常伴有肠道恶性肿瘤。

牛链球菌对青霉素、氨苄西林均呈高度敏感,其他抗生素如广谱青霉素类哌拉西林、头孢噻吩、红霉素、克林霉素和万古霉素均对该菌有良好抗菌作用。牛链球菌血流感染、心内膜炎仍宜选用青霉素与氨基糖苷类的联合;根据病情,万古霉素亦可作为替代选用药物之一。

五、其他链球菌和明串珠菌感染

对人类可致病的链球菌尚有 C、E、F、G、H、K、O 组等,以及中间型链球菌等。现将 C、G 组和中间型链球菌感染分叙如下。

(一) C 和 G 组链球菌感染 C 和 G 组链球菌均呈 β-溶血,C 组链球菌中的类马链球菌(*S. equinsimilis*)常引致人类感染,兽瘟链球菌(*S. zooepidemicus*)偶致人类感染。G 组链球菌在一些恶性肿瘤、糖尿病患者中易感。C 和 G 组链球菌可为正常菌群存在于人类鼻咽部、皮肤、生殖道、胃肠道等部位,也可存在于动物体内,因此发病可为内源性,也可为外源性感染。临床表现为急性咽炎、皮肤软组织感染、化脓性关节炎、骨髓炎、心内膜炎、脑膜炎、血流感染等。C 组链球菌咽炎后尚可并发肾小球肾炎。

C 和 G 组链球菌感染均以青霉素为适宜选用药物,其他半合成青霉素如氨苄西林、头孢菌素类的头孢唑林等亦可选用。克林霉素、红霉素和氯霉素对 G 组链球菌作用差,宜根据药敏结果选用。感染严重者,如血流感染、心内膜炎等宜联合氨基糖苷类或万古霉素应用。

(二) 明串珠菌感染 明串珠菌属(*Leuconostoc species*)为革兰阳性球菌或球杆菌,呈成对或链状生长,形态上常被错认为链球菌。该菌属为固有万古霉素耐药菌属之一。以往认为明串珠菌对人类并不致病,但近年来有报道在人粪和胃管中可分离到该菌,并有该菌致血流感染、脑膜炎(包括新生儿脑膜炎)等感染的少数病例报道。体外药敏显示明串珠菌对万古霉素和替考拉宁耐药,但对青霉素、氨苄西林、克林霉素、米诺环素、红霉素、妥布霉素和庆大霉素呈现敏感;对头孢菌素类、四环素、多西环素、氯霉素和亚胺培南呈中度敏感;对 SMZ/TMP、夫西地酸和磷霉素呈现耐药。由于明串珠菌感染甚为少见,自目前有限的临床资料中可看出青霉素或氨苄西林是该菌感染的可选药物。

参考文献

1. Murray PR. Manual of Clinical Microbiology. 10th ed. USA:ASM Press,2011.

2. Mandall GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. USA:Churchill Livingstone,2010.

3. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Clinical Infectious Diseases, 2002, 35(2):113-125.

4. Cole JN, Barnett TC, Nizet V, et al. Molecular insight into invasive group A streptococcal disease. Nat Rev Microbiol, 2011, 9(10):724-736.

5. Marshall CS, Cheng AC, Markey PG, et al. Acute post-streptococcal glomerulonephritis in the Northern Territory of Australia: a review of 16 years data and comparison with the literature. Am J Trop Med Hyg, 2011, 85(4):703-710.

6. Lynskey NN, Lawrenson RA, Sriskandan S. New understandings in *Streptococcus pyogenes*. Curr Opin Infect Dis, 2011, 24(3):196-202.

7. Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F, et al. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. Clin Ther, 2011, 33(1): 48-58.

8. Wessels MR. Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. N Engl J Med, 2011, 364(7): 648-655.

9. Shulman ST, Tanz RR. Group A streptococcal pharyngitis and immune-mediated complications: from diagnosis to management. Expert Rev Anti Infect Ther, 2010, 8(2): 137-150.

10. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. Lancet, 2012, 379 (9815): 547-556.

第十七节 肺炎链球菌感染

杨 帆

肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)是肺炎、脑膜炎、鼻窦炎和中耳炎的常见病原菌。肺炎链球菌感染罹患率高、致死亡人数多，仍是对公众健康、生命的重大威胁之一。

【病原】

肺炎链球菌属链球菌科，为革兰阳性双球菌，兼性厌氧，营养要求高，在含血液培养基上才能生长，在5%～10%CO_2环境下生长更佳。肺炎链球菌在血平板上形成1mm大小灰白色、半透明菌落，周围为α溶血圈。孵育48小时以上，细菌产生足量自溶酶而溶解，菌落中央下陷呈典型"脐状"。肺炎链球菌可被奥普托辛(optochin)抑制或胆盐溶解，据此可鉴别肺炎链球菌与其他α溶血链球菌。由于肺炎链球菌已有奥普托辛耐药株，而同属的*Streptococcus pseudopneumoniae*亦可对奥普托辛敏感，胆汁溶解试验更为可靠。

除少数致结膜炎的菌株外，几乎所有肺炎链球菌菌株均可形成荚膜。宿主携带肺炎链球菌或发生肺炎链球菌感染后，可产生荚膜多糖型特异性抗体，建立特异型免疫。根据细菌荚膜多糖的抗原性差异可分为若干血清型(serotype)，迄今已发现90余种肺炎链球菌血清型。血清型是肺炎链球菌的重要表型，可用于追踪耐药克隆传播、疫苗保护效果调查等流行病学研究。肺炎链球菌可通过与外来基因重组发生血清型转换。国内、外调查均显示，临床分离株或健康者携带株通常集中在10～20余种血清型。我国2项儿童分离肺炎链球菌血清型分布调查显示7、10和13价疫苗的覆盖率分别为66%～76%、67%～77%和85%～92%，对耐药株的覆盖率更高。这种血清型集中分布趋势提示含部分血清型的疫苗即可提供较高的保护率，且疫苗使用有利于抑制耐药菌传播、降低耐药率。

肺炎链球菌不产β内酰胺酶，对β内酰胺类抗生素耐药实由于该菌的青霉素结合蛋白(penicillin binding proteins, PBPs)发生变异，使药物与靶位结合力降低所致。肺炎链球菌对大环内酯类的耐药机制主要有两种：一种为靶位核糖体RNA变异，导致对大环内酯类(macrolides)、林可霉素类(lincosamides)和链阳菌素类(streptogramins)均高度耐药，故称为MLS表型，耐药基因为erm(B)；另一种是细菌主动外排抗菌药物导致大环内酯类抗生素低度耐药，但对克林霉素、链阳性菌素仍敏感，称为M表型，耐药基因为mef(A)。肺炎链球菌对氟喹诺酮类耐药的机制是药物与其作用靶位拓扑异构酶Ⅳ和(或)DNA旋转酶(DNA gyrase)结合力下降。

肺炎链球菌对抗菌药物的耐药性一般由染色体介导。染色体发生点突变通常不足以对多数抗菌药物产生耐药，但肺炎链球菌具有很强的摄取外来DNA的能力，通过转化、转座从耐药肺炎链球菌或中间链球菌等其他细菌获得耐药基因。同时，流行病学研究显示在耐药率较高地区，耐药菌株往往集中在少数几个全球流行的耐药克隆，表明耐药菌株的克隆传播是耐青霉素肺炎链球菌日益增多的主要原因。肺炎链球菌分子流行病学监测网(pneumococcal molecular epidemiology network, PMEN, http://www.sph.emory.edu/PMEN/index.html)已报道40余个洲际传播的耐药克隆。我国已发现Spain^{23F}-1、Spain^{6B}-2、Taiwan^{19F}-14和Taiwan^{23F}-15等耐药克隆，其中Taiwan^{19F}-14尤为多见。

【流行病学】

肺炎链球菌是人体正常寄殖菌之一，在5%～10%的健康成人和20%～40%的健康儿童鼻咽部可分离到肺炎链球菌，2岁以下儿童携带率可更高。在部分人鼻咽部可同时寄殖2株以上肺炎链球菌。

肺炎链球菌感染多由于鼻咽部原有寄殖菌入侵肺部、鼻窦、中耳、血流等部位而引起，其危险因素包括：①新的血清型菌株寄殖；②各类先天性体液免疫功能障碍、血液系统疾病、HIV感染；③粒细胞缺乏或功能障碍；④镰状细胞性贫血、无脾患者；⑤糖尿病、肝硬化，肾功能不全，营养不良，器官移植患者，酗酒者；⑥慢性阻塞性肺疾病，哮喘患者，吸烟者，流感病毒等感染后；⑦2岁以下或65岁以上人群；⑧某些人群如美国非洲裔人，阿拉斯加或澳大利亚土著；⑨托儿所、军营、监狱、收容所和养老院等人群密度高、接触密切的环境中。

肺炎链球菌感染罹患率和病死率均较高。美国肺炎链球菌肺炎年发病率为(68～260)/10万，其中肺炎链球菌肺炎伴菌血症发病率为(15～19)/10万；肺炎链球菌脑膜炎年发病率为(1.2～2.8)/10万，病死率达19%～26%；此外约半数6个月至3岁美国儿童罹患过中耳炎。据估计，全球每年肺炎链球菌感染病例数为1400余万例，其中中国约为170万例；全球因肺炎链球菌感染死亡成人和5岁以下儿童分别超过100万人。

近20年来,全球绝大部分地区分离的肺炎链球菌对青霉素、头孢菌素的耐药性呈上升趋势。根据肺炎链球菌对青霉素的敏感性分为青霉素敏感肺炎链球菌(*penicillin sensitive Streptococcus pneumoniae*,PSSP),青霉素中介肺炎链球菌(*penicillin intermediate Streptococcus pneumoniae*,PISP),青霉素耐药肺炎链球菌(*penicillin resistant Streptococcus pneumoniae*,PRSP)。2008年美国临床实验室标准化协会(CLSI)根据临床和实验研究调整了肺炎链球菌判断标准,将肺炎链球菌对青霉素敏感性标准分为静脉给药脑脊液分离株、静脉给药非脑脊液分离株和口服给药3种,其中静脉给药非脑脊液分离株对青霉素敏感、中介和耐药的临界浓度大幅提高至≤2mg/L、4mg/L和≥8mg/L。2010年CHINET细菌耐药监测结果显示PISP和PRSP在成人非脑脊液分离株中分别仅占3.3%和3.4%,但在儿童非脑脊液分离株中PISP和PRSP分别占15.9%和13.8%。肺炎链球菌对头孢菌素类的敏感性随其对青霉素耐药程度增高而降低,青霉素耐药菌株对头孢呋辛等第二代头孢菌素耐药率高。国内个别城市儿童分离株对头孢呋辛耐药率可达29%~41%,但对头孢曲松耐药菌株仍较少见。北美地区肺炎链球菌对大环内酯类耐药率较低、且多数为低度耐药(M表型),而国内分离菌株对大环内酯类耐药率均很高,且多数为高度耐药(MLS表型),如北京、上海、广州等地菌株对红霉素和克林霉素的耐药率高达90%或以上,其中MLS型耐药株占70%以上。多数地区肺炎链球菌分离株对氟喹诺酮类的耐药率较低,约1%~4%,但亦呈缓慢上升趋势,个别报道肺炎链球菌对左氧氟沙星耐药率已超过10%,应予关注。各地区肺炎链球菌分离株对四环素、SMZ/TMP及氯霉素等药物耐药率差异较大,分别为23%~96%、28.9%~88%和20%~30%。我国肺炎链球菌耐药监测资料主要来自少数大城市,样本量较小,对于肺炎链球菌这一社区获得性感染的重要病原菌来说,其代表性尚不够全面。美国等国家近年广泛应用肺炎链球菌疫苗也对细菌耐药性的变迁产生了很大影响。

【发病机制与病理】

肺炎链球菌的发病机制包括与宿主细胞黏附、入侵组织细胞、逃避机体免疫系统的作用以及通过诱发炎症反应和产生毒素造成组织损伤等环节。肺炎链球菌通过其表面黏附素(表面黏附素A、胆碱结合蛋白)和上皮细胞受体等与宿主鼻咽部上皮细胞复合糖部位结合而定植。如有病毒感染或过敏反应造成咽鼓管或鼻窦开口水肿、堵塞,或因吸烟、病毒感染等因素损伤支气管纤毛运动、刺激黏膜分泌大量黏液,使鼻窦、气管、中耳等部位清除入侵细菌的能力减弱而导致感染。荚膜则可阻碍多核细胞的吞噬和抗体的调理作用,使细菌逃避宿主免疫系统的攻击,是肺炎链球菌的重要毒力因子。肺炎链球菌溶血素(pneumolysin)和磷壁酸、肽聚糖、C-多糖等细胞壁等成分激活补体旁路和传统途径,引发强烈炎性反应,是造成组织损伤的主要机制。典型的肺炎链球菌肺炎为大叶性肺炎,病灶位于肺叶或肺段,病理改变有充血期、红色肝变期、灰色肝变期和消散期四个阶段。

【临床表现】

肺炎链球菌不仅可以直接由鼻咽部入侵中耳、鼻窦、支气管、肺部和胸腔等部位引起黏膜疾病(mucosal diseases),还可经血流播散导致中枢神经系统、腹腔、关节、心瓣膜、心包等无菌部位的侵袭性肺炎链球菌病(invasive pneumococcal diseases,IPD)。

(一)肺炎和慢性支气管炎急性加重 肺炎链球菌在社区获得性肺炎病原菌中居首位,所占比例因不同地区、人群、基础疾病、检测方法以及检测前抗菌治疗情况等因素而异,约为10%~50%以上。肺炎链球菌亦是入院5天内发生的医院获得性肺炎和慢性支气管炎急性加重的主要病原菌之一。约10%~24%肺炎链球菌肺炎患者可合并菌血症,这类患者病死率可高达30%,其中需入住ICU治疗的患者病死率更可高达76%。约40%的肺炎链球菌肺炎患者有胸腔渗出,但多数量少无法穿刺,约2%~5%的病例合并脓胸。尚可发生急性心肌梗死、充血性心力衰竭、房颤和室性心动过速等非感染并发症。

(二)化脓性中耳炎和鼻窦炎 肺炎链球菌所致中耳炎患者占病原菌查明的化脓性中耳炎的40%~50%,占全部病例的30%~40%,居化脓性中耳炎病原菌的首位或仅次于流感嗜血杆菌。成人和儿童急性鼻窦炎患者中,肺炎链球菌分别占病原菌的20%~41%和36%,居首位或仅次于流感嗜血杆菌。

(三)化脓性脑膜炎 肺炎链球菌是社区获得性化脓性脑膜炎的常见病原菌,在流行性脑膜炎非流行期,居成人化脓性脑膜炎病原菌的第一位。美国等国家广泛应用流感嗜血杆菌疫苗后,肺炎链球菌也成为6个月以上小儿化脓性脑膜炎的最常见病原菌。肺炎链球菌脑膜炎可由鼻窦炎、中耳炎扩散或血流播散所致,其危险因素为头部创伤、脑脊液鼻漏等。据报道肺炎链球菌脑膜炎病死率可高达40%,50%的存活患者有听力损害、运动障碍等后遗症。

(四)其他部位感染 在前抗生素时代,肺炎链球菌引起的化脓性关节炎、骨髓炎、感染性心内膜炎、化脓性心包炎、腹膜炎、盆腔炎、脑脓肿、结膜炎以及皮肤、软组织感染多见。随着抗菌药物的广泛应用,上述感染曾迅速减少,但近年由于耐药菌株的广泛流行和HIV感染率的上升,此类感染又渐趋增多。

【诊断】

各种肺炎链球菌感染的临床表现并无特异性,病原学检查对于临床合理选用抗菌药物有重要意义。

细菌培养仍是病原菌检查的主要手段。血液、脑脊液、中耳液、鼻窦渗出液、胸腔渗出液和腹腔渗出液等无菌部位标本如培养获肺炎链球菌，病原诊断即可确立。脑脊液离心后革兰染色涂片见革兰阳性双球菌高度提示肺炎链球菌脑膜炎。痰标本由于可能被鼻咽部寄殖菌污染，必须同时作痰涂片革兰染色和显微镜检，如为合格痰标本、镜检见革兰阳性双球菌培养并获肺炎链球菌时，可推断病原为肺炎链球菌；如血培养同时获肺炎链球菌，则可确定病原诊断。

检测尿液中C-多糖抗原诊断成人肺炎链球菌肺炎敏感率为50%～80%，合并菌血症者敏感率达70%～90%，特异性达90%，且快速、简便，具有较高病原诊断价值。但儿童由于肺炎链球菌携带率高，常可导致假阳性结果。

【治疗】

制订肺炎链球菌感染治疗方案时，应考虑细菌药敏试验结果、感染部位、病情严重程度和抗菌药物的药动学特性等因素。PSSP感染首选青霉素、氨苄西林、阿莫西林，亦可选用头孢呋辛等第二代头孢菌素或头孢曲松、头孢噻肟等药物。PISP感染宜选用大剂量青霉素、氨苄西林、头孢曲松或头孢噻肟。PRSP感染则可头孢曲松、头孢噻肟或万古霉素单用或联合其他抗菌药。治疗肺炎链球菌肺炎通常均宜采用注射剂。鼻窦炎、化脓性中耳炎及病情较轻无合并症的肺炎患者可予口服给药。重症或伴合并症的肺炎患者宜联合用药，有报道接受β内酰胺类药物联合大环内酯类药物治疗患者病死率低于接受β内酰胺类药物单药治疗患者。化脓性脑膜炎患者宜选用脑脊液中可达较高浓度的药物静脉给药，有资料显示合并使用地塞米松2～4天可显著改善预后。

11

左氧氟沙星、加替沙星和莫西沙星等新氟喹诺酮类药物对肺炎链球菌具有良好抗菌活性，口服吸收良好，在呼吸道组织中浓度高，部分品种有注射剂和口服剂型可序贯给药，在肺炎链球菌对β内酰胺类、大环内酯类等药物耐药性日益严重情况下，可作为治疗PRSP感染的替代药物，但必须警惕其广泛使用或滥用可能导致细菌耐药性迅速上升。

【预防】

疫苗接种是预防肺炎链球菌感染的有效手段。许多国家已经将肺炎链球菌疫苗列入计划免疫。美国等国家在人群中广泛接种肺炎链球菌疫苗后，不仅侵袭性肺炎链球菌疾病发病率下降，还由于现有疫苗涵盖主要耐药克隆的血清型，减少了耐药克隆在人群的传播，无论疫苗接种者或非疫苗接种者分离菌株的耐药率均下降。目前已上市的有荚膜多糖疫苗和蛋白结合疫苗。23价荚膜多糖疫苗对2岁以下儿童和免疫缺陷人群保护作用差，对65岁以上人群的保护作用也稍差，目前推荐用于65岁以上老年人或19～64岁成人具有肺炎链球菌感染易患因素者。7价蛋白结合疫苗免疫原性增强，2001年在美国上市并广泛用于2岁以下儿童和2～5岁肺炎链球菌易感人群后保护效果显著。但由于其覆盖血清型较少，接种疫苗地区因此发生血清型分布漂移，临床分离菌株中19A等非疫苗血清型比例呈显著上升趋势，且耐药菌株中19A等非疫苗血清型比例亦上升。针对这一趋势，扩大血清型覆盖率的9、10、11和13价蛋白结合疫苗陆续研究并上市。

参考文献

1. 朱德姝，汪复，胡付品等. 2010年中国CHINET细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志，2011，11(5)：321-329.

2. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th Ed. Philadephia: Churchill Livingstone, 2010.

3. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Disease Society of America/America Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired Pneumoniae in adults. Clin Infect Dis, 2007, 44(2): S27-72.

4. Gilbert DN, Mollering RC, Eliopoulous RC, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 41th ed. Sperryville VA: Antimicrobial Therap Inc, 2011.

5. Yang F, Xu XG, Yang MJ, et al. Antimicrobial susceptibility and molecular epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* isolated from Shanghai, China. Int J Antimicrob Agents, 2008, 32(5): 386-391.

6. Yao KH, Wang LB, Zhao GM, et al. Pneumococcal serotype distribution and antimicrobial resistance in Chinese children hospital from pneumoniae. Vaccine, 2011, 29(12): 2296-2301.

7. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. Lancet, 2009, 374(9693): 893-902.

第十八节　肠球菌属细菌感染

李光辉

肠球菌(*Enterococcus*)属链球菌科，是人类和动物肠道正常菌群的一部分，通常在腹腔和盆腔感染患者分离的混合菌群中发现。既往认为肠球菌属是对人类无害的共栖菌，但近年的研究已证实了肠球菌属的致病力。肠球菌属可导致社区获得性感染，也可导致医院获得性感染，且后者呈增多趋势。目前肠球菌属已成为医院感染的重要病原菌之一，在尿路感染和手术部位感染病原菌中可占第二位，在血流感染病原菌中占第三位。肠球菌属不仅可引起尿路感染、皮肤软组织等感染，还可引起危及生命的腹腔感染、血流感染、心内膜炎和脑膜炎等。据报道近年来临床上还出现了万古霉素耐药肠球菌(VRE)，其所致感染多发生于重症监护室、肿瘤、血液病等患者中。

【病原】

（一）生物学特征 肠球菌属为圆形或椭圆形、呈链状排列的革兰阳性球菌，无芽胞、无鞭毛，为需氧或兼性厌氧菌。肠球菌属对营养要求较高，在含有血清的培养基上生长良好。在血平板上经37℃培养18小时后，可形成灰白色、不透明、表面光滑、直径0.5～1mm大小的圆形菌落，不同的菌株可表现为β溶血或α溶血。与同科链球菌的显著不同点在于肠球菌在生化反应上能耐受高盐和胆汁培养基，并对许多抗菌药物表现为固有耐药。

（二）分类 肠球菌有30多个亚型属，其中从人分离的有以下菌种：鸟肠球菌、铅黄肠球菌、盲肠肠球菌、哥伦比亚肠球菌、殊异肠球菌、耐久肠球菌、粪肠球菌、屎肠球菌、黄色肠球菌、鹑鸡肠球菌、海氏肠球菌、病臭肠球菌、蒙氏肠球菌、类鸟肠球菌、棉子糖肠球菌、解糖肠球菌、杀鱼肠球菌、孤立肠球菌和硫黄肠球菌等。其中对人类致病者主要为粪肠球菌和屎肠球菌。在临床分离菌株中粪肠球菌占85%～95%，屎肠球菌占5%～10%，其余少数为耐久肠球菌和其他肠球菌。但近年来资料显示，屎肠球菌所占比例逐渐升高，可达20%～30%或以上。

（三）耐药性 肠球菌属的耐药性包括固有耐药、获得性耐药及耐受性3种，以前两者较为重要。由于肠球菌细胞壁坚厚，对头孢菌素类、林可酰胺类、大环内酯类、磺胺类等许多抗菌药物表现为固有耐药。对青霉素类、氨基糖苷类和万古霉素等常为获得性耐药。粪肠球菌对各种抗菌药的敏感性高于屎肠球菌。

肠球菌属对青霉素、氨苄西林、阿莫西林中度敏感。肠球菌属对青霉素类的耐药机制主要为细菌产生一种特殊的青霉素结合蛋白，后者对青霉素亲和力减低，从而导致耐药。此种耐药以屎肠球菌多见。青霉素类不能导致肠球菌属自溶，因此对肠球菌属而言，青霉素为抑菌剂，而非杀菌剂。少数情况下，细菌可产生大量青霉素酶导致耐药，但通常用头孢硝噻吩纸片不易检出，因此其确切发生率可能被低估。

肠球菌属对氨基糖苷类的耐药性有2种：①中度耐药性，系细胞壁渗透障碍所致，此种耐药菌对青霉素或糖肽类联合氨基糖苷类敏感；②高度耐药性（庆大霉素MIC≥500mg/L，链霉素≥2000mg/L），系细菌产生质粒介导的氨基糖苷类钝化酶APH(2″)-AAC(6″)所致，此种耐药菌青霉素或糖肽类与氨基糖苷类的协同作用消失。因此测定肠球菌属对氨基糖苷类的耐药程度，对于临床用药有重要参考意义。

肠球菌属对万古霉素的耐药表型有Van A、Van B、Van C、Van D、Van E、Van G、Van L、Van M，其中5种基因型是获得性耐药，只有Van C型是天然耐药。医院内流行的主要是Van A和Van B型。属Van A者对万古霉素及替考拉宁均高度耐药；属Van B者对万古霉素可呈现不同程度耐药，而对替考拉宁可呈现敏感；属Van C者为体质性耐药，细菌对万古霉素呈低度耐药，对替考拉宁敏感；属Van D者对万古霉素呈中度敏感，对替考拉宁呈低度耐药或敏感；属Van E者对万古霉素呈低度耐药，对替考拉宁敏感，但与Van C的氨基酸序列同源性仅55%。中国CHINET细菌耐药检测资料显示：2010年共检出73株VRE，其中1829株粪肠球菌中10株为VRE、1817株屎肠球菌中63株为VRE，上述VRE菌株中绝大部分为Van A型基因。

【发病机制】

肠球菌属为条件致病菌，引起肠球菌严重感染的危险因素为免疫功能损害的患者，如晚期肿瘤、肝硬化、糖尿病、粒细胞减少等严重原发疾病患者，长期住院、胃肠道外科手术、留置导尿管或血管内留置导管、腹膜透析、人工心脏瓣膜植入、广谱抗菌药尤其对肠球菌不具抗菌活性的头孢菌素类的应用等。

以往认为肠球菌感染为内源性感染，即由于患者本身的肠球菌引起。动物实验显示在不同情况下，肠球菌具有自胃肠道移位至肠系膜淋巴结的能力。然而近期的研究显示肠球菌亦可通过医务人员的手间接传播，引起医院感染。

肠球菌属侵入机体局部皮肤、黏膜等破损处，可引起局部炎症，炎症部位细菌大量繁殖侵入血流引起血流感染，粪肠球菌易黏附至心瓣膜，引起心内膜炎。肠球菌心内膜炎的发病率增高与先天性心脏病生存时间延长、老年患者心瓣膜的退行性病变和尿路感染的增多等有关。患者大多为60岁以上，男性多见，占总发病数的57%～73%。

【临床表现】

（一）尿路感染 在粪肠球菌所致感染中最为常见，绝大部分为医院感染，多发生于留置导尿管、其他器械操作和尿路结构异常的患者。美国463个医院的医院感染调查显示：肠球菌是导尿管相关尿路感染第三位病原菌，粪肠球菌、屎肠球菌和其他肠球菌分别占40%、25%和35%。常表现为膀胱炎、肾盂肾炎，少数为前列腺炎和肾周脓肿，肾盂肾炎和肾周脓肿可伴有血流感染。老年男性容易发生肠球菌尿路感染，同时还可能合并前列腺炎或附睾炎。

（二）血流感染 在肠球菌属感染中居第3位。医院获得性血流感染中由肠球菌属所致者，仅次于凝固酶阴性葡萄球菌和金葡菌居第三位，其中87%为粪肠球菌、9%为屎肠球菌、4%为耐久肠球菌。入侵途径多为尿路感染，腹腔感染、盆腔感染，创伤尤其是烧伤、压疮、糖尿病足合并感染，血管内导管，胆道感染等。相关危险因素为恶性肿瘤、粒细胞缺乏、肾功能不全、糖尿病、应用肾上腺皮质激素或应用对肠球菌属无抗菌活性的抗菌药物如头孢菌素类等、外科手术、烧伤、多发性创伤、入住重症监护室及新生儿监护室等。病死率12.6%～57%。

11

（三）心内膜炎　约5%～15%的心内膜炎由肠球菌属所致。病原菌主要为粪肠球菌，少数为屎肠球菌、鸟肠球菌、铅黄肠球菌、耐久肠球菌、鹑鸡肠球菌和棉子糖肠球菌等。肠球菌心内膜炎患者多有基础心瓣膜疾病或人工瓣膜，主要累及二尖瓣和主动脉瓣，病原菌多来自泌尿生殖道，其他依次为胃肠道和牙科手术后，部分患者中该菌来源不明。常见诱因为膀胱镜检查、子宫全切术、前列腺切除术、经直肠前列腺穿刺活检、体外冲击波碎石术、结肠镜检查和肝活检等。大多数病例起病缓，呈亚急性表现，临床症状包括发热、消瘦、非特异性胸痛、疲乏等。主要体征有瘀点、心脏杂音、奥斯勒结节（15%等）。非典型症状包括多发性关节炎、椎间盘炎、痴呆症、迁徙性病灶、脾脓肿、脓胸等。常见并发症有心衰（50%），多数需要做瓣膜置换；约27%～43%患者出现栓塞，常发生在脑部。心衰和栓塞的病死率为11%～35%。

（四）腹腔、盆腔感染　在肠球菌属感染中居第二位。腹腔、盆腔感染中肠球菌属检出率低于大肠埃希菌和脆弱拟杆菌居第三位，常系与后两者之一的混合感染。肠球菌属是肠道和泌尿生殖道正常定植菌，腹腔或盆腔感染时容易培养出肠球菌，通常与其革兰阴性菌和厌氧菌一起分离。但是否参与感染仍有争议，分析显示在6项应用对该菌无抗菌活性的抗菌药物治疗腹腔感染的试验中，尽管开始治疗前20%～30%分离出肠球菌，但是无一例患者治疗失败。相反也有数项研究证实肠球菌能导致抗菌药物治疗失败，其中包括一项330例随机双盲试验显示肠球菌感染是可能导致治疗失败的独立因素之一。有资料显示肠球菌可能增加腹腔手术后感染率和导致病死率上升。

（五）其他　少见情况下肠球菌属可引起外科伤口或烧伤创面感染、皮肤软组织、骨、关节感染和脑膜炎，但极少引起呼吸道感染。

11

【诊断】

肠球菌属感染的诊断主要依靠各种不同部位感染的临床表现和有关标本（血、尿、腹腔渗出物、关节液、脑脊液等）的涂片和（或）培养找到病原菌。虽然痰液或支气管分泌物中经常分离到肠球菌，但该菌极少引起呼吸道感染；亦很少引起原发性蜂窝织炎。

【治疗】

治疗肠球菌属所致尿路感染可单用青霉素、氨苄西林或阿莫西林。由于多数肠球菌仍对呋喃妥因敏感，因此后者亦可用于肠球菌属所致下尿路感染的治疗。磷霉素在体外对粪肠球菌和屎肠球菌均有抗菌活性，可用于该类菌所致尿路感染的治疗。氟喹诺酮类抗菌药如左氧氟沙星、加替沙星对肠球菌属具有抗菌活性，可用于尿路感染，但由于耐药率愈来愈高，应根据药物敏感实验结果选用。

肠球菌属所致腹膜炎、血流感染、心内膜炎和脑膜炎等的治疗宜选用青霉素或氨苄西林联合氨基糖苷类，后者一般选用庆大霉素，但药物敏感实验对高浓度氨基糖苷类耐药者无效。治疗肠球菌心内膜炎时药物剂量需大，疗程宜长，以减少复发。如患者对青霉素过敏或氨苄西林耐药，可改用万古霉素、去甲万古霉素或替考拉宁，必要时联合氨基糖苷类，但必须监测两者的血药浓度。腹腔感染患者如腹腔引流液中分离出肠球菌，在下述情况下应进行抗肠球菌治疗：免疫缺陷患者、合并医院感染腹膜炎或腹腔脓肿的重症患者，心脏瓣膜置换合并腹膜炎以及长期使用对肠球菌无活性的广谱抗菌药物患者。

万古霉素耐药肠球菌的出现，使其所致感染的治疗颇为困难，应依据药敏试验结果和临床情况选择用药，并宜联合用药。新抗菌药如利奈唑胺、替加环素、达托霉素对VRE体外有效。利奈唑胺对绝大部分屎肠球菌具抑菌作用，宜与其他药物联合应用，如氟喹诺酮类、氯霉素、利福平或多西环素等。Van B型耐药菌株如对氨基糖苷类并非高度耐药，替考拉宁与庆大霉素或链霉素联合治疗可能有效。

参考文献

1. 朱德妹，汪复，胡付品等. 2010年中国CHINET细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志，2011，11(5)：321-329.

2. Arias CA，Contreras GA，Murray BE. Management of multidrug-resistant enterococcal infections. Clin Microbiol Infect，2010，16(6)：555-562.

3. Cantón R，Ruiz-Garbajosa P，Chaves RL，et al. A potential role for daptomycin in enterococcal infections：what is the evidence? J Antimicrob Chemother，2010，65(6)：1126-1136.

4. Wang JL，Hsueh PR. Therapeutic options for infections due to vancomycin-resistant enterococci. Expert Opin Pharmacother，2009，10(5)：785-796.

5. Arias CA，Murray BE. Emergence and management of drug-resistant enterococcal infections. Expert Rev Anti Infect Ther. 2008；6(5)：637-655.

6. Xu X，Lin D，Yan G，et al. vanM，a new glycopeptide resistance gene cluster found in Enterococcus faecium. Antimicrob Agents Chemother，2010，54(11)：4643-4647.

第十九节　葡萄球菌属细菌感染

李光辉　汪复

葡萄球菌属细菌感染（staphylococci infection）是常见的细菌感染性疾病之一，多表现为皮肤软组织感染，也可导致病情严重、危及生命的血流感染、心内膜炎、心包炎、肺炎、肺脓肿、脑膜炎等；此外尚可引起食物中毒、烫伤样皮肤综合征、中毒休克综合征、人工装置相关感染、脓性肌炎、尿路感染、骨髓炎、关节炎等。

【病原】

葡萄球菌为革兰阳性球菌，属于微球菌科、葡萄球菌属，此属现有细菌36种，可导致人类感染的约有十余种，其中以金黄色葡萄球菌（金葡菌）和路邓葡萄球菌毒力最强。表皮葡萄球菌（表葡菌）、溶血葡萄球菌和腐生葡萄球菌为人工装置及尿路感染的常见致病菌。除金葡菌为血浆凝固酶阳性外，其余多数菌种为凝固酶阴性，定植于人类皮肤。凝固酶阴性葡萄球菌（*coagulase negative staphylococcus*，CNS）中较常见的病原菌有表葡菌、腐生葡萄球菌和溶血葡萄球菌，少见的致病菌有头葡萄球菌、孔氏葡萄球菌、人葡萄球菌、吕克杜纳西葡萄球菌、解糖葡萄球菌、施氏葡萄球菌、模仿葡萄球菌、华纳葡萄球菌和木糖葡萄球菌等。

葡萄球菌的基因组包括一条约2800kb的环状染色体、前噬菌体、质粒和转座子。染色体和染色体外的遗传片段均有编码细菌毒力和对抗生素耐药的基因，这些基因可通过染色体外的遗传片段在葡萄球菌不同菌株之间传播，也可向其他革兰阳性球菌传播。

（一）分型　可根据葡萄球菌表型特征如噬菌体溶解、血清反应、生化反应和耐药谱等分型；60%～70%金葡菌可被相应的噬菌体裂解，表葡菌对噬菌体不敏感，故噬菌体分型仅适用于金葡菌；噬菌体可将金葡菌分为4个组，共23型。目前主要根据DNA的特征用DNA指纹图谱、质粒指纹图谱、凝固酶基因型、葡萄球菌盒式染色体*mec*（SCC*mec*）分型、表面蛋白A（*spa*）基因分型、多位点序列分型（MLST）等方法分型。根据表型特征的分型方法与根据DNA特征的分型方法相结合对调查耐药菌流行特征、追踪感染源、传播途径、考察感染控制效果等方面有重要作用。SCC*mec*分型已成为区分医院获得性MRSA（HA-MRSA）与社区获得性MRSA（CA-MRSA）的重要分子生物学方法，HA-MRSA为Ⅰ～Ⅲ型，而CA-MRSA为Ⅳ～Ⅷ型。

（二）葡萄球菌的毒力　金葡菌致病性最强，主要与其产生各种毒素和酶以及某些细菌抗原有关，CNS基本上不产生对人体具毒性的酶和毒素。

1. 毒素

（1）溶血毒素：金葡菌可产生4种不同抗原型的溶血毒素，α、β、γ和δ，皆可产生完全性溶血。α溶血毒素是蛋白质，分子量30 000，尚可损伤血小板、巨噬细胞和白细胞，使血管平滑肌收缩导致局部组织缺血坏死。α溶血毒素经甲醛处理后，可制成类毒素，用于葡萄球菌感染的预防和治疗。

（2）杀白细胞素（panton-valentine leukocidin，PVL）：PVL是一种杀白细胞的外毒素，由*lukS*和*lukF*基因编码，由噬菌体携带后与金葡菌染色体结合，能杀死白细胞和巨噬细胞或破坏其功能，使细菌被吞噬后仍可在细胞内生长繁殖，使人体遭受严重组织破坏。PVL约见于3%的金葡菌临床菌株。PVL阳性为CA-MRSA的重要分子生物学特征之一。PVL阳性菌株通常导致社区儿童和年轻患者坏死性皮肤损害，亦可引起坏死性肺炎、血流感染和乳房脓肿等感染。

（3）肠毒素：为引起食物中毒的外毒素，多由噬菌体Ⅲ组金葡菌产生，肠毒素至少有A、B、C_1、C_2、D和E 6种，口服少量即可引起呕吐和腹泻。

（4）表皮剥脱素（exfoliatin）：由噬菌体Ⅱ组（尤其是71型）的某些菌株产生，此毒素可使皮肤表皮浅层分裂脱落产生大疱型天疱疮等症状。

（5）中毒性休克综合征1型毒素（toxic shock syndrome toxin-1，TSST-1）：可引起人类中毒休克综合征（toxic shock syndrome，TSS）。TSST-1为22kDa的蛋白，注射家兔后可引起低血压、结膜和黏膜充血、发热等症状，如发生多脏器功能衰竭可导致动物死亡。TSST-1还可刺激单核细胞释放肿瘤坏死因子、集落刺激因子、γ干扰素、白介素-1和白介素-2等细胞因子，从而引起TSS的各种临床症状。

（6）产红疹毒素：由噬菌体Ⅱ组金葡菌的特殊变种，一般称为"71型"的葡萄球菌产生，临床表现为猩红热样皮疹。

2. 酶　葡萄球菌可产生蛋白酶、脂酶和透明质酸酶等多种酶类，这些酶的致病作用尚不明确，但具破坏组织的作用，可能促进感染向周围组织扩散。此外还有几种酶与致病和耐药有关。

（1）血浆凝固酶：可使血浆中的纤维蛋白原变成纤维蛋白，沉积于菌体表面，阻碍吞噬细胞的吞噬作用，并有利于感染性血栓的形成。

（2）β内酰胺酶：绝大多数β内酰胺酶由质粒介导，可灭活对其不稳定的β内酰胺类抗生素。

（3）青霉素结合蛋白（penicillin binding proteins，PBPs）：为参与细胞壁合成所需的转肽酶。

（4）凝集因子（clumping factor）：使细菌在血浆中凝集成块。

3. 细胞抗原

（1）荚膜抗原：金葡菌的某些菌株有明显荚膜，使毒力增加，也能促使荚膜抗体的产生。

（2）蛋白A（protein A）：是金葡菌细胞壁的组成部分。蛋白A可与IgG的Fc片段结合，具有抗调理素作用和抗吞噬作用的功能。

（3）细胞壁壁酸：为一种特异性抗原，金葡菌、表葡菌和腐生葡萄球菌的壁酸组成成分不同，分别为核糖醇壁酸、甘油壁酸和残基的核糖醇壁酸。

CNS是条件致病菌，在新生儿、心脏手术后及人体免疫力明显减退等情况下可导致血流感染、心内膜炎等严重感染。

（三）葡萄球菌的耐药性　葡萄球菌是耐药性最强的病原菌之一，该属细菌具备几乎目前所有已知的耐药机制，

可对所有的抗菌药产生耐药。

1. 耐药变迁　20世纪60年代以前青霉素曾是治疗葡萄球菌感染最有效的抗生素，目前上海和北京地区临床分离的葡萄球菌中90%以上由于产生青霉素酶而对青霉素耐药，但一般对苯唑西林等耐酶青霉素类、多数头孢菌素以及β内酰胺类-β内酰胺酶抑制剂合剂敏感。耐甲氧西林金葡菌(MRSA)发现于1960年代初期，而后呈持续增多趋势。2010年中国CHINET细菌耐药检测资料显示：金葡菌中MRSA检出率为51.7%，CNS中耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)检出率为74.8%。目前MRSA已不仅限于医院，而是出现在社区成为新发病原。最初认为社区相关性-MRSA(CA-MRSA)系医院获得性MRSA(HA-MRSA)在社区播散所致，但进一步研究发现CA-MRSA与HA-MRSA显著不同。CA-MRSA一般携带SCCmec Ⅳ型～Ⅷ型，而HA-MRSA通常携带SCCmec Ⅰ～Ⅲ型，*agr* Ⅱ型，MLST分型以ST239较多。CA-MRSA由于通常不携带其他耐药基因而对非β内酰胺类敏感，而HA-MRSA则通常对非β内酰胺类耐药。CA-MRSA主要引起皮肤软组织感染或少数坏死性肺炎，常发生在既往健康的儿童或年轻人；而HA-MRSA可引起各种感染，常发生于具有危险因素的患者。CA-MRSA通常携带PVL基因，而HA-MRSA极少呈PVL阳性。CNS的耐药性与金葡菌相似而稍低，但MRCNS除糖肽类、利福平、磷霉素、氨苄西林/舒巴坦外，大医院中临床分离株对常用抗菌药的耐药率均>40%。1996年以后在日本、美国、欧洲等地出现了对万古霉素敏感性降低的金葡菌(VISA，GISA)，其中多数菌株对万古霉素呈现不均一性耐药，亦称为Hetero-VISA(hVISA)，可导致万古霉素治疗失败。其耐药机制可能与胞壁组分改变导致细胞壁交互连接程度降低有关。2002年美国又出现了万古霉素耐药金葡菌(VRSA)，该菌株中携带有肠球菌中引起万古霉素耐药的*Van A*基因，近年又出现了利奈唑胺(LRSA)和达托霉素(DRSA)耐药菌株。

11

2. 耐药机制

(1) 产生灭活酶和修饰酶：葡萄球菌产生的青霉素酶可破坏多种青霉素类抗生素，产酶量高的部分菌株尚可表现为对苯唑西林耐药。产生氨基糖苷类钝化酶可灭活氨基糖苷类，使菌株对氨基糖苷类耐药。葡萄球菌还可产生乙酰转移酶灭活氯霉素而对其耐药。

(2) 靶位改变：PBP是葡萄球菌细胞壁合成的转肽酶，葡萄球菌有4种PBP。甲氧西林耐药葡萄球菌的染色体上有*mecA*基因，编码一种新产生的青霉素结合蛋白PBP2a(PBP2′)，PBP2a与β-内酰胺类抗生素的亲和力低，能在高浓度β内酰胺类环境中维持细菌的胞壁合成，使细菌表现为耐药。耐甲氧西林金葡菌和耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌分别简称为MRSA和MRCNS，其耐药机制相同，这种耐药菌除对甲氧西林耐药外，对所有青霉素类、头孢菌素类和其他β内酰胺类抗生素均耐药，同时对氟喹诺酮类、四环素类、部分氨基糖苷类、氯霉素、红霉素、林可霉素类耐药率也很高(>50%)。MRSA和耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)只对糖肽类和利奈唑胺敏感；对利福平、夫西地酸、磷霉素、某些氨基糖苷类(阿米卡星、奈替米星、异帕米星等)敏感率相对较高。近年来耐甲氧西林葡萄球菌在临床分离葡萄球菌中的检出率呈增多趋势。DNA旋转酶靶位改变和拓扑异构酶Ⅳ变异是葡萄球菌对喹诺酮类耐药的主要机制。此外，葡萄球菌还可改变磺胺药、利福平、莫匹罗星、大环内酯类和林可霉素类等的作用靶位而对这些抗菌药耐药。

(3) 外排作用：葡萄球菌可排出细胞内的四环素类、大环内酯类和林可霉素类，因而对这些药物耐药。

(4) 耐受性：葡萄球菌耐受株对β内酰胺类抗生素呈现MIC与MBC分离现象。绝大部分葡萄球菌为非耐受菌株，MIC/MBC为1∶4以下，而耐受菌株MIC/MBC超过1∶32，甚至可高达1∶2000。此可能与β内酰胺类不能激活葡萄球菌耐受株的自溶酶有关。耐受菌株有时甚至对万古霉素耐受。葡萄球菌耐受株的临床意义尚不清楚。

【流行病学】

金葡菌主要定植于鼻前庭黏膜、会阴部、新生儿脐带残端等部位，偶也寄居于皮肤、肠道、阴道和口咽部，表葡菌和腐葡菌则主要定植于皮肤表面。

近十余年来，社区和医院内的葡萄球菌感染都呈增多趋势，主要与侵袭性诊疗操作应用增多有关。葡萄球菌属是医院获得性肺炎、手术部位感染和医院获得性血流感染主要病原菌。葡萄球菌感染的另一个流行趋势是耐药菌株逐年增多，美国全国医院感染监测系统资料显示1989—2000年重症监护中心的MRSA由29%升高到55%，仅对万古霉素敏感，对其他常用抗菌药均耐药的菌株从22.8%增多到56.2%。国内大医院报告显示葡萄球菌约占临床分离菌的20%左右，其中耐甲氧西林菌株占50%以上。

(一) 感染源　患者和带菌者为感染源。普通人群带菌情况普遍，据统计，人群中约20%～25%从未带菌，约50%为间歇带菌，25%～30%则为持续带菌。医务工作者的带菌率可高达50%～90%。带菌者继发葡萄球菌感染的机会增多，2型糖尿病、静脉药瘾、透析和手术患者以及艾滋病患者葡萄球菌的带菌率较高。

(二) 传播途径　入侵途径主要为有损伤的皮肤和黏膜，人也可因摄食含有肠毒素的食物或吸入染菌尘埃而致病。皮肤感染者的敷料、衣被、医疗器材等均可为金葡菌所污染，当整理患者的床铺和更换敷料时可造成细菌飞扬，污染周围空气和尘埃以及医务人员和患者的手、鼻、咽、眼等暴露部位，染菌手直接接触易感者的皮肤，为传播金葡菌感染的重要途径。

(三) 易感人群　有伤口的外科患者、严重烧伤患者、

新生儿、老年人、流感和麻疹患者伴肺部病变者、免疫缺陷者、粒细胞缺乏者、恶性肿瘤患者、糖尿病患者等。HA-MRSA感染的危险因素为老年、入住ICU和护理院、人工机械通气、留置导管、广谱抗生素和激素应用、肠外营养、透析、手术后伤口感染、注射毒品等。CA-MRSA感染的危险因素有:环境拥挤、个人卫生差、年龄2岁以下或65岁以上、军人、运动员、教养所及避难所人员、罹患流感后、CA-MRSA定植者或与之有密切接触者、抗菌药应用等。

【发病机制与病理】

金葡菌感染可分五个阶段:①定植;②局部感染;③全身播散和血流感染;④迁徙性感染;⑤中毒表现。定植是感染的前奏,细菌从定植部位接种到受损的皮肤黏膜引起皮肤软组织局部感染如疖肿等,感染局部扩散造成痈、蜂窝织炎、脓疱病或伤口感染,细菌还可进入血液,向远端器官播散,发生血流感染和休克、细菌性心内膜炎、骨髓炎、肾及肾周围脓肿、化脓性关节炎、硬膜外脓肿等。即使细菌不侵入血流,细菌毒素也可以引起局部和全身临床表现或综合征,如中毒性休克综合征、烫伤样皮肤综合征和肠毒素性胃肠炎。在严重基础疾病、介入诊疗操作和静脉应用毒品等情况下,感染的危险性大大增加。

CNS主要是条件致病菌,其致病与免疫力低下和异物植入相关。异物的存在严重损害吞噬细胞的功能,静脉内导管等异物迅速被纤维蛋白原、纤维连接蛋白等血清成分包裹,这些血清成分通过细菌表面成分识别黏附分子使葡萄球菌黏附,并产生糖萼(多糖蛋白质复合物,glycocalyx)进一步巩固细菌黏附、定植。医院获得性血流感染通常与静脉内导管有关,而心导管有可能损伤心脏瓣膜表面,在瓣膜上形成非细菌性血栓,导致细菌黏附感染。

葡萄球菌侵入组织的过程:血管内皮损伤部位形成血小板-纤维蛋白血栓,进入血流的细菌通过细菌表面成分识别黏附分子(MSCRAMM)介导的机制附着到该血栓上,或者通过黏附素受体相互作用,或者通过纤维蛋白原等血清成分在内的配体连接直接黏附到血管内皮细胞上。由于周围微环境改变的影响,内皮细胞对感染的耐受力降低,内皮细胞吞噬的葡萄球菌释放蛋白酶促进感染向周围扩散。葡萄球菌到达表皮下组织,激发炎症反应,形成脓肿。通过这个过程发生各种迁徙性脓肿和心内膜炎等。

吞噬细胞吞噬葡萄球菌后,内皮细胞表达Fc受体和黏附分子,释放IL-1、IL-6、IL-8和肿瘤坏死因子α(TNF-α)。这些细胞因子进入血流引起葡萄球菌全身感染脓毒综合征的表现。

【临床表现】

(一)皮肤软组织感染 分为非复杂性和复杂性,有深部软组织感染、外科或刺伤感染、巨大脓肿、蜂窝织炎、溃疡感染、烧伤等属于复杂性,其他为非复杂性。皮肤及软组织感染大多数为金葡菌所引起,少数可为表葡菌。上述细菌可引起疖、痈、毛囊炎、脓疱、脓疱疮、天疱疮、外耳炎、伤口感染、烫伤样皮肤综合征、海绵窦血栓形成、麦粒肿、压疮感染、肛周脓肿等。当皮下组织或毛囊被金葡菌感染累及时,可形成疖肿,常见于颈部、腋下、臀部及大腿等处。痈多发生于颈后及背部,为红肿、疼痛、多窦道排脓的巨大硬结。毛囊炎为葡萄球菌的表浅感染。新生儿易患皮肤脓疱,如主要为大疱且遍及全身,称天疱疮。皮损为水疱,破裂后有脓液渗出及痂盖形成,称脓疱疮。大多数病原菌为金葡菌,少数为化脓性链球菌或两者混合感染。烫伤样皮肤综合征为产生表皮剥脱素的Ⅱ群噬菌体型金葡菌所引起,多见于新生儿和幼儿,患儿皮肤呈弥漫性红斑和水疱形成,继以表皮上层大片脱落,受累部位的炎症反应轻微,仅能找到少量病原菌,乳腺炎为乳妇于产褥期发生的乳腺感染,表现为乳房红肿或脓肿形成。

(二)血流感染 分为非复杂性和复杂性,非复杂性血流感染指血培养阳性,无心内膜炎,无人工装置,血培养于治疗后2~4日内转阴,经有效治疗后72小时内退热,无迁移性感染灶的患者,不符合上述定义者即为复杂性。葡萄球菌是血流感染常见的病原菌,1995—2001年上海地区血培养临床分离菌中,葡萄球菌占48.8%,其中CNS和金葡菌分别占39.3%和9.5%。CNS血流感染多发生于有严重原发疾病患者或有人工器官装置患者和婴幼儿。

病原菌的主要入侵途径为皮肤,40%~50%患者在血流感染发生前有各种皮肤病灶,少数患者原发病灶为肺炎、骨髓炎、尿路感染等,病原菌也可经静脉输液管直接进入血中。起病多急。表现为寒战、高热、严重毒血症症状、感染性休克等。休克发生率为10%~20%。皮疹约见于30%的患者,以瘀点和荨麻疹为多,偶有猩红热样皮疹。关节症状约见于20%的病例,多为大关节疼痛和行动受限,也有呈化脓性关节炎者。约2/3病例在病程中发生迁徙性化脓性病灶,常见者为皮下软组织脓肿、肺炎、心内膜炎、骨髓炎、关节炎、肝脓肿、脑膜炎等。

(三)心内膜炎 可发生于下列情况:①葡萄球菌血流感染过程中,正常或受损心瓣膜均可被累及;②人工瓣膜装置术后2个月内,胸骨创口感染所致;③上述手术后2个月以上,与导尿、拔牙等所致的一过性菌血症有关;④静脉补液或静脉注射毒品后。金葡菌所致的心内膜炎多呈急性病程,有寒战、高热及毒血症征象。心脏原属正常者早期可无杂音,而在病程中出现病理性杂音;原有杂音者,病程中杂音可有明显改变。一般波及主动脉瓣,注射毒品者常累及右心及三尖瓣。皮肤和黏膜瘀点以及肾、脑等栓塞现象较草绿色链球菌所致者为少。早期即可出现心功能不全。迁徙性感染较多见,约50%的患者有肾脏化脓性感染。表葡菌心内膜炎少见于自身心脏瓣膜(1%~3%),多发生于人工心脏瓣膜装置术后(40%),偶也发生于有病变的心脏,如风湿性心脏病、先天性心脏病、动脉硬化性心脏病等,其临

床经过大多呈亚急性。

(四) 异物植入相关感染　CNS约占异物相关感染病原菌的50%,其中以表皮葡萄球菌为主。血管内导管、连续腹透管、脑脊液分流装置、人工瓣膜、人工关节、心脏起搏电极、人工成型的乳房及植入的人工晶体等均可为CNS感染的诱因。临床可表现为局部或全身感染症状,多数为不明原因的发热,去除异物即可痊愈,也可导致严重的血流感染而死亡。

(五) 呼吸道感染　金葡菌肺炎大多继发于病毒性肺部感染(麻疹、流感等)后或由血行播散所致,以婴幼儿为多见,病情发展迅速,呼吸和循环功能短期内即可恶化,体征与病情不相平行。成人患者一般发热不太高,但病程迁延,早期肺部病变虽较少,但可出现严重呼吸窘迫现象。肺部X线检查有多发性化脓性炎症或脓肿、蜂窝状改变、肺大疱形成等。脓胸最常见的致病菌仍为金葡菌,急性脓胸一般来自肺炎或肺脓肿,也可为胸外科手术并发症。

(六) 中枢神经系统感染

1. 脑膜炎　葡萄球菌是医院获得性细菌性脑膜炎的常见病原菌,CHINET 2005—2007年脑脊液分离菌中葡萄球菌属占48.5%,其中CNS和金葡菌分别占42.5%和6.0%。金葡菌脑膜炎35%发生于颅脑外伤、神经外科术后,20%见于感染性心内膜炎及脊髓旁感染,其他易患因素包括糖尿病、酗酒、血液透析、静脉滥用毒品及恶性肿瘤,也易发生于海绵窦血栓炎、骨髓炎及肺炎后,新生儿多发生于脐带或皮肤感染后,腰穿后亦可发生。表葡菌脑膜炎多发生于脑脊液分流术后。临床表现与其他化脓性脑膜炎相似,脑脊液可清浊不一。除脑膜刺激征外,常可见到皮疹如荨麻疹、瘀点,偶有猩红热样皮疹和全身性小脓疱疹,后者的出现有利于葡萄球菌脑膜炎的诊断。

2. 脑脊液分流感染　表皮葡萄球菌是脑脊液分流感染最常见的致病菌。一组289例脑积水患者中10年内有27%发生分流感染,其中50%以上系由表葡菌引起。表葡菌也是脑外伤脑室引流管减压发生感染的常见致病菌。

(七) 食物中毒　由金葡菌产生的肠毒素所致。金葡菌污染淀粉、奶及奶制品、肉、鱼、蛋等食品后,可在室温下(22℃左右)大量繁殖而产生耐热肠毒素B或其他肠毒素,100℃30分钟只能杀灭金葡菌而不能破坏肠毒素,后者引起恶心、呕吐、中上腹痛、腹泻等症状。呕吐剧烈,可呈胆汁性,腹泻呈水样便或稀便。体温大多正常或略有升高。大多数患者于数小时至1~2日内迅速恢复。

(八) 尿路感染　多由表葡菌和腐生葡萄球菌所致,前者常见于老年患者或住院患者,多有留置导尿管史。90%无症状,细菌常对多种抗生素耐药。腐生葡萄球菌尿路感染多见于青年女性,90%患者有症状,对治疗反应良好。

(九) 骨及关节感染　金葡菌骨髓炎多见于男性儿童,一般继发于外伤后,也可为血源性感染,以小腿部最为多见。椎骨骨髓炎大多发生于成人,局部疼痛可为唯一症状或伴有低热。金葡菌关节炎各年龄均有所见,关节局部红、肿、热、痛明显。人工关节感染发生率为1%~2%,其中20%~40%的感染由CNS引起。

(十) 中毒性休克综合征　由金葡菌产生的外毒素所致,Todd等1978年首次报道。其主要临床表现为高热、休克、红斑皮疹、剧烈呕吐和腹泻,并可有肌肉痛、黏膜充血、肝、肾功能损害、定向障碍和意识障碍等。此病多见于青年女性,尤其是应用阴道塞者;但也可发生于绝经期女性、男性及小儿。确诊有赖于血液、阴道、鼻腔、尿液等标本中检出金葡菌。

(十一) 肝脓肿　金葡菌所致肝脓肿不常见。多为血源性感染,以多发性脓肿为多见,但亦可为单房性大脓肿。

(十二) 其他　葡萄球菌尚可引起脑脓肿、肾皮质脓肿、肾周围脓肿、脾脓肿等,但均较少见。

【诊断】

葡萄球菌感染的诊断主要依靠各种不同感染部位的临床表现和有关标本(血、脓液、痰、脑脊液、粪便、分泌物等)的涂片或培养找到病原菌。疖、痈、脓疱疮、麦粒肿、毛囊炎、甲沟炎等皮肤软组织感染易于辨认,一般不会造成误诊。

血流感染、心内膜炎、肺炎、脑膜炎等的临床表现虽也有一定的特征,但难以与其他病原菌所致者鉴别。凡疑有血流感染或心内膜炎者,应于使用抗菌药前取血进行培养,每次相隔30~60分钟,增加抽血次数可提高阳性率;已用抗菌药者在高热时采血培养2~3次,血量宜多,成人10ml以上。分离到的细菌应保留作药敏试验和血清杀菌滴度试验。

异物相关感染的诊断根据异物表面的培养,首先要去除异物,可用超声震荡法使植入物表面的细菌脱落,再行培养;或者剪取导管末端5cm,进行培养,菌落数≥15有诊断意义。

血培养分离出CNS是否为血流感染的病原菌需结合临床及实验室判断。患者临床上应具有脓毒症的临床表现,并具有危险因素,如血管内移植物或其他人工装置者及粒细胞缺乏等。血培养双份或多份标本分离出CNS,并且耐药谱相同或相似,具有临床意义。对于CNS尿路感染,因为存在污染或定植可能,需清洁中段尿培养菌落计数≥10^5CFU/ml,并应结合临床作出判断。

【预后】

无并发症的葡萄球菌皮肤软组织感染、食物中毒、骨髓炎、尿路感染等预后均属良好。金葡菌食物中毒虽发病急骤,吐泻剧烈,但恢复也快。表葡菌和腐生葡萄球菌所致的尿路感染很少成为治疗难题。烫伤样皮肤综合征的病势虽较凶险,但大多数患儿经处理后顺利恢复。

治疗葡萄球菌感染的有效抗菌药虽然为数不少,但葡

萄球菌血流感染和心内膜炎的病死率仍在30%左右，且随年龄的增长而升高。MRSA血流感染的病死率(42%)高于MSSA血流感染者(28%)。葡萄球菌心内膜炎累及主动脉瓣及二尖瓣者病死率较三尖瓣病变者为高。静脉药瘾者心内膜炎由于主要累及三尖瓣，且年龄较轻，故病死率较低，为12%。有并发症如心力衰竭、栓塞、尿毒症或瓣膜破损者，其病死率(40%)远较无并发症者(12%)为高。

金葡菌脑膜炎的病死率为37%～51.9%，成人高于儿童。金葡菌肺炎的病死率为15%～20%，幼儿和老年患者的预后差。中毒性休克综合征的病死率约为10%。

【治疗】

(一) 一般治疗 及时诊断，及早应用适宜的抗菌药，为治疗严重葡萄球菌感染获得成功的主要关键。除抗菌药外，还应重视提高人体免疫功能，纠正水、电解质紊乱，抢救感染性休克和保护心、肺、肾、肝等重要脏器功能等综合措施。肾上腺皮质激素是否采用，必须充分权衡其利弊后而决定，除非有严重毒血症，并与有效抗菌药合用，一般以不用为妥。丙种球蛋白适用于低球蛋白血症等免疫缺陷性疾病患者。

(二) 外科处理 脓液的充分引流，常是处理某些伴有脓肿的葡萄球菌感染的先决条件。疖、甲沟炎、麦粒肿等表浅感染，在自行穿破或切开排脓后即迅速痊愈，一般无须抗菌药。皮下深部脓肿或骨髓炎有脓肿形成时则须切开引流，肺脓肿可采取体位引流，这些感染均须加用抗菌药治疗。多房性肝脓肿主要依靠药物治疗，单房较大脓肿则在内科药物治疗效果不满意时，应考虑外科引流。人工心脏瓣膜或静脉插管伴有葡萄球菌感染时，必须更换瓣膜或拔除插管，单用抗菌药常不能有效控制感染。急性金葡菌心内膜炎的内科治疗效果不佳，反复出现栓塞或发生急性心力衰竭者均为手术指征。

(三) 抗菌治疗 金葡菌和CNS的治疗原则相同，分经验治疗和病原治疗，两者选用的抗菌药也相似。

1. 经验治疗 应根据不同地区各感染部位分离菌中葡萄球菌所占的比例，结合临床表现判断葡萄球菌感染的可能性，根据近期分离葡萄球菌的药敏情况选用抗菌药。目前各地报道对青霉素敏感的葡萄球菌<5%，对甲氧西林敏感的菌株<50%。所以对于社区感染考虑可能为葡萄球菌所致时，不宜选用青霉素，应选用苯唑西林等耐酶青霉素类或头孢唑林等第一代头孢菌素；若患者对β内酰胺类过敏或疗效不佳，可考虑换用糖肽类、利奈唑胺或达托霉素。对于耐甲氧西林葡萄球菌占葡萄球菌分离株80%以上单位的住院患者，若怀疑葡萄球菌感染，治疗选用糖肽类、利奈唑胺或达托霉素治疗，但后者不可用于肺部感染。在经验治疗开始前，应先尽各种可能进行病原菌检查。在经验治疗过程中获知病原菌及药敏情况后及时修改治疗方案。

经验性应用糖肽类治疗葡萄球菌感染应限于：①新生儿血管内导管感染；②MRSA高发病区的烧伤患者感染；③严重血管导管相关脓毒症不能拔除导管，且血流动力学不稳者；④人工瓣膜心内膜炎；⑤异物相关或脑外科术后脑膜炎病原菌未明时。

2. 病原治疗 培养获得并确认病原菌为葡萄球菌时，应根据其药敏试验结果选药。对于严重葡萄球菌感染患者，如为非产酶菌株引起者可选用青霉素；甲氧西林敏感菌株引起者可选用苯唑西林等耐酶青霉素类，或头孢唑林等第一代头孢菌素；治疗甲氧西林敏感菌株感染，苯唑西林等耐酶青霉素类的疗效及安全性均优于万古霉素。若分离菌对甲氧西林耐药，首选万古霉素，替换药品为替考拉宁、利奈唑胺、达托霉素、头孢洛林或特拉万星，必要时根据药敏试验结果与夫西地酸、磷霉素、利福平或SMZ-TMP联合应用。万古霉素耐药菌株(VRSA)可选用利奈唑胺、达托霉素。

(四) 各类MRSA感染的治疗

1. 皮肤软组织感染(SSTIs) 需要应用抗菌药者：多部位感染、丹毒-伴蜂窝织炎且病情迅速进展者、出现明显全身症状、伴免疫抑制性基础疾病(如糖尿病、AIDS、肿瘤)、老年及婴幼儿患者、脓肿部位不能充分引流者(如面部、手、生殖器官)、伴脓毒性静脉炎及经切开引流无效者。化脓性蜂窝织炎门诊患者考虑覆盖CA-MRSA的经验治疗。非化脓性蜂窝织炎门诊患者多由β溶血性链球菌引起，宜采用β内酰胺类抗生素。治疗无效且有全身症状者宜采用能覆盖CA-MRSA的经验用药。覆盖CA-MRSA的门诊经验用药有：TMP-SMZ、多西环素、利奈唑胺或夫西地酸。如需同时覆盖β溶血性链球菌和CA-MRSA时可选用TMP-SMZ或多西环素联合β内酰胺类(如阿莫西林)或单用利奈唑胺。经口服抗菌药后全身症状显著及(或)病情仍进展迅速者需住院考虑外科干预措施。对于cSSTI患者，除外科清创和广谱抗生素外在未获知培养结果前应该考虑给予抗MRSA经验治疗。治疗选用万古霉素、利奈唑胺、达托霉素、特拉万星及头孢洛林。非化脓蜂窝织炎可用头孢唑林，无效时调整为抗MRSA药，疗程7～14日或根据患者治疗后的反应而定。

2. 血流感染 治疗用万古霉素等糖肽类抗生素或达托霉素，非复杂性疗程至少2周。只有在非复杂性血流感染病情稳定后可以谨慎的考虑由注射用药转换为口服用药。复杂性血流感染治疗药物同上，疗程4～6周，也有专家主张达托霉素剂量增大。

3. 感染性心内膜炎 自身心瓣心内膜炎选用万古霉素等糖肽类抗生素或达托霉素，疗程6周。有的专家主张后者的剂量加大。人工心瓣心内膜炎用万古霉素等糖肽类抗生素+利福平，至少6周，在初始治疗的2周加用庆大霉素。对本类患者如有指征应尽早考虑进行心瓣置换手术。

4. 肺炎

(1) 万古霉素等糖肽类抗生素是治疗MRSA肺部感

染包括 HA-MRSA 或 CA-MRSA 所致者的经典用药，但单独应用本类药物治疗 MRSA 肺炎尤其 VAP（人工通气相关肺炎）的疗效常不满意，并屡有治疗失败的病例报告。主要由于本类药物渗入肺泡衬液和肺泡细胞的量低，并有研究证明万古霉素 MIC≥2mg/L 时其杀菌活力减低。小样本临床试验显示万古霉素联合利福平可获较好疗效，但缺乏大系列临床资料证实。

（2）利奈唑胺在肺组织和肺泡衬液中浓度高。在金葡菌肺炎（包括 MRSA 肺炎）的临床试验中采用本品的有效率、细菌清除率和总病死率均与万古霉素治疗组相仿。在万古霉素 MIC≥2mg/L，患者有肾功能减退或需同时应用肾毒性药物者采用利奈唑胺更为适宜。

（3）合并脓胸患者应及时进行胸腔引流。疗程根据病情严重程度的不同，一般为 14～21 日。

5. MRSA 骨关节感染

（1）骨髓炎：清创和引流骨组织周围软组织脓肿是治疗本病的基石。抗菌药可采用静滴、口服或先静滴继以口服等给药途径，根据患者不同情况而定。静滴用药：有万古霉素等糖肽类、达托霉素。静滴继以口服用药：TMP-SMZ＋利福平、利奈唑胺或克林霉素。国内金葡菌包括 MRSA 对克林霉素耐药率高。但该药在骨组织中浓度高，故用药前需做药敏试验。有专家推荐上述抗菌药联合利福平口服，如果合并菌血症者选择合用利福平，应在血培养转阴后加用利福平。

疗程至少 8 周，对慢性感染者、未进行扩创手术者或血沉和 C 反应蛋白等指标持续增高者，有专家建议应在实行上述治疗方案后加用 1～3 个月以上口服抗菌药的巩固治疗。通常采用利福平与其他口服抗菌药如 TMP-SMZ、多西环素或氟喹诺酮类联合治疗。

（2）化脓性关节炎：关节腔的清创或引流是治疗本病的基本措施。抗菌治疗参考前文“（1）骨髓炎”，推荐疗程 3～4周。

人工装置相关骨关节感染：手术后 2 个月内发生的感染，或血源性人工关节感染涉及稳定的移植物，症状出现＜3周，但人工装置仍可保留者，初始注射用药参考上述骨髓炎的治疗加用利福平口服共 2 周，继以利福平联合下列口服药：氟喹诺酮类、TMP-SMZ、多西环素或米诺环素、或克林霉素，疗程 3 个月（膝关节）或 6 个月（髋关节）。对于不稳定的关节移植物，术后晚发的感染应尽可能迅速清创并去除人工装置。

脊柱人工装置感染：手术后早期发生的（术后 30 日内）脊柱移植物感染或移植物活动性感染，起始治疗用静脉用药物参考上述骨髓炎的治疗联合口服利福平，继以长期服用口服抗菌药。疗程很难统一规定，但口服抗菌药应用至脊柱融合。移植手术晚期发生的感染（＞30 日），应尽可能去除移植的人工装置。对于不可能彻底清创或去除人工装置的患者采用长期口服抗菌药抑制治疗。常用药物有 TMP-SMZ、多西环素、氟喹诺酮类（后者必须与利福平合用，因可能产生耐药菌）或克林霉素。

6. 中枢神经系统感染　一般认为万古霉素仍是首选用药，但单用本品的疗效差。有专家建议联合用利福平。备选用药有利奈唑胺或 TMP-SMZ。中枢神经分流通路感染的患者，必须去除分流通路。在 CSF 多次培养转阴后方可考虑重新置换分流通路。

疗程：脑膜炎的疗程通常为 2 周，脑脓肿、硬膜下和脊髓硬膜外脓肿需 4～6 周，静脉窦化脓性栓塞的疗程 4～6 周。

7. 持续性 MRSA 菌血症（＞7 天）和万古霉素治疗失败病例的处理　寻找并去除感染灶，进行清创或引流。如果患者临床反应良好，万古霉素 MIC＜2μg/ml，可继续万古霉素治疗，不必急于换药。如患者经清创引流、清除病灶等措施后病情恶化，或万古霉素 MIC 为 2μg/ml 者应考虑换药，换药可能比加用另一种抗菌药更为恰当。达托霉素敏感株所致者采用高剂量达托霉素，联合其他抗菌素，如庆大霉素，或利福平，或利奈唑胺，或 TMP-SMZ，或 β 内酰胺类。菌株对万古霉素和达托霉素敏感性均减低者可选用 TMP-SMZ，或利奈唑胺，或特拉万星，单用或与其他抗菌药联合应用。

（五）带菌者的处理　金葡菌的带菌状态一般不易清除，局部应用新霉素、杆菌肽、莫匹罗星等，仅可使 70%左右的鼻腔带菌者暂时转为阴性，自身菌苗的应用效果也不理想。对带菌者的处理可考虑以下措施：①鼻腔有金葡菌者，如本人不发生皮肤感染，可不作任何处理，但不要接触易感患者，检查患者前后必须加强手卫生；②鼻腔带菌者如反复出现皮肤感染，除不接触易感患者外，尚需进行局部应用莫匹罗星或自身菌苗注射；③患者手术前发现为金葡菌带菌者，应于术前采用莫匹罗星局部用药 7 日；④外科医师如为鼻腔带菌者，为患者施行手术前应进行局部抗菌药治疗；⑤新生儿室工作人员如带菌，除进行局部用药外，应暂时调换工作。

【预防】

为了防止葡萄球菌感染的发生和流行，应注意下列各点：①加强劳动保护，保持皮肤的清洁和完整，避免发生创伤；②及时有效治疗葡萄球菌感染患者，合理治疗带菌者，以去除和减少感染源；③严格执行新生儿室、烧伤病房、外科病房等的消毒隔离措施，切断传播途径；④积极治疗或控制慢性疾病如糖尿病、血液病、肝硬化等，特别是伴有粒细胞减少者，并纠正各种免疫缺陷，保护易感人群。葡萄球菌菌苗能改善细胞吞噬作用和葡萄球菌感染动物模型的生存率，可能有利于预防葡萄球菌感染。

参考文献

1. 中华医学会甲氧西林耐药金葡菌感染治疗策略专家组. 中

华医学会感染与抗微生物治疗高峰论坛：甲氧西林耐药金葡菌感染的治疗策略—专家共识. 中国感染与化疗杂志，2011，11(6)：401-416.

2. 万古霉素临床应用中国专家共识. 中国新药与临床杂志，2011，30(8)：561-573.

3. Mandell GL，Bennett JE，dolin R. Principle and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia：Churchill Livingstone，2010.

4. Rybak M，Lomaestro B，Rotschefer JC，et al. Vancomycin therapeutic guidelines：a summary of consensus recommendations from the Infections Diseases Society of America，the American Society of Health-System Pharmacists，and the Society of Infections Diseases Pharmacists. Clin Infect Dis，2009，49(1)：325-327.

5. Johnson AP. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus：the European landscape. J Antimicrob Chemother，2011，66(4)：iv43-iv48.

6. Thwaites GE，Edgeworth JD，Gkrania-Klotsas E，et al. Clinical management of Staphylococcus aureus bacteraemia. Lancet Infect Dis，2011，11(3)：208-222.

7. Rehm SJ，Tice A. Staphylococcus aureus：methicillin-susceptible S. aureus to methicillin-resistant S. aureus and vancomycin-resistant S. aureus. Clin Infect Dis，2010，51(2)：S176-182.

8. Dryden M，Andrasevic AT，Bassetti M，et al. A European survey of antibiotic management of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection：current clinical opinion and practice. Clin Microbiol Infect，2010，16(1)：3-30.

9. Liu C，Bayer A，Cosgrove SE，et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. Clin Infect Dis，2011，52(3)：e18-55.

第二十节　肠杆菌科细菌感染

杨帆　汪复

肠杆菌科细菌包括一大群生物性状相似的革兰阴性无芽胞杆菌，按照 Bergey 分类法，分为 5 个族、10 余个属，目前发现与人类疾病有关的肠杆菌科细菌的种属参见本书第五篇第一章表 5-1-2。其中部分为致病菌，如沙门菌属、志贺菌属等；而多数为肠道正常菌群，在一定条件下可以致病，故称为条件致病菌。沙门菌属、志贺菌属感染因其临床特殊性和重要性另列章节叙述。

肠杆菌科细菌为革兰阴性杆菌，长约 1～3μm，两端钝圆，无芽胞。多数细菌有周身鞭毛，能运动，个别细菌有荚膜，多数细菌有菌毛。本科细菌为兼性厌氧菌，营养要求不高，在普通培养基上生长良好，各种细菌菌落大小相似，直径 2～3μm。本科细菌的耐热力不强，60℃ 30 分钟即被杀灭。

本科细菌中致病菌不发酵乳糖，条件致病菌中除变形菌属外，均可发酵葡萄糖和其他糖类。发酵迅速者有埃希菌属、克雷伯菌属和肠杆菌属；缓慢发酵者有爱德华菌属、沙雷菌属等。各种肠杆菌科细菌的生化反应表现多样，不同菌属的生化反应很不一致，故可作为肠杆菌科细菌鉴定的依据之一。

肠杆菌科细菌构造复杂，菌体表面有多种抗原，主要有菌体抗原 O、鞭毛 H 抗原和荚膜 K 抗原三种。细胞壁共分三层：细胞外膜、肽聚糖与质周隙组成的胞壁层和细胞膜。O 抗原为细胞壁成分，由蛋白脂多糖组成，耐热。O 抗原可分三部分：①多糖侧链，各种不同肠杆菌科细菌具有不同的糖成分，多糖的排列也不相同，因而决定了 O 抗原的特异性；②核心部分，包括外核心区、骨架和核心糖脂，各种肠道杆菌的核心部分相同；③类脂 A，与内毒素有关，不同属的细菌可有共同 O 抗原，故可发生交叉反应，O 抗原可引起与内毒素血症相同的发热、炎症和血流动力学改变等各种临床表现。荚膜抗原能与种特异性 O 抗血清凝集，并可促使细菌易于黏附于黏膜表面，与细菌的侵袭力有关，如大肠埃希菌的 Ki 抗原和伤寒杆菌的 Vi 抗原。H 抗原由鞭毛蛋白组成，不耐热，其抗原的特异性决定于多肽链上氨基酸的排列顺序和空间构型。H 抗原可使鞭毛细菌固定于抗体的部位，并可能与细菌在尿路中的播散有关。多数肠杆菌科细菌表面有菌毛，为一种蛋白成分，与细菌对黏膜表面的黏附能力有关。

一、大肠埃希菌感染

【病原】

大肠埃希菌为革兰阴性短杆菌，因可分解乳糖而产酸，菌落在 SS、中国蓝及伊红亚甲蓝平板上分别呈红色、蓝色及紫黑色，借此可与沙门菌属及志贺菌属相鉴别，但应注意少数菌株分解乳糖缓慢。本菌属能分解葡萄糖、乳糖、麦芽糖、甘露醇，产酸产气，不分解蔗糖。靛基质（吲哚）、甲基红、VP 及枸橼酸盐（IMVC）试验分别呈（+）、（+）、（−）、（−），尿素酶阴性，不产 H_2S。

大肠埃希菌 O 抗原已知者有 160 余种，是分群的基础，肠杆菌科不同属细菌间可有共同的 O 抗原。H 抗原和 K 抗原各约 50 和 90 余种，K 抗原又可分为 L、A、B 组。

大肠埃希菌在土壤和水中可生存数月，在含氯的水中不能生存。对很多常用抗菌药物耐药，多数为自然耐药，另一些则由质粒介导而获得。

【流行病学】

大肠埃希菌是人类和动物肠道中的正常菌群，新生儿出生后数小时肠道即有该菌存在，并终生存在。正常人肠道中的大肠埃希菌常较临床分离株带有的毒力因子为少。大肠埃希菌经常随粪便排出体外，污染周围环境、水源及食物，导致腹泻，尤其是旅游者发生腹泻。

当人体抵抗力降低时，大肠埃希菌可侵入肠道外组织或器官引起感染，称为内源性感染。大肠埃希菌可污染尿道口，引起上行性感染而发生膀胱炎，由膀胱上行至输尿管、肾脏，引起肾盂肾炎。此外，经由血行及淋巴系统也可导致肾脏感染。大肠埃希菌可自血液到达胆囊，或经门静脉入肝，如肝脏未能清除细菌，则细菌可随胆汁排出而感染胆囊。胆道蛔虫也可将大肠埃希菌带入胆囊及胆管，造成上行性感染。大肠埃希菌是革兰阴性杆菌血流感染的最常见的病原菌，50%的大肠埃希菌血流感染来源于尿路感染，此外亦可由腹部外伤、腹腔手术后感染等引起。肝硬化时由于肝脏清除细菌的功能减低，尤易引起菌血症和血流感染。有的血流感染患者找不到入侵途径，这种情况常见于恶性肿瘤、血液病、糖尿病及应用肾上腺皮质激素、抗肿瘤药物、广谱抗生素的患者，仍可能为内源性感染。

大肠埃希菌也是医院获得性感染的重要病原菌，住院患者即使未用过抗生素，其口咽部亦常有肠杆菌科细菌寄殖，并可通过患者之间，工作人员与患者间接触、呼吸道气溶胶吸入或各种医疗操作等，使患者获得感染。大肠埃希菌某些血清型可引起医院内婴儿腹泻的流行，也可引起旅行者腹泻。

【发病机制与病理】

大肠埃希菌是条件致病菌，不同菌株的侵袭力，与细胞壁的结构，尤其是类脂A（为内毒素的核心结构）和细菌产生的酶、毒素或代谢物等有关。目前已分离或鉴定的与毒力有关的因子可分为：①主要毒力因子：如内毒素（脂多糖，LPS），外毒素，膜结合毒素（如β溶血素）等；②辅助毒力因子：有黏附素（adhesins）、鞭毛、荚膜及铁载体等。通常由多种毒力因子共同作用造成疾病。

一般而言，具有黏附于黏膜表面能力、能对抗血清的杀菌活性、有荚膜并能产生细胞外蛋白分解酶的菌株，其毒力和致病能力亦较强。大肠埃希菌内毒素与其他革兰阴性杆菌的内毒素一样，可引起一系列临床症状。内毒素可作用于白细胞，导致内源性致热原的释放，后者作用于下丘脑的体温调节中枢，使体温上升。内毒素可激活激肽系统，释放缓激肽而引起中毒性休克；激活补体旁路，出现过度的各种补体介导反应，如过敏毒素、趋化反应、膜损害等，造成机体损害；激活Ⅻ因子和启动内凝系统和纤溶系统，引起DIC。在内毒素血症早期，由于白细胞附集于血管壁，白细胞总数往往减少，后期则白细胞总数增多。

大肠埃希菌可以通过不同机制导致腹泻，主要有：①肠产毒素大肠埃希菌（*Enterotoxingenic E. coli*，ETEC），产生的肠毒素有不耐热毒素（LT）和耐热毒素（ST）两种。LT的相对分子质量高（83 000），加热65℃ 30分钟即被破坏。含LT的大肠埃希菌不侵入肠上皮细胞，以其肠毒素致病。毒素的作用与霍乱弧菌肠毒素相似，能激活肠上皮细胞膜上的腺苷环化酶，使ATP转化为cAMP，促进肠黏膜细胞的分泌而引起水样腹泻。该毒素与霍乱弧菌肠毒素相关，两者的抗血清有交叉中和作用。ST的相对分子质量较小（1500～5000），无免疫原性，能耐受100℃ 10～20分钟不被破坏；ST可能通过激活鸟苷酸环化酶而促进小肠黏膜的分泌，但病程较短。ST与LT的产生系由质粒控制。已知ETEC有20余个血清型，是发展中国家儿童和旅游者腹泻的重要病原，感染后产生的免疫力具有特异性。②肠致病性大肠埃希菌（*Enteropathogenic E. coli*，EPEC），常见血清型为O_{55}、O_{86}、O_{111}、O_{114}、O_{119}、O_{126}、O_{127}、O_{128}、O_{142}和O_{157}。细菌黏附于十二指肠、空肠和回肠上端肠黏膜上皮细胞表面底座样突起，通过使邻近微绒毛脱落、上皮细胞紧密连接松解，和刺激分泌等机制引起急性水样腹泻。EPEC仍是发展中国家婴儿腹泻的重要病原菌。③肠侵袭性大肠埃希菌（*Enteroinvasive E. coli*，EIEC），不产生肠毒素，但能侵入结肠黏膜上皮细胞，在细胞质内生长繁殖，其毒力因子和发病机制与志贺菌属一致；在内毒素的作用下，细胞被破坏，引致炎症反应和溃疡，产生水泻或进展到腹绞痛、发热、里急后重、黏液血液等痢疾样症状。常在较大儿童及成人中致病，能引起症状者有O_{28}、O_{29}、O_{112}、O_{124}、O_{136}、O_{143}、O_{144}、O_{152}、O_{164}和O_{167}等血清型，常可引起暴发流行或散发病例。④肠出血性大肠埃希菌（*Enterohemorrhagic E. coli*，EHEC）和肠产志贺样毒素大肠埃希菌（*Shiga toxin-producing E. coli*，STEC），EHEC可引起出血性结肠炎，部分菌株可产生志贺样毒素，毒素损伤内皮细胞，促进凝血因子释放和微血管栓塞，导致溶血尿毒综合征。溶血尿毒综合征多数由$O_{157}:H_7$血清型引起，但2011年德国等欧洲国家EHEC感染流行菌株为$O_{104}:H_4$。抗菌药物可诱导志贺样毒素的表达和释放、增加溶血尿毒综合征发生风险，因此EHEC禁用抗菌药物。⑤肠聚集性大肠埃希菌（*Enteroaggregative E. coli*，EAEC），除黏附于肠黏膜上皮细胞导致微绒毛损伤外，并可产生一种耐热的肠毒素和质粒编码的肠毒素，引起儿童或HIV感染者持久性腹泻。是某些地区（墨西哥、北非）旅游者腹泻的重要病原菌。

引起尿路感染、脑膜炎等肠道外感染的大肠埃希菌常为O_4、O_6、O_{75}等血清型，共同特点是具有Ki荚膜抗原和黏附因子（P菌毛，1型菌毛），分泌溶血素、细胞坏死因子等毒素，称为肠道外致病大肠埃希菌（*Extraintestinal pathogenic E. coli*，ExPEC）或尿道致病大肠埃希菌（*Uropathogenic*，UPEC）。UPEC的1型菌毛可与尿路上皮细胞的P抗原糖脂受体结合，是大肠埃希菌在膀胱定植并导致尿路感染的重要环节；P菌毛则可能与细菌在肾脏的定植有关。

【临床表现】

（一）尿路感染　大肠埃希菌是尿路感染的最常见病原菌，常引起急性尿路感染，可表现为尿道炎、膀胱炎或肾盂肾炎甚至脓毒症。患者本身存在各种原因引起的尿路梗

阻是重要诱发因素。膀胱炎有尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激征，肾盂肾炎则尚有高热、腰痛等全身症状。

（二）腹腔感染 阑尾穿孔、胃及十二指肠溃疡穿孔、小肠憩室炎症穿孔以及全身感染等，均可引起腹腔内脓肿。大肠埃希菌所致的脓肿常合并有厌氧菌如厌氧链球菌、梭状芽胞杆菌、拟杆菌属等感染，故脓液多有臭味。

（三）胆道感染 常发生于有胆石症的患者，胆石梗阻胆囊管或胆管，临床表现为发热、右上腹痛或绞痛，向右肩放射，局部有压痛、肌紧张等，伴有其他毒血症症状，部分病例可伴发中毒性休克、黄疸等，或引起胆管炎、肝脓肿及门静脉血栓性静脉炎等。

（四）肺部感染 大肠埃希菌为革兰阴性杆菌肺炎的病原之一。正常的呼吸道黏膜表层由连结素（fibronectin）包裹，对革兰阴性细菌有特殊受体。任何对机体的有害因素均可使唾液中降解连结素的蛋白分解酶增加，使连结素破坏，黏膜下组织的革兰阴性菌受体暴露，因而导致大量革兰阴性菌定植；宿主如微量吸入呼吸道分泌物后即可发生革兰阴性杆菌肺炎，仅少数病例有血路感染。大肠埃希菌肺炎大多为医院内感染，或有严重基础疾病（如糖尿病、慢性阻塞性肺部病变）的门诊患者。临床表现大多为累及肺下叶的支气管肺炎，部分患者可伴发脓胸、血流感染等，病死率可高达50%以上。

（五）血流感染 大多发生在肾盂肾炎或其他尿路感染者中，尤其合并尿流不畅的患者；或发生于腹腔感染、肠道感染及盆腔感染的基础上，在医院获得性革兰阴性杆菌血流感染中居首位，也是新生儿菌血症的主要病原。起病多急骤，高热，主要特点为细菌内毒素引起的全身毒血症症状、神志淡漠、反应迟钝，部分患者可出现中毒性休克、DIC等。血中补体水平下降，少数患者可继发迁徙性病灶。

（六）肠道感染 致病性大肠埃希菌常引起婴儿腹泻，有时可在病房或婴儿室引起暴发流行。产肠毒素大肠埃希菌常引起旅游者腹泻，偶可引起小儿腹泻，大多症状较轻，有水泻、腹痛等，发热不显著，3～4日自愈；但少数病例可发生寒战、高热、恶心、呕吐、肠痉挛。侵袭性大肠埃希菌引起的腹泻常有黏液血便，与菌痢难以区别。肠聚集性大肠埃希菌常引起旅游者腹泻、或在儿童中引起持久腹泻。肠出血性大肠埃希菌可引起出血性结肠炎的大面积暴发流行，通常患者不发热，也不引起肠黏膜的侵袭或炎症；但在老年患者中有死亡的报道。有的菌株可产生志贺菌样毒素，并引起溶血尿毒综合征。

（七）其他 新生儿常可发生大肠埃希菌血流感染及脑膜炎，尤其多见于早产儿。新生儿脑膜炎大多由大肠埃希菌或B组链球菌或李斯特菌引起，尤其是具有Ki荚膜抗原的大肠埃希菌。流行病学研究证实妊娠期妇女的胃肠道中具有Ki荚膜抗原的大肠埃希菌定植率增高，此种菌株日后可引起新生儿脑膜炎。可采用氨苄西林合并头孢噻肟或头孢曲松作为经验治疗。

【实验室检查】

周围血象白细胞总数可以减少、正常或增高，中性粒细胞增多。有各种慢性疾病者可有不同程度贫血。自血、尿、粪便、脓液、脑脊液、痰等标本中可分离出大肠埃希菌。腹泻流行时可从多数患者中分离出同一血清型的大肠埃希菌，且和可疑食物中分离者一致。鉴定不同型别大肠埃希菌需采用PCR或DNA探针方法。

二、克雷伯菌属、肠杆菌属、沙雷菌属、泛菌属和哈夫尼亚菌属感染

【病原】

克雷伯菌属、沙雷菌属、肠杆菌属与哈夫尼亚菌属同属于克雷伯菌族，其生化反应很相似，某些氨基酸脱羧酶试验有助于鉴别。本族细菌均为人胃肠道正常寄殖菌，在正常健康人中很少致病，通常为医院感染和机会感染的重要病原菌。克雷伯菌属可分7个种，其中肺炎克雷伯菌、产酸克雷伯菌和肉芽肿克雷伯菌常可引起人类疾病。克雷伯菌属目前是除大肠埃希菌外最重要的条件致病菌，可产生荚膜，无动力，按荚膜抗原K的成分，可用荚膜肿胀试验分为80个型。肠杆菌属中产气肠杆菌、阴沟肠杆菌和阪崎肠杆菌是临床上较重要的条件致病菌，可引起肺炎、血流感染、尿路感染、伤口感染和脑膜炎等；此外还有吉哥维亚肠杆菌（*E. gergoviae*）等。聚团泛菌（原聚团肠杆菌）是重要的医院感染病原菌，可污染输液瓶引起血流感染和其他感染。沙雷菌属（*Serratia*）包括黏质沙雷菌、液化沙雷菌（*S. liquefaciens*）、红色沙雷菌（*S. rubidaea*）、芳香沙雷菌（*S. odorifera*）及普里木斯沙雷菌等，以前三者（尤其是黏质沙雷菌）是医院获得性感染和免疫缺陷者感染的重要病原菌。哈夫尼亚菌属中唯一菌种是蜂房哈夫尼亚菌，在严重基础病患者中可能引起感染。

【流行病学】

肺炎克雷伯菌是重要的医院获得性感染病原菌。据报道，肺炎克雷伯菌在临床标本中分离的革兰阴性杆菌中占第2位或第3位，仅次于大肠埃希菌和铜绿假单胞菌；痰标本中最多，尿中次之。肺炎克雷伯菌感染占医院获得性感染的10%，常见于尿路感染、呼吸道感染、胆道感染、腹膜炎、脑膜炎和伤口感染等。克雷伯菌属的多种细菌均可污染静脉输液而造成血流感染暴发流行。细菌可以通过患者间传播、或经人工呼吸器等医疗用具而传播。肠杆菌属及沙雷菌属均可引起医院获得性感染，如尿路感染及伤口感染等。文献曾报道由于使用同一药厂生产的静脉输液；某

国25家医院内发生378例由凝团泛菌和阴沟肠杆菌引起的血流感染。亦有报道由于导尿管、纤维支气管镜、静脉针头及静脉输液等污染而引起沙雷菌属医院内感染暴发流行。哈夫尼亚菌属只有蜂房哈夫尼亚一个菌种，偶可引起医院获得性感染。长期住院、手术、留置导尿管以及原发疾病等引起患者全身或局部防御免疫功能减退是这类细菌感染的重要诱因。

【发病机制与病理】

肺炎克雷伯菌可引起原发性大叶性肺炎，往往发生在老年患者、酒精中毒以及患有糖尿病、癌肿、血液病等严重原发疾病者。病理变化与肺炎链球菌所致者不同，肺泡壁常坏死、液化，形成单个或多个脓腔。肺泡内含大量血性黏稠痰。肺炎克雷伯菌在各脏器可形成单个或多发性脓肿，其中含大量带荚膜的细菌，该菌的多糖荚膜是主要的毒力因子，可抑制吞噬细胞的吞噬作用。该菌可产生多种菌毛，其中1型菌毛与细菌黏附于宿主细胞有关。血流感染病例中肝、肾、脑等均可出现多发性化脓病灶，胸腔及心包腔积脓等。该菌的鼻硬结克雷伯菌亚种可引起鼻硬结病，为鼻部及呼吸道慢性肉芽肿感染，活检显示肉芽肿炎症并有泡沫样巨噬细胞，内有细胞内细菌，用SMZ-TMP或喹诺酮类治疗有效。肉芽肿克雷伯菌可导致慢性生殖道溃疡。

【临床表现】

（一）呼吸道感染 肺炎克雷伯菌引起的肺炎起病急，常有寒战、高热、胸痛，痰液黏稠而不易咳出，痰呈砖红色或深棕色（25%～50%），部分患者有呼吸困难及发绀，16%～50%的患者有肺脓肿形成，预后较差，病死率约50%，并可有空洞形成、脓胸等，发生广泛肺坏疽者则预后更差。

肺炎克雷伯菌是呼吸道感染最常见的致病菌之一。在痰标本所得革兰阴性杆菌中占第二位，仅次于铜绿假单胞菌。国外报告有的占首位。偶可由产气肠杆菌、阴沟肠杆菌引起。医院内交叉感染常导致细菌在咽部寄殖，继而引起支气管炎或肺炎。长期住院、应用抗菌药物等使患者咽部肺炎克雷伯菌、产气肠杆菌等肠杆菌科细菌检出率增高，导致细菌下行而引起支气管及肺部感染。

（二）尿路感染 据报道尿路感染中肺炎克雷伯菌引起者占第三位，以铜绿假单胞菌最多，大肠埃希菌次之。绝大多数患者有原发疾病如膀胱癌、前列腺肥大、膀胱无力、尿道狭窄等，也可发生在恶性肿瘤或其他严重全身疾病的患者，导尿、留置导尿管或尿路器械检查等是常见的诱因。经采用适当抗菌药物治疗后近期疗效较好。临床表现与其他病原所致尿路感染相同。

（三）血流感染 国外报道肺炎克雷伯菌血流感染占革兰阴性杆菌血流感染中的第二位，仅次于大肠埃希菌。绝大多数患者均有原发疾病和（或）使用过广谱抗菌药物、免疫抑制剂或抗代谢药物等。最常见的诱因是手术，入侵途径有呼吸道、尿路、肠道、腹腔、静脉注射及新生儿脐带等；细菌污染静脉输液引起者可引起局部小流行。病情凶险，除发热、畏寒外，有时可伴发休克。迁徙性病灶可见于肝、肾、肺、骨骼、髂窝、脑膜及脑实质等，病死率为30%～50%。

（四）细菌性脑膜炎 肺炎克雷伯菌、产气肠杆菌、阴沟肠杆菌等均可引起，肺炎克雷伯菌引起者日见增多。多见于脑外伤或脑手术后，新生儿也可发生，有阪崎肠杆菌引起新生儿脑膜炎的报告，预后甚差。患者可出现颅内高压症状、脑膜刺激征及脑脊液中白细胞及中性粒细胞增多等。老年患者常合并有血流感染存在，病死率高。

（五）其他 如手术后伤口感染或其他创面感染、皮肤软组织感染、心内膜炎、骨髓炎、关节炎等，均可由上述细菌引起。患者使用抗菌药物后，其粪便中肺炎克雷伯菌的检出率增高，这些无症状的带菌者也成为重要的细菌贮存场所，一旦机体抵抗力下降时，即可侵入体内造成全身感染。

【实验室检查】

多数血流感染患者的白细胞总数明显增多，嗜中性粒细胞增高；但血液病患者或用抗代谢药物者白细胞数可不增加，或反有减少。其他如尿路感染及脑膜炎患者的尿液及脑脊液均有相应变化。确诊应根据细菌培养结果。

三、其他肠杆菌科细菌感染

【病原】

变形菌族包括三个属，即变形杆菌属、摩根菌属和普罗威登菌属，其下有7个种，即普通变形杆菌、奇异变形杆菌、产黏变形杆菌、摩氏摩根菌、产碱普罗威登菌、斯氏普罗威登菌和雷氏普罗威登菌。本族细菌为革兰阴性需氧或兼性厌氧菌，有动力，普通和奇异变形杆菌在琼脂平板上呈弥散性生长。不发酵乳糖，能产生尿素酶，分解尿素而释放氨。包括普通变形杆菌、奇异变形杆菌和产黏变形杆菌（P. myxofaciens）3个种，前两者为主要的临床分离菌。摩根菌属，只包括一种摩氏摩根菌（M. morganii），普罗威登菌属（*Providencia*）包括雷氏普罗威登菌、斯氏普罗威登菌和产碱普罗威登菌（*P. alcalifaciens*）。变形杆菌属中除奇异变形杆菌为吲哚阴性外，其余各种细菌均为吲哚阳性变形杆菌，变形杆菌属含有O及H抗原，普通变形杆菌中的某些菌株（如OX_{19}、OX_k）与普氏立克次体、东方立克次体有共同抗原，故可与斑疹伤寒、恙虫病等患者的血清抗体产生凝集反应，常用于立克次体病的诊断，称为外斐（Weil Felix）反应。

枸橼酸杆菌属中导致人类疾病的有弗氏枸橼酸菌、C. Koseri和C. amalonaticus。

爱德华菌族（*Edwardsielleae*）中只有一个爱德华菌

属，其中包括三个种，但只有缓慢爱德华菌（*E. tarda*）的临床意义较大。

【流行病学】

变形菌属、摩根菌属和普罗威登菌属细菌广泛分布于自然界、土壤及污水中，亦为肠道正常菌群的一部分。可引起伤口感染、肺炎、血流感染等医院获得性感染；斯氏普罗威登菌则是长期留置静脉导管患者发生菌血症的重要病原菌之一。变形菌属可引起社区获得性尿路感染，还可引起腹泻和皮肤、耳、乳突等部位的感染，亦可为与其他细菌的混合感染。

柠檬酸杆菌属可引起尿路、呼吸道等医院感染，多发生在全身衰竭的住院患者。其中 C. Koseri 可引起新生儿脑膜炎或脑脓肿。

缓慢爱德华菌可在人类中引起胃肠炎、血流感染、肝脓肿、脑膜炎、伤口感染等各种感染。本菌主要引起医院获得性胃肠炎，尤其是免疫功能缺陷者易发生。爱德华菌所致的胃肠炎大多于数日内即可自行恢复，无须特殊治疗。此外亦有报道缓慢爱德华菌引起的血流感染、肝脓肿、脑膜炎及软组织感染等。

【发病机制】

变形菌属、摩根菌属、普罗威登菌属的致病力不强，为条件致病菌，往往在患有原发疾病的患者中引起各种感染，其中以尿路感染最常见，主要由奇异变形杆菌引起，常发生于尿路阻塞性病变的基础上。由于其尿素酶可以分解尿素产氨，使尿液 pH 增高，碱性环境有利于变形杆菌生长，并使肾小管上皮细胞受损而易于形成结石。此外，细菌的菌毛可增强其在肾盂上皮细胞的黏附能力；细菌鞭毛促使细菌在尿路中扩散。

【临床表现】

（一）尿路感染　变形菌属、摩根菌属和普罗威登菌属是常见致病菌之一。某院尿培养中约占 3%～10%，以奇异变形杆菌为最多见。除糖尿病患者外，感染大多发生在慢性尿路阻塞病变的基础上，部分患者有尿路创伤性检查或导尿史。临床表现与其他细菌所致者相似。此外，亦可引起肺部感染，或为呼吸道的寄殖菌，痰培养中亦以奇异变形杆菌较多。

（二）血流感染　75%患者的入侵门户为尿路，此外则以胆道、耳、乳突小房、皮肤或肠道为原发病灶。可出现寒战、高热、休克及迁徙性脓肿等。

（三）腹膜炎　多继发于内脏穿孔或肠系膜动脉栓塞后。

（四）皮肤感染　继发于烧伤、压疮、静脉曲张溃疡等，为本菌或本菌与其他革兰阴性杆菌或葡萄球菌混合感染。

（五）中耳和乳突小房的感染　变形菌属细菌可引起中耳炎和乳突炎，造成局部组织破坏，并间歇或持续排出带恶臭的脓性分泌物，并出现传导性耳聋。胆脂瘤性中耳炎患者合并感染时，如胆脂瘤破坏周围骨壁，感染可向上侵入颅中窝、向后侵入颅后窝和横窦，引起脑膜炎、脑脓肿和横窦血栓形成等。

（六）眼部感染　变形菌属等亦可引起角膜溃疡，常继发于眼部创伤，偶可造成全眼炎和眼球破坏。

【实验室检查】

常规化验检查无特殊改变。血、尿、脓液等培养可明确诊断。变形菌属、摩根菌属和普罗威登菌属等常与其他病原菌引起混合感染，但普通及奇异变形杆菌在普通平皿或血平皿上有迁徙现象，可覆盖其他细菌的菌落，鉴定时应注意。柠檬酸菌属 3 个种广泛分布于自然界，是肠道的正常菌群，因此与大肠埃希菌一样，被作为粪便污染的卫生学指标。

【细菌耐药性及变迁】

肠杆菌科细菌中大肠埃希菌、克雷伯菌属、肠杆菌属等重要病原菌对各类抗菌药物的耐药性呈升高趋势。该科细菌通过产超广谱 β 内酰胺酶（ESBLs）、碳青霉烯酶等机制导致细菌对各类广谱 β 内酰胺抗生素包括碳青霉烯类药物耐药。2010 年中国 CHINET 细菌耐药性监测结果显示：大肠埃希菌对环丙沙星、庆大霉素、哌拉西林和头孢噻肟的耐药率均大于 50%；大肠埃希菌和克雷伯菌属产 ESBLs 菌株检出率分别为 56.2%和 43.6%；克雷伯菌属和肠杆菌属对哌拉西林-他唑巴坦和头孢哌酮-舒巴坦耐药率均大于 10%；大肠埃希菌、克雷伯菌属、肠杆菌属对亚胺培南耐药率分别达 1.6%、8.8%和 5.2%。

【治疗】

1. 肠杆菌科细菌的不同菌种和同种细菌的不同菌株，对于各种抗菌药物的敏感性存在很大差异，因此抗菌药物的选用应尽可能以细菌鉴定和药物敏感试验结果为依据。

2. 多数肠杆菌科细菌为条件致病菌，所致感染多为医院获得性感染，大部分患有基础疾病。其基础疾病对患者免疫功能的损害越大，抗感染治疗的疗效也越差。因此应积极治疗基础疾病。

3. 对于严重革兰阴性杆菌感染的患者，应在送检微生物标本后立即开始经验治疗。

4. 经验治疗应在根据患者感染部位、获得场所（社区或医院）、易患因素和当地、近期细菌耐药监测结果等推测可能的细菌种类和对抗菌药物的敏感性基础上，选择抗菌药物。①社区获得性感染：细菌来源于尿路者可用哌拉西林或头孢菌素类或氟喹诺酮类，如诺氟沙星、左氧氟沙星和环丙沙星等等。严重病例可合用氨基糖苷类。但应注意国

内大肠埃希菌对氟喹诺酮类耐药率达50%以上。②医院获得性感染：第三代或第四代头孢菌素或哌拉西林联合氨基糖苷类抗生素或氟喹诺酮类。③合并免疫缺陷或耐药高发病区病房的医院获得性感染患者，可用哌拉西林或第三代或第四代头孢菌素联合氨基糖苷类或氟喹诺酮类；或哌拉西林-他唑巴坦、头孢哌酮-舒巴坦或碳青霉烯类。④在革兰阴性杆菌对庆大霉素耐药性高的医疗单位内，氨基糖苷类抗生素宜采用阿米卡星或异帕米星。

5. 获知微生物检测结果后，根据细菌鉴定和药敏试验结果，结合患者对治疗的反应加以调整给药方案。

产ESBLs的肠杆菌科细菌宜选用碳青霉烯类药物；尽管此类细菌体外对第四代头孢菌素和β内酰胺酶抑制剂复方制剂敏感，但动物实验研究有部分病例治疗失败；产ESBLs的肠杆菌科细菌所致尿路感染尚可选择磷霉素、呋喃妥因。

碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌宜选用多黏菌素，亦可选用具有抗铜绿假单胞菌的青霉素（哌拉西林）或头孢菌素（头孢他啶、头孢吡肟）或β内酰胺酶抑制剂复方制剂（哌拉西林-他唑巴坦、头孢哌酮-舒巴坦）或碳青霉烯类（美罗培南、亚胺培南、多立培南、厄他培南）或环丙沙星或磷霉素联合抗铜绿假单胞菌的氨基糖苷类（阿米卡星、异帕米星）。部分碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌体外对替加环素敏感，但替加环素治疗此类耐药菌感染的临床资料少，尚待积累更多临床经验。

参考文献

1. 朱德姝，汪复，胡付品等. 2010年中国CHINET细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志，2011，11(5)：321-329.

2. Mandell GL，Bennett JE，Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia：Churchill Livingstone Inc，2010.

3. Versalovic J，Carroll KC，Funke G. Manual of Clinical Microbiology. 10th ed. Washington：ASM Press，2011.

4. Gilbert DN，Mollering RC，Eliopoulous RC，et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 42nd Ed. Sperryville VA：Antimicrobial Therap Inc，2012.

11

第二十一节　流感嗜血杆菌感染

王明贵

流感嗜血杆菌（*Haemophilus influenzae*）是人类上呼吸道的正常菌群，通常冬季带菌率较高，发病也增多，可引起人类原发性感染，也可引起继发性感染。流感嗜血杆菌是婴幼儿感染的常见致病菌，主要由B型流感嗜血杆菌（*H. influenzae type B*，HiB）引起的脑膜炎、肺炎和血流感染等。流感嗜血杆菌亦是成人呼吸道感染的病原菌之一。

【病原】

流感嗜血杆菌是无芽胞、无动力的革兰阴性短小杆菌，大小为1μm×0.3μm，两端钝圆。新分离菌株呈球杆状、双球状或短链状，陈旧培养物中则呈多形性，黏液型菌株有荚膜。流感嗜血杆菌需氧生长时需要"X"和"V"两种生长辅助因子，而副流感嗜血杆菌仅需"V"因子即可生长。"X"因子存在于血红蛋白中，可耐高温。"V"因子存在于血液中，耐热性较差。在血液中"V"因子处于被抑制状态，加热75～100℃，5～10分钟，抑制物被破坏后才被释放，故最适宜的培养基为巧克力琼脂平皿，给予5%～10% CO_2能促进生长。在巧克力琼脂平皿上，经35℃培养18～24小时，菌落微小，无色，透明似露珠，48小时后形成灰白色较大的菌落，圆形、透明。流感嗜血杆菌可在金葡菌菌落周围生长呈"卫星现象"，该技术可用于其鉴定。本菌抵抗力弱，对一般消毒剂敏感，干燥时也易死亡。在干燥痰中存活时间不超过48小时。仅少数流感嗜血杆菌具有多糖荚膜，根据多糖的不同，分为A、B、C、D、E、F 6个型，其中B型荚膜株致病力最强，常引起侵袭性疾病，B型菌株荚膜的多核糖基核糖醇磷酸酯（PRP）具有抗吞噬、抗补体的作用，因而增强了它的毒力。无荚膜菌株称非典型流感嗜血杆菌，侵袭力虽较B型为弱，但常定植于黏膜表面，和中耳、鼻窦等处的病变有关。

【流行病学】

人是流感嗜血杆菌的唯一宿主，不同地区、不同时期带菌率可有很大差异，儿童带菌率往往高于成人。该菌主要寄居在上呼吸道（鼻咽部），少数寄居在眼结膜，极少数寄居于生殖道。健康人群非典型菌株携带率为30%～80%，主要引起慢性肺部疾病急性加重、中耳炎、鼻窦炎和结膜炎。儿童鼻咽部B型流感嗜血杆菌的带菌率为2%～4%。主要引起脑膜炎、肺炎、会厌炎、血流感染、蜂窝织炎、骨关节感染和心包炎等。A型及C～F型上呼吸道带菌率为1%～2%，但极少引起感染。流感嗜血杆菌通过空气飞沫或直接接触分泌物传播，有呼吸道流感嗜血杆菌感染病例的家庭接触者，带菌率常较高，并可导致家庭内传播。

新生儿有来自母体的被动免疫，故发病率较低，但出生后几周至2～3岁时抗体水平下降至最低，此阶段对该菌易感，至5岁左右时，抗体效价逐步增高，发病率渐低，故流感嗜血杆菌感染以4月～18月龄儿童发病率最高，2月龄以下的婴儿和5岁以上的儿童发病较少。孕妇患流感嗜血杆菌宫颈炎、阴道炎、血流感染时可累及胎儿，分娩时新生儿也可受到感染。

【临床表现】

（一）脑膜炎　为最严重的流感嗜血杆菌感染。接种菌苗前0～4岁儿童年发病率在发达国家为32/10万，发展

中国家为60/10万。发病高峰年龄视人群接种菌苗的情况而有所变异，但主要影响2岁以下儿童，呈散发性。成年患者少见，通常有近期颅脑外伤、脑外科手术、鼻窦炎、中耳炎或脑脊液漏等。临床表现与其他化脓性脑膜炎相仿，常见的症状为发热和中枢神经系统临床表现，通常无颈项强直。随病情进展可出现抽搐或昏迷。1岁以下儿童病程可呈暴发型，患儿突然起病，并于数小时内死亡。多数患者具有明显上呼吸道感染前驱症状，经数日或1～2周方出现头痛、呕吐等脑膜刺激征。经过适当治疗后流感嗜血杆菌脑膜炎的病死率为5%，在发展中国家则可高达30%。存活者后遗症发生率约30%，主要为听力障碍。

（二）会厌炎　2～7岁为发病高峰年龄，但成人亦不少见。突发会厌水肿为其特点，会厌红肿，似鲜红草莓阻塞咽部，导致喘鸣、呼吸困难，病变进展迅速，可完全阻塞呼吸道。成人则表现为咽痛、进行性吞咽困难，必须立即进行气管切开及抗菌治疗。病死率在发达国家为2%，在发展中国家则可高达20%。

（三）肺炎　流感嗜血杆菌肺炎的临床和X线表现与肺炎链球菌肺炎相似，多为小叶性或节段性，常伴有胸膜渗出，咳嗽严重，通常需要住院治疗，4月～4岁儿童多见，主要发生于冬春季，成人则常有慢性呼吸道基础疾病。出现严重呼吸困难、心动过速及心功能衰竭者提示并发少见的严重心包炎。原发性肺炎通常伴有其他部位感染如脑膜炎、会厌炎、中耳炎等。无荚膜菌株目前是儿童肺炎的重要病原菌之一。病死率在发达国家为5%，在发展中国家则可高达13%～24%。

（四）蜂窝织炎　主要见于2岁以下儿童。临床表现为发热、局部肿胀、压痛，皮肤呈红蓝色，常见于颊部和眼眶周围。软组织受累在数小时内进展迅速。由于常合并血流感染，部分患儿可伴有其他感染灶。

（五）血流感染　2岁以下儿童中，本菌是引起无局部病灶血流感染的主要病原菌之一。在年长儿和镰刀状红细胞贫血、脾脏切除后的成人、免疫功能缺陷者及肿瘤患者化疗后，亦均有可能罹患本病。临床表现为发热、食欲减退，外周血中性粒细胞增多。早期诊断和治疗至关重要，因病情可迅速恶化发生感染性休克。

（六）化脓性关节炎　流感嗜血杆菌为2岁以下儿童化脓性关节炎的常见病原。通常累及单个承重大关节，表现为活动减弱、活动时疼痛和关节肿胀。血液和关节腔液培养常呈阳性，关节腔液培养阴性而抗原检测阳性者亦不少见。抗菌药治疗效果良好。流感嗜血杆菌关节炎亦可发生于成人，易患因素有酗酒、外伤、风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、糖尿病、脾切除、多发性骨髓瘤和淋巴瘤等。

（七）慢性阻塞性肺部疾病急性加重　临床表现为咳嗽加剧、痰量增多并呈脓性和呼吸困难加重。痰涂片革兰染色常可见大量革兰阴性球杆菌。流感嗜血杆菌除引起支气管炎外，尚与支气管扩张、囊性纤维形成有关。

（八）中耳炎　以6月～5岁儿童最为常见。约占急性中耳炎患者的1/4。临床表现为发热和易激惹，年长儿童可主诉耳痛。通常先有上呼吸道病毒感染。耳镜检查可作出诊断，确切的病原学诊断需要鼓室穿刺术，但并不需常规进行。

（九）鼻窦炎　流感嗜血杆菌为急性细菌性鼻窦炎的常见病原菌，临床表现为鼻塞、脓性分泌物、头痛和面部疼痛。病原学诊断需行鼻窦穿刺。

（十）结膜炎　流感嗜血杆菌为化脓性结膜炎的重要原因，可导致暴发流行，尤其在日托中心。临床表现为结膜充血及脓性分泌物。

【实验室诊断】

正确诊断取决于检出病原菌，由于健康人群鼻咽部携带有流感嗜血杆菌，故鼻咽部培养阳性不具诊断意义。血液、脑脊液和其他正常无菌体液（例如关节腔液、胸腔积液、硬膜下液和心包液）培养阳性具有诊断意义。炎性会厌渗液培养通常阳性，但只有在保证气道功能时方可进行。留取的标本应进行革兰染色，70%的脑膜炎患者脑脊液涂片可见典型病原菌。培养结果阴性时，可检测体液中PRP抗原辅助诊断。应用对流免疫电泳法、乳胶凝集试验（LPA）、酶联免疫检测（ELISA）可检测血液、脑脊液及浓缩尿液中的荚膜抗原，检测阳性率90%。亦可检测感染胸腔积液、心包液或关节腔液中的抗原。当细菌浓度＞100CFU/ml时，LPA即呈阳性，假阳性很少见。

【治疗】

氨苄西林是流感嗜血杆菌感染治疗的首选药物，但近年来耐药性逐渐上升，产生β内酰胺酶是其对氨苄西林耐药的主要原因，PBP变异引起的β内酰胺酶阴性氨苄西林耐药菌（BLNAR）所占比例低。不同国家地区流感嗜血杆菌产酶率变异较大，2010年CHINET中国细菌耐药监测资料显示：成人菌株产酶率为21%；儿童菌株产酶率为26%，β内酰胺酶阳性提示菌株对青霉素、氨苄西林和阿莫西林耐药。CHINET监测结果：流感嗜血杆菌对氨苄西林的耐药率为25%，氨苄西林/舒巴坦为4%。

流感嗜血杆菌所致脑膜炎、会厌炎和其他危及生命的感染治疗宜选用头孢噻肟或头孢曲松，两者对流感嗜血杆菌均具高度抗菌活性，并可在脑脊液中达有效药物浓度。亦可选用复方磺胺甲噁唑、哌拉西林或氟喹诺酮类，非产酶菌株所致感染亦可选用氨苄西林。氯霉素虽可用于流感嗜血杆菌感染，但由于其血液系统毒性，目前较少应用。治疗应持续至体温正常，临床症状、体征或实验室指标正常后3～5日，通常疗程需7～10日。合并眼内炎、心内膜炎、心包炎或骨髓炎者疗程一般为3～6周。

流感嗜血杆菌所致中耳炎、慢性阻塞性肺部疾病急性加重等感染的治疗宜选用阿莫西林/克拉维酸、口服第二代

或第三代头孢菌素、复方磺胺甲噁唑、氨苄西林/舒巴坦，亦可选用阿奇霉素、克拉霉素或氟喹诺酮类。根据不同感染部位及严重程度选用静脉或口服给药，疗程一般为7～14日，或体温、临床及实验室检查正常后3～5日。如患者有眼内炎、心内膜炎、心包炎或骨髓炎，则疗程需3～6周。

B型流感嗜血杆菌脑膜炎尚需同时应用肾上腺皮质激素，以减少后遗症的发生率。

【预防】

易感儿童接触感染患者后预防性应用抗生素可降低流感嗜血杆菌感染的发病率。连续4日口服利福平，儿童每日20mg/kg，成人每日600mg可有效地降低成人及儿童的鼻咽部带菌率。对流感嗜血杆菌感染最有效的预防措施是肌内注射流感嗜血杆菌偶联菌苗。20世纪70年代后期芬兰赫尔辛基在0～4岁儿童中流感嗜血杆菌脑膜炎的发病率为43/10万，注射上述菌苗后到1991年发病率降为0。目前应用PRP与白喉类毒素共价结合的菌苗(PRP-D)，有较强的免疫原性，18个月以上儿童可作为常规免疫接种。

参考文献

1. 朱德姝，汪复，胡付品等. 2010年中国CHINET细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志，2011，11(5)：321-329.

2. Mandall GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. USA: Churchill Livingstone, 2010.

3. Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in Haemophilus influenzae. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(2): 368-389.

4. MacNeil JR, Cohn AC, Farley M, et al. Current epidemiology and trends in invasive Haemophilus influenzae disease—United States, 1989-2008. Clin Infect Dis, 2011, 53(12): 1230-1236.

5. Agrawal A, Murphy TF. Haemophilus influenzae infections in the H. influenzae type b conjugate vaccine era. J Clin Microbiol, 2011, 49(11): 3728-3732.

11

第二十二节 李斯特菌感染

李光辉

普通人群中单核细胞增生李斯特菌感染(Listeriae infection)少见，但在新生儿、孕妇、老年人、器官移植受者及其他细胞免疫缺陷人群中该菌为引起脑膜炎、脑炎、血流感染、流产、新生儿感染等的重要原因。免疫缺陷者发生的李斯特菌严重感染，病死率可高达33%。

【病原】

单核细胞增生李斯特菌为短小、兼性厌氧、无芽胞形成、触酶阳性、氧化酶阴性、不耐酸的革兰阳性杆菌，常成对排列。在20～25℃时形成周身鞭毛，有动力，37℃时鞭毛很少或无，运动基本消失。该菌营养要求不高，在普通营养琼脂平板上能生长。在血平板上培养24～96小时，菌落周围有狭窄的溶血环。陈旧培养物中有时可变为革兰阴性菌。该菌生存能力强，可在3～45℃范围内生长。

李斯特菌属包括格氏李斯特菌(*Listeria grayi*)、无害李斯特菌(*Listeria innocua*)、伊氏李斯特菌(*Listeria ivanovii*)、单核细胞增生李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)、斯氏李斯特菌(*Listeria seeligeri*)、威氏李斯特菌(*Listeria welshimeri*)6个菌种，其中仅单核细胞增生李斯特菌对人类具有致病性。根据菌体O抗原与鞭毛H抗原，单核细胞增生李斯特菌可分为至少13个血清型。但几乎所有感染均由血清型4b、1/2a和1/2b所致。60%～80%的菌株可进行噬菌体分型。许多新的分子生物学方法已用于流行病学调查。

【流行病学与发病机制】

单核细胞增生李斯特菌为人畜共患病的重要病原，特别是家养动物。该菌在自然界普遍存在，主要存在于土壤、烂菜及多数哺乳类动物的粪便中。5%的健康人群粪便中可分离出该菌，与感染患者接触人群中检出率更高。许多食物可被单核细胞增生李斯特菌污染，如蔬菜、牛奶、鱼、家禽和肉类等。

人群中年发病率为0.39/10万。1个月以下的幼儿及60岁以上的老年人发病率最高，孕妇约占病例数的30%，60%的患者年龄在10～40岁，70%的非围产期感染见于血液系统恶性肿瘤、艾滋病、器官移植、肾上腺皮质激素治疗。发病高危人群为慢性淋巴细胞性白血病、肝癌、骨髓增生异常、多发性骨髓瘤、急性白血病、巨细胞性动脉炎、透析、食管、胃、胰腺、肺和脑部恶性肿瘤、肝硬化、器官移植和孕妇等。

李斯特菌系细胞内致病菌，不产生内毒素，可产生一种溶血素，是该菌的主要毒力因子之一。体液免疫对该菌无作用，T细胞在清除本菌中起重要作用，细胞免疫功能低下和使用免疫抑制剂者较易感染。

该菌可直接累及胎盘、羊水、宫腔或胎儿，造成死胎、早产或新生儿感染，感染部位常能分离到细菌，以婴儿的胃肠道和肺部的细菌密度最高，提示感染由吸入羊水而致，并非血源性感染。兽医与实验室人员直接接触该菌可导致皮肤及眼感染。细菌可在脑、脑膜及肺、肝、脾等脏器形成播散性小脓肿或由巨噬细胞形成的粟粒样肉芽肿。

【临床表现】

感染后大多为暂时带菌。发病儿童的主要表现为脑膜炎及血流感染，成人主要表现为各种脏器的实质性病变。

(一)妊娠期感染 由于孕妇的细胞免疫功能下降，故易感染本菌。患者表现为畏寒、发热、头痛、肌痛、关节痛、背痛等类似上呼吸道感染症状。多发于妊娠第26～30周。症状如呈自限性，则不影响胎儿，但亦可致早产、死产或新

生儿脑膜炎。如伴有羊膜炎症,孕妇可持续发热,但感染后一般不会出现习惯性流产。

(二)新生儿感染 分为早发型和迟发型。早发型在出生后即发病或出生后2～5天内发病,多为感染通过胎盘传播。常有血流感染的临床表现,肝、脾、肺、肾、脑等脏器内有播散性脓肿或肉芽肿,躯干及肢端皮肤有红丘疹。迟发型在出生2周后发病,主要表现为脑膜炎。患儿可出现呼吸或循环衰竭,病死率高达33%～100%,早期诊断及恰当治疗可提高存活率。

(三)血流感染 无局部病灶的血流感染为免疫缺陷者发生李斯特菌病的常见表现。临床症状有发热、肌痛,可有腹泻和恶心等先驱症状。

(四)中枢神经系统感染 李斯特菌具有嗜神经性,所以神经系统症状最为明显。表现为脑膜炎、脑干脑炎、脑脓肿等。本菌为淋巴瘤、器官移植或使用糖皮质激素者发生脑膜脑炎的最常见病原。多呈急性起病,典型表现为发热、头痛、恶心、呕吐、脑膜刺激征、共济失调等,很少有昏迷。脑干脑炎患者均为成人,发病率低,但可出现脑神经非对称性偏瘫、共济失调等,约40%的患者出现呼吸衰竭,病死率高。

(五)心内膜炎 多见于成人,患者可有心瓣膜病变或恶性肿瘤等基础疾病。约7.5%的患者感染该菌后出现心内膜炎,且伴有血流感染,病死率可高达48%。

(六)胃肠道感染 为自限性胃肠炎,有腹泻、恶心、呕吐、发热等。

(七)其他 本菌尚可引起肝炎、肝脓肿、胆囊炎、脾脓肿、关节炎、骨髓炎、脊髓炎、脑脓肿、眼内炎等。

【诊断】

下列临床情况应怀疑李斯特菌感染:新生儿脓毒症或脑膜炎;血液系统恶性肿瘤、艾滋病、器官移植受者、使用糖皮质激素及50岁以上患者发生脑膜炎或脑实质感染;脑膜与脑实质同时发生感染;皮质下脑脓肿;妊娠期发热,特别是第26～30周;白细胞计数及中性粒细胞增高,且单核细胞超过8%的患者;血液、脑脊液或其他无菌部位标本革兰染色或培养报告为革兰阳性杆菌;经食物传播的暴发性胃肠炎伴发热,且常规培养未能检出病原菌。

除临床表现外,确诊主要依据病原学检查,如血、脑脊液、关节腔液及其他无菌部位标本的涂片与培养等。MRI检测脑实质损害优于CT,特别是脑干损害。

【治疗】

多数抗菌药物对李斯特菌具有抗菌作用,治疗首选大剂量青霉素或氨苄西林。治疗脑膜炎、心内膜炎及严重T细胞功能损害者的血流感染时,上述抗菌药物与庆大霉素联合具协同作用。青霉素过敏患者可选用磺胺甲噁唑-甲氧苄啶或万古霉素,但亦有报道在选用后者治疗过程中发生李斯特菌脑膜炎。治疗延误及严重新生儿血流感染或脑膜炎及脑炎患者常导致治疗失败。

血流感染患者宜用药2周以上,脑膜脑炎患者疗程不少于3周,心内膜炎患者疗程4～6周,脑脓肿患者的疗程6周以上。

参考文献

1. Goulet V, Hebert M, Hedberg C, et al. Incidence of listeriosis and related mortality among groups at risk of acquiring listeriosis. Clin Infect Dis, 2012, 54(5): 652-660.

2. Allerberger F, Wagner M. Listeriosis: a resurgent foodborne infection. Clin Microbiol Infect, 2010, 16(1): 16-23.

3. Posfay-Barbe KM, Wald ER. Listeriosis. Semin Fetal Neonatal Med, 2009, 14(4): 228-233.

4. Barbuddhe SB, Chakraborty T. Listeria as an enteroinvasive gastrointestinal pathogen. Curr Top Microbiol Immunol, 2009, 337: 173-195.

5. Drevets DA, Bronze MS. Listeria monocytogenes: epidemiology, human disease, and mechanisms of brain invasion. FEMS Immunol Med Microbiol, 2008, 53(2): 151-165.

6. Bortolussi R. Listeriosis: a primer. CMAJ, 2008, 179(8): 795-797.

第二十三节 铜绿假单胞菌感染

汪 复

铜绿假单胞菌(绿脓杆菌)在自然界分布广泛,对人类而言,属条件致病菌。长期应用激素、免疫抑制剂、肿瘤化疗、放射治疗、中性粒细胞减低或缺乏等导致患者免疫功能低下,以及手术后或某些治疗操作后(气管切开、留置导尿管等)的患者易罹患本菌感染,故亦为医院感染的重要病原菌之一。

【病原】

铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)是假单胞菌属的代表菌种,在琼脂平板上能产生蓝绿色绿脓素,有生姜味;感染伤口时形成绿色脓液。本菌为无荚膜、无芽胞、能运动的革兰阴性菌,形态不一,排列成链状或短链状,为专性需氧菌,最适宜生长温度为37℃,致病性铜绿假单胞菌在45～50℃时仍能生长,据此可与荧光假单胞菌等进行鉴别,本菌生长对营养要求不高。

菌体O抗原有两种成分,一为内毒素蛋白,是一种保护性抗原,另一为脂多糖,具有特异性,国内根据其抗原结构将铜绿假单胞菌分成12个血清型,国际上则分为17个血清型。此外还可利用噬菌体或铜绿假单胞菌素分型。

铜绿假单胞菌对外界环境抵抗力较强，在潮湿处能长期生存，对紫外线不敏感，湿热55℃1小时才被杀灭。

【流行病学】

正常人皮肤，尤其潮湿部位如腋下、会阴部及耳道内，呼吸道和肠道均有该菌存在，但分离率较低。

铜绿假单胞菌感染常在医院内发生，多种医疗设备及器械上均曾分离到本菌，通过各种途径传播给患者，患者之间的接触也为传播途径之一。患者可先有该菌寄殖，此后在有感染危险因素的患者中引起各种感染。除医院感染外，铜绿假单胞菌也可引起各种社区获得性感染，例如足穿刺感染、注射毒品引起的心内膜炎、骨髓炎等、眼外伤导致的眼部感染、游泳池引起的外耳道炎、皮肤感染和战伤感染等。

【发病机制】

铜绿假单胞菌有多种产物有致病性，菌毛与鞭毛是主要的黏附素，使细菌黏附于宿主上皮细胞表面，其外膜蛋白ompF亦与此有关。其脂多糖可防止细菌受宿主补体的作用而溶解，该菌可分泌多种蛋白分解酶，使宿主免疫效应器失活和分解组织成分，其内毒素在发病上无重要意义，外毒素A(PEA)是最重要的致病、致死性物质，进入敏感细胞后被活化而发挥毒性作用，使哺乳动物的蛋白合成受阻并引起组织坏死，造成局部或全身疾病。

铜绿假单胞菌尚能产生蛋白酶，有外毒素A及弹性蛋白酶同时存在时则毒力最大；胞外酶S、T、U、Y是铜绿假单胞菌所产生的一组效应蛋白，可通过不同机制破坏宿主细胞，促进铜绿假单胞菌侵袭扩散。绿脓菌素(pyocyanin)可产生反应性氧化物如H_2O_2，过氧化物等，造成宿主细胞和组织的损害。

11

铜绿假单胞菌为条件致病菌，完整皮肤是天然屏障，活力较高的毒素亦不能引起病变。正常黏膜可分泌黏液，内含溶菌酶、乳铁蛋白，防御素等，后者可插入细菌细胞膜，使之破裂，导致细菌死亡。正常健康人血清中含有调理素及补体，可协助中性粒细胞和单核细胞、巨噬细胞吞噬及杀灭铜绿假单胞菌，故亦不易致病；但如宿主正常防御机制改变或损伤，如皮肤黏膜破损、留置导尿管、气管切开插管，或免疫机制缺损如中性粒细胞缺乏、低蛋白血症、各种肿瘤患者、应用激素或抗菌药的患者，在医院环境中常可从细菌寄殖发展为感染。烧伤焦痂下，婴儿和儿童的皮肤、脐带和肠道，采用人工呼吸器、老年人的泌尿道，常常是铜绿假单胞菌血流感染的原发灶或入侵门户。

【临床表现】

（一）血流感染　铜绿假单胞菌引起的血流感染多继发于大面积烧伤、白血病、淋巴瘤、恶性肿瘤、气管切开、静脉导管、心瓣膜置换术及各种严重慢性疾病的过程中。本菌引起的血流感染约占革兰阴性杆菌血流感染的第三至第四位，病死率则居首位。最常见的入侵途径为呼吸道与泌尿道，其临床过程与其他革兰阴性杆菌血流感染相似，除早产儿及幼儿可能不发热外，患者可有弛张热或稽留热，常伴休克、呼吸窘迫综合征(ARDS)或弥散性血管内凝血(DIC)等。皮肤出现坏疽性深脓疱为其特征性表现，周围环以红色斑丘疹，皮疹出现后48～72小时，中心呈灰黑色坏疽或有溃疡，小血管内有菌栓，渗液涂片，革兰染色或培养易找到细菌。多数发生在中性粒细胞减低的患者。皮疹可发生于躯体任何部位，但多发于会阴、臀部或腋下，偶见于口腔黏膜，疾病晚期可出现肢端迁徙性脓肿。

（二）呼吸道感染　原发性铜绿假单胞菌肺炎少见，常继发于宿主免疫功能受损后，尤易发生于原有肺部慢性病变基础上，如慢性支气管炎、支气管扩张、气管切开、应用人工呼吸机后，X线检查见两侧散在支气管肺炎伴结节渗出阴影，极少发生脓胸。

（三）心内膜炎　常发生于原有心脏病基础上，心脏手术或瓣膜置换术后，细菌常接种于伤口缝线或补缀物上，也可发生在烧伤或有药物依赖患者的正常心脏瓣膜上。炎症可发生在各个瓣膜，但以三尖瓣为多见。如延迟应用抗生素、有赘生物生长、左心瓣膜病变则预后较严重，药物治愈率低，应及早进行手术切除赘生物和异物。

（四）尿路感染　铜绿假单胞菌是医院内泌尿道交叉感染的常见菌，占院内尿路感染分离菌的第二位，留置导尿管是截瘫患者获得感染的诱因。其他如尿路梗阻，慢性尿路感染长期应用抗菌治疗亦易罹患铜绿假单胞菌感染。40%的铜绿假单胞菌血流感染的原发灶为尿路感染。

（五）中枢神经系统感染　铜绿假单胞菌脑膜炎或脑脓肿常继发于颅脑外伤、头和颈部肿瘤手术后，或耳、乳突、鼻窦感染扩散蔓延，腰穿术或脑室引流后。中性粒细胞缺乏、严重烧伤则为铜绿假单胞菌血流感染过程中迁徙至脑部的危险因素。临床表现与其他细菌性中枢感染相同，但预后较差，病死率在60%以上。

（六）骨、关节感染　主要由于血流感染的血行迁徙或邻近组织感染病灶，老年人复杂性尿路感染及泌尿生殖系手术或器械操作，可导致多发性椎体骨髓炎。

（七）眼科感染　本菌是角膜溃疡或角膜炎的常见病原菌之一，常继发于眼外伤或农村稻谷脱粒时角膜擦伤后，铜绿假单胞菌污染隐形眼镜或镜片液。感染发展迅速，48小时内可波及全眼，应予紧急处理，否则易造成失明。

（八）耳、乳突及鼻窦感染　游泳后因水进入外耳道造成外耳道炎。糖尿病伴血管病变者及艾滋病患者，偶可发生铜绿假单胞菌所致慢性无痛恶性外耳道炎，并可继发中耳炎及乳突炎，如不及时治疗，预后较差。有糖尿病或其他疾病时，铜绿假单胞菌可通过血管鞘而引起颅内感染。

（九）皮肤软组织感染　血流感染患者可继发红斑坏疽性皮疹、皮下结节、深部脓肿、蜂窝织炎等。烧伤创面、压

疮、外伤创口及静脉曲张溃疡面上，常可培养出铜绿假单胞菌。

（十）消化道感染 铜绿假单胞菌可在消化道任何部位产生病变，常见于婴幼儿以及肿瘤化疗后中性粒细胞低下的免疫缺损者，引起婴儿腹泻及成人盲肠炎或直肠脓肿。

【实验室诊断】

取感染部位标本，如脓液、痰液、血、尿、皮疹、穿刺物或渗出液等进行细菌培养，根据微生物特性进行鉴定，可确立诊断。

【治疗】

首先应拔除已有感染的导管等人工医疗装置。对铜绿假单胞菌作用较强的抗菌药物有广谱半合成青霉素，如哌拉西林或哌拉西林/他唑巴坦，头孢菌素中以头孢他啶、头孢吡肟的作用较强。其他如亚胺培南或美洛培南。对β-内酰胺类过敏的患者可改用氨曲南。氨基糖苷类如庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星和异帕米星；其中细菌对阿米卡星的敏感率最高。氟喹诺酮类如环丙沙星、左氧氧沙星等。

由于存在铜绿假单胞菌耐药株，故一旦细菌培养阳性，应即进行药敏试验，以供选药时参考。对于血流感染，心内膜炎、脑膜炎、肺炎等严重感染，一旦诊断确立应立即给予抗菌药物经验治疗。常需联合应用抗菌药物，如β-内酰胺类抗生素与氨基糖苷类联合治疗。剂量与疗程决定于感染部位与感染严重程度，一般认为青霉素类，或头孢菌素类的血浓度超过其MIC持续的时间应达到给药间期的60%～70%，碳青霉烯类应达到40%，可获良好疗效。在获得药敏试验结果后再根据患者治疗后的反应和药敏试验结果加以调整。眼部感染需用大剂量抗菌药，同时可于球结膜下或眼内注射氨基糖苷类，必要时手术切除已感染的玻璃体。耳、乳突等感染除全身用药外，可合并局部用抗菌药。

【预防】

铜绿假单胞菌广泛存在于自然界，通过多种途径在医院内传播；因此，必须严格消毒器械、敷料，医务人员及护理员勤洗手，认真执行无菌操作，患者应予隔离，其敷料应焚毁。同时积极治疗原发疾病，去除诱发因素等。

参考文献

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th Ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 2010.

2. Liu PV. Comparison of the Chinese Schema and the International Antigenic Typing System for serotyping Pseudomonas aeruginosa. J Clin Microbiol, 1987, 25(5): 824-826.

第二十四节 不动杆菌属细菌感染

李光辉 汪复

鲍曼不动杆菌是一种条件致病菌，广泛存在于自然界、医院环境及人体皮肤，主要引起呼吸道感染、也可引发血流感染、泌尿系感染、脑膜炎、手术部位感染、呼吸机相关性肺炎等。多年来，本菌属的分类与命名历经变迁，目前命名为不动杆菌属(*Acinetobacter*)，仅有一个菌种，即醋酸钙不动杆菌(*A. calcoaceticus*)，分两个变种：硝酸盐阴性杆菌不动杆菌(*A. anitratus*)和洛菲不动杆菌(*A. lwoffi*)。近年来，通过DNA杂交研究，将该菌属分为21个种，其中7个种和2个同型种被分别命名。临床上以鲍曼不动杆菌、乙酸钙不动杆菌、洛菲不动杆菌及溶血不动杆菌的致病性较强，并对多种抗菌药物耐药。

【病原】

本菌为革兰阴性球状或球杆菌，呈多形性，成对排列或呈短链，极易与脑膜炎球菌混淆。涂片时因革兰染色不易脱色而呈假阳性。无芽胞及鞭毛，无动力，有荚膜。专性需氧，触酶阳性，硝酸盐反应及氧化酶试验阴性，动力阴性，可以与肠杆菌科细菌及奈瑟菌属鉴别。需要注意的是，鲍曼不动杆菌革兰染色不易脱色，尤其是血培养阳性标本直接涂片染色，易染成革兰阳性球菌。

鲍曼不动杆菌的耐药性 MYSTIC耐药监测的数据显示，1998—2005年鲍曼不动杆菌对美罗培南的耐药率从5.9%上升到28.6%，敏感性从84.9%下降到64.4%。美国的数项临床细菌耐药监测的结果，显示鲍曼不动杆菌对环丙沙星、庆大霉素、亚胺培南、头孢他啶、头孢吡肟、氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、复方磺胺甲噁唑等的耐药性均在逐年升高。2010年CHINET监测网的数据表明，我国临床分离的鲍曼不动杆菌对亚胺培南、美罗培南和头孢他啶的耐药率分别达到57.1%、58.3%和64.2%。

【流行病学与发病机制】

不动杆菌属为条件致病菌，属奈瑟菌科，是医院感染常见病原菌之一，广泛分布于外界环境中，主要在水和土壤中，营养要求不高，适宜在潮湿环境中生长，如自来水、各种导管、液体去污剂、牛奶及冷冻食物中均有检出的可能。健康人群的皮肤、咽喉、结膜、尿、粪、阴道分泌物中亦能分离到不动杆菌，25%的正常人皮肤带菌，7%的健康人咽部带有该菌。而在潮湿条件下的医疗器械如空调机、机械通气装置、氧气湿化瓶及其管道、面罩、腹膜透析装置、保留导尿管等易被其污染。该菌可在干燥无生命物体上生存数天。

不动杆菌属在防御机制正常的宿主中不易致病，感染易发生于外科手术后，有严重基础疾病及免疫功能低下者，

老年人和早产儿、新生儿、气管切开插管、静脉导管、空气湿化、广谱抗生素的应用及长期入住重症监护病房等。本菌属已成为医院感染的重要致病菌之一，主要通过下列途径引起院内感染：①医务人员手：医务人员手带菌在治疗操作和护理中造成患者间的传播。②污染的医疗器械：因为医疗器械的污染和消毒不严可引起院内感染。③空气：本菌在干燥条件下如皮肤、钢板上存活时间长，易以气溶胶形式在空气中传播。医院中各科室不动杆菌属感染发生率依次为ICU、外科、内科、妇科、新生儿室、小儿科及产科，教学医院的发病率高于一般综合性医院。美国医院感染监测系统数据显示不动杆菌所致感染分别占重症监护病房院内血流感染、手术部位感染、院内尿路感染和院内肺炎的2.4%、2.1%、1.6%和6.9%。

【临床表现】

（一）呼吸道感染　由于不动杆菌在口咽部的一过性定植和气管切开后的高定植率，因此最易引起呼吸道感染。不动杆菌偶可在正常小儿中引起社区获得性气管支气管炎或细支气管炎，亦可在免疫缺陷成人中引起社区获得性气管支气管炎。成人社区获得性不动杆菌肺炎通常发生于免疫功能减退者如慢性酒精中毒、抽烟者、糖尿病、肾功能不全、肺部基础疾病。不动杆菌属是医院获得性肺炎，尤其是呼吸机相关性肺炎的常见病原菌。院内肺炎的易感因素有气管插管、气管切开、应用广谱抗菌药物、入住ICU、新近外科手术、APACHE高评分，和严重肺部基础疾病。肺部X线检查可表现为多叶性气管支气管肺炎，偶有脓肿形成及渗出性胸膜炎，继发血流感染和脓毒性休克者预后差。

（二）血流感染　在革兰阴性杆菌血流感染中，由不动杆菌属引起者，国内外分别为4.6%和16%，其中16%～76%有原发病。大多继发于肺部感染或留置静脉导管，继发于尿路感染、伤口感染者、皮肤软组织感染和腹腔感染者较少。病情轻重不一，轻者可仅有一过性血流感染；伴有休克的重症患者可达30%，病死率为17%～46%。并发症有心内膜炎、腹腔脓肿及血栓性静脉炎等。非鲍曼不动杆菌所致者病情常较轻。

（三）尿路感染　不动杆菌属为下尿道定植菌，极少引起侵袭性感染。其发病高危因素包括：医疗相关因素，如手术治疗、留置尿管、局部用药；尿路梗阻性疾病，如前列腺增生、尿路结石、尿道狭窄；长期全身使用抗菌药物；放疗与化疗；机体免疫功能受损；长期卧床等。鲍曼不动杆菌尿路感染包括急性肾盂肾炎、急性膀胱炎等，并可继发附睾炎、前列腺炎、血流感染等。

（四）颅内感染　不动杆菌脑膜炎少见，通常发生于颅脑外伤或神经外科手术后，但亦有健康宿主发生不动杆菌脑膜炎的报道。脑膜炎可表现为突发或多次惰性过程后发作。高危因素为外伤或手术导致血脑屏障破坏及术后留置引流管，其他还有手术后大剂量糖皮质激素应用、术后脑脊液漏、广谱抗菌药物使用等。可表现为脑膜炎、脑脓肿等，约30%的患者可有瘀斑样皮疹。脑脊液涂片革兰染色易与脑膜炎奈瑟菌混淆。

（五）皮肤软组织感染　不动杆菌属为创口（如战伤）、手术切口和烧伤感染的病原菌。皮肤屏障破坏及鲍曼不动杆菌皮肤定植是重要诱因，多发生于免疫功能低下的患者，如糖尿病、中性粒细胞减少、药瘾者、艾滋病、长期住院的重症患者。鲍曼不动杆菌皮肤软组织感染多为继发性混合感染，已有报道与化脓性链球菌混合感染导致坏死性筋膜炎。静脉导管污染本菌可引起严重的皮肤蜂窝织炎。严重的创口感染常合并血流感染。

（六）其他　不动杆菌属感染可见于人体任何部位，其他尚有眼科感染如结膜炎、眼内炎、软接触镜所致角膜溃疡和角膜穿孔；自身和人工心瓣心内膜炎、骨、关节感染、胰腺炎和肝脓肿等。

【诊断】

诊断有赖于细菌培养，分离出细菌后，应根据临床情况判断其为定植菌、污染菌或病原菌，并应反复进行培养和密切观察病情。

鲍曼不动杆菌是条件致病菌，广泛分布于医院环境，易在住院患者皮肤、结膜、口腔、呼吸道、胃肠道及泌尿生殖道等部位定植。解释培养结果是必须考虑到定植或污染的可能，定植或污染不需进行任何抗感染治疗。

【治疗】

对鲍曼不动杆菌感染的抗菌治疗原则应综合考虑感染病原菌对抗菌药物的敏感性、感染部位及病情严重程度、患者病理生理状况和抗菌药物的抗菌作用和药代动力学/药效学（PK/PD）特点进行抗菌治疗并优化给药方案。治疗成功与否的关键是及早选用有效抗菌药物并及时处理引起本病的诱发因素，如尽早减量或停用皮质激素、拔除静脉导管等。

鲍曼不动杆菌感染的沿用治疗为抗假单胞菌β内酰胺类如头孢他啶、头孢吡肟、广谱青霉素类、β内酰胺类-β内酰胺酶抑制剂合剂和碳青霉烯类，重症患者可联合应用氨基糖苷类。然而，绝大部分院内分离株呈现多重耐药。碳青霉烯类、含舒巴坦制剂、多黏菌素、替加环素、氟喹诺酮类、头孢他啶、SMZ-TMP和四环素类对部分菌株仍具有活性。某些国家和地区不动杆菌属对喹诺酮类、氨基糖苷类和碳青霉烯类的耐药性进展迅速使治疗更为困难。因此必须根据当地细菌耐药性资料制定有效的个体化治疗。获知培养和药敏结果后，应根据药敏结果选用药物。含舒巴坦制剂（如氨苄西林-舒巴坦、头孢哌酮-舒巴坦）对不动杆菌属有较好抗菌作用，碳青霉烯类（包括亚胺培南、美罗培南、帕尼培南、多尼培南等）对不动杆菌属具有高度抗菌活性，但由于临床广泛应用，目前耐药率已达55%以上。上述药

物与氨基糖苷类联合在体外有协同作用，在治疗该菌引起的严重感染时可考虑上述药物与氨基糖苷类或氟喹诺酮类的联合应用。

碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌的治疗可以选择黏菌素或多黏菌素B、含舒巴坦复合制剂或替加环素等。

联合治疗　体外药效学试验发现，多黏菌素B＋亚胺培南；多黏菌素B＋利福平＋氨苄西林-舒巴坦；多黏菌素B＋利福平；多黏菌素B＋利福平＋亚胺培南；多黏菌素B＋亚胺培南＋利福平；黏菌素＋利福平、黏菌素＋米诺环素存在协同作用，但目前缺乏相应的临床研究证据。小样本临床研究显示多黏菌素B或替加环素联合下列一种或数种：碳青霉烯类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类或含舒巴坦制剂，临床疗效更佳，但需要更多临床资料证实。

参考文献

1. 朱德妹，汪复，胡付品等. 2010年中国CHINET细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志，2011，11(5)：321-329.

2. Mandell GL，Bennett JE，Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia：Churchill Livingstone，2010.

3. Neonakis IK，Spandidos DA，Petinaki E. Confronting multidrug-resistant Acinetobacter baumannii：a review. Int J Antimicrob Agents，2011，37(2)：102-109.

4. Garnacho-Montero J，Amaya-Villar R. Multiresistant Acinetobacter baumannii infections：epidemiology and management. Curr Opin Infect Dis，2010，23(4)：332-339.

5. Fishbain J，Peleg AY. Treatment of Acinetobacter infections. Clin Infect Dis，2010，51(1)：79-84.

6. Munoz-Price LS，Robert AW. Acinetobacter Infection. N Engl J Med，2008，358：1271-1281.

第二十五节　其余非发酵菌感染

王明贵

近年来糖非发酵菌的临床感染发生率明显上升，2010年中国CHINET及上海市细菌耐药性监测显示，糖非发酵菌占所有革兰阴性杆菌的36%～37%。除假单胞菌属、不动杆菌属外的临床主要糖非发酵菌包括：嗜麦芽窄食单胞菌、金黄杆菌属、伯克霍尔德菌及产碱杆菌属等。嗜麦芽窄食单胞菌等其他糖非发酵菌对抗菌药的耐药性高，对许多抗菌药天然耐药，同时上述细菌所致感染患者往往有多种基础疾病、入住重症监护病房、使用呼吸机、使用广谱抗菌药等因素，临床治疗困难。

一、嗜麦芽窄食单胞菌感染

在糖非发酵菌中，嗜麦芽窄食单胞菌（*Stenotrophomonas maltophilia*）的分离率仅次于铜绿假单胞菌及不动杆菌属，位居第三位，为医院感染的重要病原菌之一。该菌感染多见于使用广谱抗菌药尤其是碳青霉烯类抗生素、气管插管、机械通气等患者。

【病原】

嗜麦芽窄食单胞菌为窄食单胞菌属中的唯一菌种，为有动力的需氧革兰阴性杆菌，具有丛集鞭毛，不发酵糖。该菌在多数细菌培养基上均能生长，在血平皿上菌落呈淡黄、淡灰色或淡绿色，有氨味。多数临床分离株氧化酶阴性。

【流行病学与发病机制】

嗜麦芽窄食单胞菌在自然界中广泛分布，可存在于土壤、水、植物、农副产品中。人的咽部、痰液及粪便中可分离出此菌，医院内透析装置、雾化吸入器及机械呼吸装置等也可分离到此菌。该菌的毒力低，为条件致病菌，大多引起医院感染，也可为该菌与其他病原菌的混合感染。上海地区细菌耐药性监测显示，嗜麦芽窄食单胞菌临床分离株在糖非发酵菌中所占比例在1993年为1%，之后逐年上升，2001年上升至11%，近年来波动于10%～12%之间。

该菌可产生多种胞外酶，其中蛋白酶、弹性蛋白酶、酯酶、透明质酸酶等可能在发病机制中起主要作用。该菌引起的医院感染可以是患者住院期间定植于口咽部或胃肠道细菌的内源性感染，也可通过医务人员、感染者或带菌者的接触引起的外源性感染。因该菌可产生多种β内酰胺酶使多数β内酰胺类包括碳青霉烯类等灭活，因而对上述抗生素耐药。该菌可引起肺炎等下呼吸道感染及中心静脉导管相关的血流感染等。

【临床表现】

（一）下呼吸道感染　嗜麦芽窄食单胞菌引起的下呼吸道感染多发生于使用碳青霉烯类等广谱抗菌药、机械通气、入住监护病房及肿瘤等患者，可有发热、咳嗽、咳痰等临床表现，病死率高。

（二）血流感染　多为中心静脉导管相关的血流感染，或伴有其他严重的基础疾病，肿瘤患者及免疫缺陷患者以抗菌药预防用药者发生率高。大部分患者有发热，病情危重，可并发休克、多脏器功能衰竭综合征。

（三）其他　该菌尚可引起自身或人工瓣膜的心内膜炎、肝脓肿、脑膜炎、眼内炎、胆管感染、鼻窦炎及创面感染等。留置导尿管者中段尿培养出嗜麦芽窄食单胞菌多为寄殖而非感染，但需注意带菌者在器械操作或手术时易导致严重血流感染。

【诊断】

诊断有赖于细菌培养，细菌培养特别是痰培养阳性者需结合临床表现区分寄殖或感染。嗜麦芽窄食单胞菌为条

件致病菌，常与其他病原菌混合生长，感染者多有使用广谱抗菌药、气管插管等易感因素。

【治疗】

嗜麦芽窄食单胞菌对多种抗菌药呈现天然耐药，几乎所有菌株对亚胺培南等碳青霉烯类耐药。因该菌对许多抗菌药天然耐药，推荐进行药敏测定的抗菌药品种少，以纸片法测定该菌属的药物敏感性不可靠，应采用微量肉汤稀释法或 Etest 测定。CHINET 2010 年细菌耐药性监测显示米诺环素的耐药率为 3%，左氧氟沙星及复方磺胺甲噁唑 11%，头孢哌酮-舒巴坦 14%。

嗜麦芽窄食单胞菌感染的治疗尚无公认的推荐抗菌治疗方案。可根据体外药敏结果选用复方磺胺甲噁唑（复方新诺明）、替卡西林-克拉维酸或头孢哌酮/舒巴坦、喹诺酮类（环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星）、米诺环素、头孢他啶及氨曲南，这些药物可联合或单独使用。国内药敏结果显示，该菌对头孢哌酮/舒巴坦的敏感性高于替卡西林/克拉维酸，临床常选用前者；复方磺胺甲噁唑多为口服制剂，适用于轻症患者、联合治疗或序贯用药；米诺环素的体外敏感性高，但临床资料少，多与其他药物联合应用；有报道替加环素也可用于嗜麦芽窄食单胞菌感染的治疗，但临床资料少。

如考虑为留置导管相关感染，在抗菌治疗的同时必须拔除导管。多因素分析显示，血流感染伴发感染性休克、中性粒细胞减少或未及时进行抗菌治疗者预后差。

二、产碱杆菌属感染

产碱杆菌属（*Alcaligenes spp.*）中临床常见分离菌为粪产碱杆菌（*A. faecalis*）及木糖氧化产碱杆菌木糖亚种。根据分子生物学特性，后者现又划回到无色杆菌属（*Achromobacter spp.*），称为木糖氧化无色杆菌，但国内临床微生物室目前仍归在产碱杆菌属中报告。

【病原】

产碱杆菌属无荚膜、无芽胞，有鞭毛、能运动。为专性需氧的糖非发酵革兰阴性短小杆菌，对营养要求不高，氧化酶及触酶阳性。粪产碱杆菌可产生一种特殊的青苹果样气味。

产碱杆菌属可寄殖于人的耳道、肠道，为水源污染的常见细菌，也可污染静脉补液、透析设备、湿化器等，造成医院感染暴发流行，或通过污染的消毒液或医务人员的手传播。感染多见于肿瘤、免疫功能缺陷或慢性基础疾病患者。

【临床表现】

产碱杆菌属可引起留置导管相关的血流感染、胆道感染、脑膜炎、肺炎、腹膜炎、伤口感染、尿路感染、骨髓炎及异物植入感染。粪产碱杆菌常与其他细菌同时被分离，需考虑寄殖或污染的可能。

【诊断】

诊断有赖于细菌培养，细菌培养阳性时，需结合临床表现确定感染是否由该菌引起。

【治疗】

产碱杆菌属对下列抗菌药的敏感性相对较高：复方磺胺甲噁唑、哌拉西林、碳青霉烯类、替卡西林-克拉维酸及头孢哌酮/舒巴坦等β内酰胺酶抑制剂复合剂。粪产碱杆菌对第三代头孢菌素类敏感，木糖氧化产碱（无色）杆菌木糖亚种对头孢他啶、头孢哌酮敏感，对其他头孢菌素包括头孢噻肟及头孢曲松耐药。不同菌株对氨曲南、氨基糖苷类、喹诺酮类的耐药性有较大差异。可根据药敏结果选用抗菌药。

三、金黄杆菌属感染

原黄杆菌属（*Flavobacterium spp.*）中的菌种已被重新划归至多个菌种中，其中 2 个最重要的菌种划归金黄杆菌属（*Chryseobacterium spp.*），分别称为脑膜败血性金黄杆菌（*C. meningosepticum*）及产吲哚金黄杆菌（*C. indologenes*）。

【病原】

金黄杆菌属细菌为细长的革兰阴性杆菌，脑膜败血性金黄杆菌的菌落大而光滑，呈浅黄色，产吲哚金黄杆菌的菌落常呈暗黄色。该属细菌无动力，触酶及氧化酶阳性。对氯己定（洗必泰）等消毒剂有抵抗力，42°C 时可被杀灭。

金黄杆菌属广泛存在于土壤及水源中，也可存在于含氯的城市供水系统中。在医院的水池、下水道、呼吸机等均可寄殖。金黄杆菌属的致病力低，临床分离菌多为寄殖菌，但成人中近半数、新生儿中的 2/3 分离的脑膜败血性金黄杆菌有临床意义。

【临床表现】

（一）新生儿脑膜炎 脑膜败血性金黄杆菌主要引起新生儿脑膜炎，特别多发于早产儿出生后的前 2 周。冲洗眼睛的生理盐水、呼吸机设备及下水道污染该菌后均可导致脑膜炎的暴发流行，病死率在 50% 以上，后遗症多见。

（二）肺炎 脑膜败血性金黄杆菌引起的成人肺炎多为医院感染，多发于免疫缺陷患者。呼吸机及湿化器的污染可导致肺炎的暴发流行。

（三）其他 血流感染为成人第 2 位常见的感染，该菌

也可引起心内膜炎、蜂窝织炎、伤口感染、严重烧伤后的脓毒血症、腹腔脓肿、透析相关腹膜炎及眼内炎等。

产吲哚金黄杆菌引起的临床感染较少见，有报道可引起静脉导管相关的血流感染及肿瘤化疗后粒细胞缺乏患者的血流感染。

【诊断】

诊断有赖于细菌培养，培养阳性者应结合患者年龄、采集标本种类及临床表现确定是否为病原菌。

【治疗】

以纸片法测定该菌属的药物敏感性不可靠，应采用微量肉汤稀释法或 Etest 测定。金黄杆菌属产β内酰胺酶因而对多数β内酰胺类抗生素包括碳青霉烯类及氨曲南耐药，头孢吡肟对脑膜败血性金黄杆菌的作用差，对产吲哚金黄杆菌具一定抗菌作用。本菌属对氨基糖苷类、氯霉素及红霉素通常耐药，对喹诺酮类及米诺环素敏感性较高。利福平对多数菌株具抗菌活性，与其他药物联合可以清除该菌属。万古霉素对该菌属具良好抗菌作用，与其他抗菌药包括利福平联合成功治疗新生儿脑膜炎，但也有该菌对利福平耐药的报道（MIC 16～64mg/L）。目前，脑膜败血性金黄杆菌脑膜炎尚无最佳的抗菌治疗方案。国外治疗推荐万古霉素联合利福平，或喹诺酮类（儿童不适用）。

四、伯克霍尔德菌属感染

洋葱伯克霍尔德菌（*Burkholderia cepacia*）多为医院感染的病原菌，常发生于使用广谱抗菌药者，该菌对许多抗菌药天然耐药。根据表型及基因型分析，该菌可分为 9 个基因组型。

【病原】

洋葱伯克霍尔德菌为糖非发酵的需氧革兰阴性杆菌，有鞭毛、有动力。该菌在不同培养基平皿上的菌落形态不同。

洋葱伯克霍尔德菌广泛分布于自然界，特别是植物根部、土壤及潮湿环境中。医院环境中可分离到此菌，污染的水龙头、喷雾器、氯己定溶液、漱口液及瓶装水等可导致医院感染暴发流行。患者可从医院环境或从其他患者获得感染。

洋葱伯克霍尔德菌具长而大的鞭毛，可产生一种蛋白，使细菌黏附于呼吸道上皮细胞及呼吸道黏蛋白，故该菌在肺囊性纤维化患者中常处于带菌状态，带菌者的肺炎发生率及病死率明显上升。该菌的脂多糖成分可诱导产生肿瘤坏死因子等炎性因子，造成肺部严重炎性反应和坏死。

【临床表现】

（一）呼吸道感染　洋葱伯克霍尔德菌肺炎多发于免疫功能缺陷者，在西方国家多见于肺囊性纤维化、慢性肉芽肿病等患者。病情发展迅速，表现为坏死性肉芽肿肺炎，高热、迅速发展为呼吸衰竭，同时可出现菌血症。医院获得性肺炎多发生于使用呼吸机及广谱抗菌药的患者。

（二）血流感染　多见于肿瘤患者、静脉导管留置者及血透患者。

（三）皮肤软组织感染　该菌也可引起烧伤患者皮肤感染、手术切口感染，士兵的脚长期浸泡于水后也可出现局部皮肤感染。

（四）尿路感染　也有因尿道器械操作、经直肠前列腺活检后发生尿路感染的报道。

【诊断】

诊断有赖于细菌培养，洋葱伯克霍尔德菌感染应结合临床表现、患者免疫功能、基础疾病及易感因素（使用广谱抗菌药、气管插管等），区别寄殖或感染。

【治疗】

洋葱伯克霍尔德菌对抗菌药的耐药性高，2010 年 CHINET 数据显示，该菌对美罗培南、米诺环素、头孢他啶、哌拉西林/他唑巴坦的耐药率为 18%～22%，复方磺胺甲噁唑耐药率为 28%。也有报道对氟喹诺酮类、氨基糖苷类及氯霉素的敏感性相对较高。

有关该菌所致感染的抗菌治疗临床研究资料少，可根据药敏试验结果采用抗菌药联合治疗。

参考文献

1. 朱德妹，汪复，胡付品等. 2010 年中国 CHINET 细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志，2011，11(9)：321-329.

2. 朱德妹，张婴元，汪复. 2010 年上海地区细菌耐药性监测. 中国感染与化疗杂志，2011，11(6)：436-445.

3. Mandall GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. USA: Churchill Livingstone, 2010.

4. Brooke JS. Stenotrophomonas maltophilia: an emerging global opportunistic pathogen. Clin Microbiol Rev, 2012, 25(1): 2-41.

5. Looney WJ, Narita M, Mühlemann K. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. Lancet Infect Dis, 2009, 9(5): 312-323.

6. Avgeri SG, Matthaiou DK, Dimopoulos G, et al. Therapeutic options for *Burkholderia cepacia* infections beyond co-trimoxazole: a systematic review of the clinical evidence. Int J Antimicrob Agents, 2009, 33(5): 394-404.

第二十六节　结核分枝杆菌病

肺结核病

何礼贤

肺结核病(pulmonary tuberculosis)是结核分枝杆菌复合群(*Mycobacterium tuberculosis complex*,简称结核杆菌或结核菌),引起的慢性肺部感染性疾病,占各器官结核病总数的80%~90%,其中痰中排菌者称为传染性肺结核病。我国是全球22个结核病流行严重的国家之一,同时也是全球27个耐多药结核病流行严重的国家之一。目前我国结核病年发病人数约为130万,占全球发病的14.3%,位居全球第2位。

【流行病学】

(一) 流行环节

1. 传染源　开放性肺结核患者的排菌是结核传播的主要来源。在巴氏消毒法发明和推广前,带菌牛乳亦是重要传染源,现已很少见。在我国牧区仍需警惕牛型结核菌人体感染。

2. 传播途径　主要为患者与健康人之间的经空气传播。患者咳嗽排出的结核菌悬浮在飞沫核中,当被人吸入后即可引起感染。排菌量愈多,接触时间愈长,危害愈大;而飞沫直径亦是重要影响因素,大颗粒多在气道沉积随黏液纤毛运动排出体外,直径1~5μm大小最易在肺泡沉积,情绪激昂的讲话、用力咳嗽,特别是打喷嚏所产生的飞沫直径小,影响大。患者随地吐痰,痰液干燥后结核菌随尘埃飞扬,亦可造成吸入感染,但非主要传播方式。患者污染物传播机会甚少。其他途径包括经消化道感染,经胎盘传染给胎儿,经皮肤伤口感染和上呼吸道直接接种均极罕见。

3. 易感人群　生活贫困、居住拥挤、营养不良等是经济落后社会中人群结核病高发的原因。有资料提示黑人和爱斯基摩人对结核病更敏感。疾病和吸烟亦是结核病发病的危险因素(表11-10-8)。

表11-10-8　结核病的发病危险因素

因　素	相对危险度(RR)
HIV感染	50~100
空-盲肠分流	27~63
实体肿瘤	1~36
矽肺(硅沉着病)	8~34
头颈部肿瘤	16
血液透析	10~15
血液肿瘤	4~15
囊性纤维化性病变	2~14
免疫抑制药物	2~12
血友病	9
胃切除	2~4
低体重	5
糖尿病	2~4
重度吸烟	2~4
正常人群	1

(二) 主要流行病学指标

1. 肺结核患病率和涂阳患病率　指一个国家、地区或团体在一段时期内X线检出的活动性肺结核及其中痰菌涂片阳性患者分别占受检总人数的比率。前者受读片误差影响,特异性不高;后者方法及结果易于标准化,结果可靠,特异性高,直接反映社会中传染源的密度,较前者更有流行病学意义。

2. 肺结核(年)发病率和(年)涂阳发病率　指一个地区或团体在一定间隔时间内(通常一年)新检出的活动性肺结核及其中涂阳患者分别占人群总数的比率。结核病是一个慢性病,可以历经数年,上述患病率和涂阳患病率为累积数,不能敏感地反映当年发病和传染源情况。年发病率和年涂阳发病率可以避免上述缺点,是反映流行动态和考核防治工作的较好指标。

3. 肺结核登记率　按结核病统一登记卡片和报告制度,由基层医疗防治机构将本区一年内原有和新发肺结核病例及其痰检结果登记上报汇总,统计出该地区各种状态结核病的登记率。它较患病率和发病率调查经济节约,是反映结核病疫情的有用指标,但受到活动性判断、化疗及其痰菌阴转速度等因素影响,而且要加强检查督促,防止漏报。

4. 结核病死亡率　指一个地区人群在一年内因结核病死亡人数占总人群的比率。现代结核病治疗成效首先表现在死亡率的下降。它主要反映患者病情的严重性和疗效。

5. 结核感染率和年感染率　指一个地区人群中受结核菌感染者(结核菌素试验检测)以及一年内受感染者分别占总人数的比率。它间接反映传染源数量和密度,是结核病最终控制的重要指标。在发达国家感染率已明显降低,我国虽然患病率和死亡率大幅度降低,但感染率尚未下降。

(三) 流行现状和控制目标　全球每年结核死亡130万。目前我国防治工作存在的问题,包括肺结核疫情地区间差异显著(西部地区传染性肺结核患病率约为中部地区的1.7倍和东部地区的2.4倍,农村地区患病率约为城镇地区的1.6倍);肺结核患者耐多药(MDR)率高(6.8%,列

全球高耐药率国家）；因症就诊病例发现率低（47％，患者重视程度不够）；规则服药率仅为59％，服药依从性有待提高；公众结核病防治知识知晓率仅为57％等，需要全社会共同参与结核病防治健康教育。

【病原】

结核分枝杆菌复合群包括结核分枝杆菌（M. tuberculosis）、牛分枝杆菌（M. bovis）、非洲分枝杆菌（M. africanum）和田鼠分枝杆菌（M. microti）。引起人类疾病的主要是结核分枝杆菌。牛分枝杆菌对人类的毒力略逊于结核分枝杆菌，但对家兔显示强毒性。结核分枝杆菌和牛分枝杆菌的生物学形状、免疫性及其疾病的临床表现和治疗等基本相同。非洲分枝杆菌见于赤道非洲，是一种过渡类型，西非国家分离菌株倾向于牛分枝杆菌，而东非国家分离株更类似于结核分枝杆菌。田鼠分枝杆菌对人无致病力。结核分枝杆菌大小为（0.3～0.6）μm×（1～4）μm，细小而略弯或显多形性，两端略钝，不能运动，无荚膜、鞭毛及芽胞。抗酸染色是其重要特性，临床上一旦在标本涂片中发现抗酸杆菌在我国绝大多数代表结核分枝杆菌，但仍需要培养进一步鉴定和确认，因有分枝菌酸的其他一些细菌也呈抗酸染色性。结核菌培养虽不需要特殊营养，但生长缓慢，至少需要2～4周才有可见菌落。有毒菌株菌落呈粗糙型，标准菌株为H37Rv；光滑型菌株大多表示毒力减低。

结核菌细胞壁富含脂质，约占细胞壁的60％。其主要成分是分枝菌酸和酸化海藻糖。前者是一高分子α-烷基-β-羟基脂肪酸，是抗酸着色反应的主要物质基础；后者包括海藻糖双分枝菌酸和硫苷酸，分别具有介导肉芽肿形成和促进细菌在吞噬细胞内存活的作用。细胞壁中尚含脂多糖，其中脂阿拉伯甘露聚糖（lipoarabinomannan，LAM）具有广泛的免疫原性，生长中的结核菌能大量产生，是血清学诊断中应用较多的一类抗原。结核菌的菌体主要是蛋白质，占菌体干重的50％。依据蛋白抗原定位结核蛋白可区分为分泌蛋白、胞壁蛋白和热休克蛋白。结核蛋白被认为是变态反应的反应原，已从中鉴定出数十个蛋白抗原，部分已用于免疫血清学诊断，但迄今尚缺少特异性很高的结核免疫血清学诊断方法。目前结核菌标准菌株H37Rv全染色体测序已经完成，全基因组约由4 411 532个碱基对组，鸟嘌呤/胞嘧啶（G+C）高达65.6％，约含4000个基因，但病原性的分子基础即病原性基因及其编码的致病因子（蛋白质表型）尚不清楚。

耐药是结核菌极重要的生物特性，与治疗成败关系极大，目前认为结核菌耐药主要是药物作用的靶位突变所致。有人认为结核分枝杆菌在复制过程中每个碱基对的突变频率在10^{-10}左右，与其他细菌的突变频率相仿。然而由于结核分枝杆菌缺乏碱基错配修复机制，使错配突变得到更多的固定，导致高耐药。自1992年确定katG是结核菌耐异烟肼的基因后，这方面研究迅速发展，现已鉴定出一些主要抗结核药物的耐药基因，如rpoB基因和pncA基因突变分别与利福平和吡嗪酰胺耐药有关等，为深入研究耐药机制和开发分子诊断技术奠定了基础。

【发病机制】

结核菌的毒力是多因子的，但没有毒素。在结核病的发病机制中细菌在细胞内的存在和长期存活引发的宿主免疫反应是影响发病、疾病过程和转归的决定性因素。

（一）结核杆菌感染的自然史　原发感染3～8周后结核菌素（简称结素）转阳。95％免疫机制健全的感染者原发综合征可自行消退，成为潜伏感染（肺和肺外器官），约5％在日后因潜在感染复燃而发病。现在认为这种原发后结核病除了内源性感染外，已证明不少病例为外源性再感染，包括完成化疗后的复发性结核病。

（二）结核菌感染的宿主反应及其生物学过程　结核菌入侵宿主体内，从感染、发病到转归均与多数细菌性疾病有显著不同，宿主反应在其发病、临床过程和转归上具有特殊意义。Dannenberg等将结核菌感染引起的宿主反应分为四期，即起始期、T细胞反应期、共生期以及细胞外增殖和传播期（图11-10-1）。①起始期：伴随微小飞沫吸入而入侵呼吸道的结核菌被肺泡巨噬细胞吞噬。因菌量、毒力和巨噬细胞非特异性杀菌能力的不同，被吞噬结核菌的命运各异。若在细菌增殖和宿主细胞反应之前结核菌就被杀灭，则不留任何感染痕迹。如果细菌在肺泡巨噬细胞内存活并复制，便可扩散至邻近非活化的肺泡巨噬细胞并形成早期感染灶。②T细胞反应期：结核菌最初在巨噬细胞内

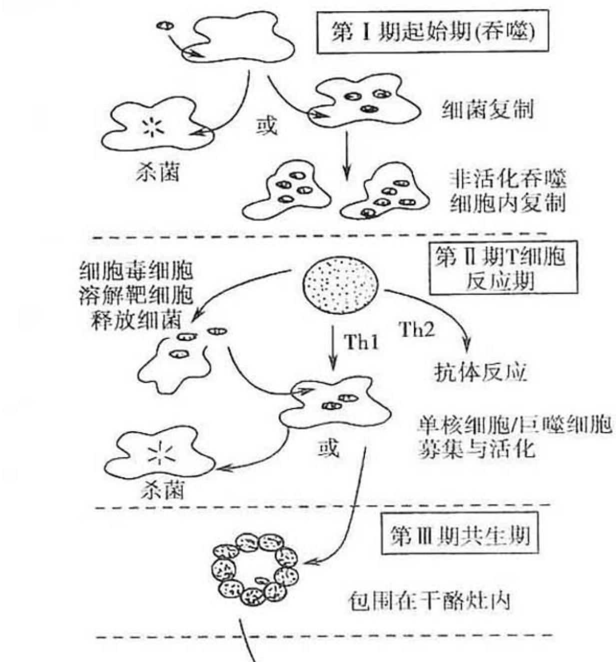


图11-10-1　结核菌感染宿主反应分期示意图

生长，形成中心固态干酪坏死的结核灶，它能限制结核菌继续复制。T细胞介导的细胞免疫(cell mediated immunity，CMI)和迟发性变态反应(delay type hypersensitivity，DTH)在此期形成，两者对结核病发病、演变及转归产生决定性影响。③共生期：生活在流行区的多数感染者发展至T细胞反应期，仅少数发生原发性结核病。大部分感染者结核菌可以持续存活，细菌与宿主处于共生状态。纤维包裹的坏死灶干酪性中央部位被认为是细菌持续存在的主要场所。低氧、低pH和抑制性脂肪酸的存在使细菌不能增殖。宿主的免疫机制亦是抑制细菌增殖的重要因素，若免疫损害便可引起受抑制结核菌重新活动和增殖。④细胞外增殖和传播期：固体干酪灶中包含具有生长能力、但不繁殖的结核菌。干酪灶一旦液化便给细菌增殖提供了理想环境。即使免疫功能健全的宿主，从液化干酪灶释放的大量结核杆菌亦足以突破局部免疫防御机制，引起播散。

(三) T细胞介导的细胞免疫(CMI)　在分枝杆菌以及活化T细胞释放的多种CKs(如IFN-γ、MAF、IL-4等)作用下，巨噬细胞进一步被激活为充分活化的巨噬细胞，后者释放大量溶细胞蛋白、溶酶体酶、TNF、过量的超氧阴离子、过氧化氢以及反应性氧中间产物，杀灭、消化和清除被吞噬的结核菌。倘若刺激过度，巨噬细胞会过分活化而转化为抑制性巨噬细胞。粟粒性肺结核结核菌素试验常呈阴性反应，推测即可能与过度刺激造成巨噬细胞抑制有关。

(四) 迟发性变态反应(DTH)　Koch在1890年就观察到，用结核菌素注入未受过感染的豚鼠皮下，经10～14日后出现注射局部红肿、硬结，随后溃烂，形成深溃疡，很难愈合，并且进一步发展为肺门淋巴结肿大，终因全身播散而死亡。结核菌素试验呈阴性反应。但对3～6周前受染、结核菌素反应转阳的豚鼠注射同等量的结核菌，2～3日后局部呈现剧烈反应，迅速形成浅表溃疡，以后较快趋于愈合，无淋巴结肿大和周身播散，动物存活。此即Koch现象，其解释是前者为初次感染，机体无DTH，亦无CMI；后者由于事先致敏，出现剧烈的局部反应，是DTH的表现，而病灶趋于局限化，则为获得CMI的证据。因而长期以来DTH和CMI视为密不可分的同一反应的不同表现。Koch现象同临床上儿童原发性肺结核与成人继发性肺结核表现的差异是一致的。近年来随着免疫学的发展，大量的研究表明，DTH和CMI是两种不同的免疫学反应，两者本质不同。①刺激两种反应的抗原不同：结核菌核糖体RNA能激发CMI，但无DTH；结核蛋白及脂质D仅引起DTH，而不产生CMI。②介导两种反应的T细胞亚群不同：DTH是由T_{DTH}细胞介导的，而介导CMI的主要是Th细胞，Tc在两种反应都可以参与作用。③菌量或抗原负荷差异和Th1/Th2偏移：感染结核菌后机体同时产生Th1+Th2介导的免疫反应，在菌量少、毒力低或感染早期Th1型反应起主导作用，表现为CMI为主；而菌量大、毒力强或感染后期，则向Th2型反应方向偏移，出现以DTH为主的反应，这一过程也受到肾上腺内分泌激素及其代谢产物平衡的影响，皮质醇加强Th2型细胞成熟，而脱氢表雄甾酮有利于Th1型细胞成熟。④起调节作用的CKs不同：如前所述调节CMI的CKs很多，而引起组织坏死的主要是TNF。⑤对结核菌的作用方式不同：CMI通过激活巨噬细胞来杀灭细胞内吞噬的结核菌，而DTH则通过杀死含菌而未被激活的巨噬细胞及其邻近的细胞组织以消除十分有利于细菌生长的细胞内环境。轻度DTH可以动员和活化免疫活性细胞，并直接杀伤靶细胞；比较剧烈的DTH则造成组织溃烂、坏死液化和空洞形成，使已被吞噬的结核菌释放至细胞外，继续进行复制和增殖，并引起播散。所以总体上DTH的免疫损伤超过免疫保护作用，人们正在努力探索能增强CMI、而避免DTH的新的免疫预防方法。

(五) 持留菌　初次感染和原发后结核病的发生相距数年或数十年，细菌长期在组织中存活，从而提出分枝杆菌持留菌(*mycobacterial persister*)的概念，但持留菌的性质仍是一个谜。有人认为这些细菌处于代谢低落状态或称休眠菌，可能是对于低氧的一种适应反应；另一些人则主张这很少量的细菌仍处于主动复制(繁殖)状态，只是它们被同样速率的免疫防御机制所消灭。该问题尚待研究。

【病理】

(一) 基本病变

1. 渗出型病变　表现为组织充血水肿，随之有中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞浸润和纤维蛋白渗出，可有少量类上皮细胞和多核巨细胞，抗酸染色可以发现结核菌。病变组织内具有菌量多、致敏淋巴细胞活力高和变态反应强等特点。可以有单核细胞性肺泡炎、多核白细胞肺泡炎、纤维素性肺泡炎等不同组织学类型。

2. 增生型病变　当病灶内菌量少而致敏淋巴细胞数量多，则形成结核病的特征性病变结核结节。中央为巨噬细胞衍生而来的朗格汉斯(Langhans)巨细胞，胞体大，胞核多达5～50个，呈环形或马蹄形排列于胞体边缘，有时可集中于胞体两极或中央。周围由巨噬细胞转化来的类上皮细胞成层排列包绕。在类上皮细胞外围还有淋巴细胞和浆细胞散在分布和覆盖。单个结节直径约0.1mm，其中结核菌极少而伴纤维化。结节可以互相融合形成融合型结节。增生型病变另一种表现是结核性肉芽肿，是一种弥漫性增生型病变，多见于空洞壁、窦道及其周围以及干酪坏死灶周围，由类上皮细胞和新生毛细血管构成，其中散布有朗格汉斯细胞、淋巴细胞及少量中性粒细胞，有时可见类上皮结节。

3. 干酪样坏死　为病变恶化的表现。镜下先是组织混浊肿胀，继则细胞质脂肪变性，细胞核碎裂溶解，直至完全坏死。肉眼观坏死组织呈黄色，似乳酪般半固体或固体密度。坏死区域周围逐渐为肉芽组织增生，最后成为纤维

包裹的纤维干酪性病灶。干酪性坏死病变中结核菌很少，坏死灶可以多年不变，既不吸收亦不液化。倘若局部组织变态反应剧烈，干酪样坏死组织发生液化，经支气管排出即形成空洞，其内壁含有大量生长旺盛的细胞外结核菌，成为支气管播散的来源。

结核病是一种慢性病变。由于机体反应性、免疫状态、局部组织抵抗力的不同，入侵菌量、毒力、类型和感染方式的差别，以及治疗措施的影响，上述三种基本病理改变可以互相转化、交错存在，很少单一病变独立存在，而以某一种改变为主。除渗出、增生和干酪样变三种特异性改变外，亦可见非特异性组织反应，多见于神经、内分泌腺、心血管、肝、肾等器官的结核病，反映累及脏器的结构对病理改变的影响。

（二）病理演变及其与免疫反应的关系　如前所述，结核病的发病及其过程与宿主的免疫反应（CMI和DTH）关系非常密切，不仅反映在细胞和体液，而且反映在组织水平，而且随着免疫反应的不同会发生转换和变化（图11-10-2）。

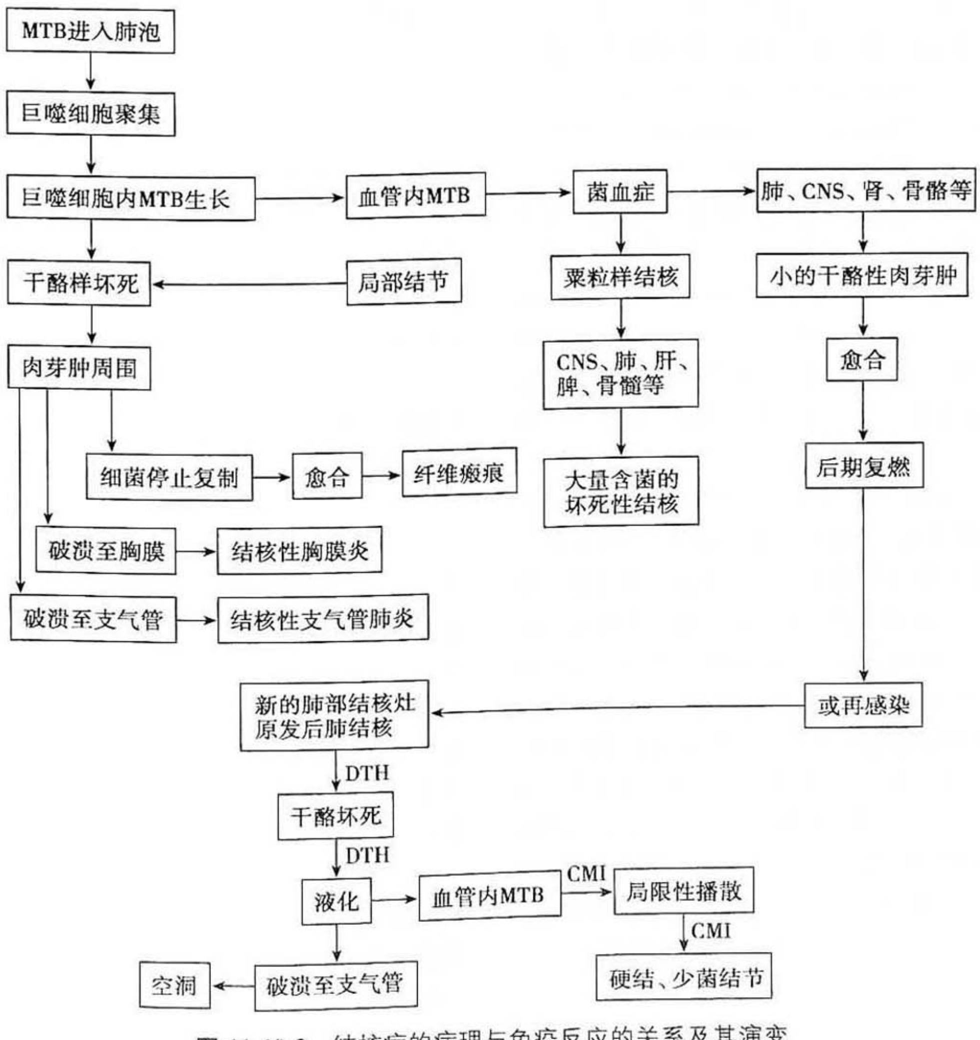


图 11-10-2　结核病的病理与免疫反应的关系及其演变

【临床表现】

（一）发病过程和临床类型

1. 原发性肺结核（primary pulmonary tuberculosis）　指初次感染即发病的肺结核，又称初染结核。典型病变包括肺部原发灶、引流淋巴管和肺门或纵隔淋巴结的结核性炎症，三者联合称为原发综合征。有时X线上仅显示肺门或纵隔淋巴结肿大，也称支气管淋巴结结核。多见于儿童，偶尔见于未受感染的成年人，近年来青年和成年人原发性肺结核发病有增高趋势。结核菌进入肺泡后立即为肺泡巨噬细胞吞噬并在其中繁殖，达到一定数量后结核菌便从中释放而在肺泡内生长繁殖，引起肺部原发性病灶，多好发于胸膜下通气良好的肺区如上叶下部和下叶上部。其时机体尚未形成特异性免疫力，病菌沿所属淋巴管到肺门淋巴结，进而可出现早期菌血症。大约4～6周后免疫力形成，上述病变迅速被控制，原发灶和肺门淋巴结炎消退，仅遗留钙化灶，90%以上不治自愈。倘若原发感染机体不能建立足够免疫力或变态反应强烈，则发展为临床原发性肺结核。少

数严重者肺内原发灶可成为干酪性肺炎；淋巴结干酪性坏死破入支气管引起支气管结核和沿支气管的播散；肿大淋巴结压迫或大量坏死物破入和阻塞支气管可出现肺不张；早期菌血症或干酪化病变蚀及血管可演进为血行播散性结核病。多数原发性肺结核临床症状轻微，儿童发育不受影响。

2. 血行播散性肺结核（hematogenous disseminated pulmonary tuberculosis）　大多跟随于原发性肺结核，儿童较多见。在成人，原发感染后潜伏性病灶中的结核菌破溃进入血行，偶尔由于肺或其他脏器继发性活动性结核病灶侵蚀邻近淋巴血道而引起。入侵途径不同，病变部位亦异。由肺静脉入侵经体循环，则引起全身播散性结核病；经肺动脉、支气管动脉以及体静脉系统入侵者主要引起肺部粟粒性结核；极个别情况下肺部病灶中的结核菌破入一侧肺动脉，引起一侧或一部分肺的粟粒性结核。本型肺结核发生于免疫力极度低下者，诱因包括麻疹、百日咳、糖尿病、分娩以及免疫抑制状态等。以一次性或短期内大量入侵引起的急性血行播散性肺结核，临床表现复杂多变，常伴有结核性脑膜炎和其他脏器结核。当少量结核菌间歇性多次入侵血道或机体免疫力相对较好时，则形成亚急性或慢性血行播散性肺结核，病变局限于肺或其一部分肺段。临床上比较少见。

3. 继发性肺结核（secondary pulmonary tuberculosis）　由于初染后体内潜伏病灶中的结核菌重新活动和释放而发病，极少数可以为外源性再感染。本型是成人肺结核的最常见类型，但不完全等同于成人结核病。常呈慢性起病和经过，但也有急性发病和急性临床过程者，称为慢性结核病似不确切。而浸润型肺结核的名称可能源于病理和X线的描述，亦非本型肺结核的准确表达。根据发病学称为继发性或原发后肺结核则是合乎逻辑的。继发性肺结核可发生于原发感染后的任何年龄，其诱因除全身性免疫力降低外，肺局部因素使静止的纤维包裹性病灶或钙化灶破溃亦可诱发。但是临床上绝大多数继发性肺结核并无明确诱因可寻觅。由于免疫和变态反应的相互关系及治疗措施等因素影响，继发性肺结核在病理和X线形态上又有渗出型浸润性肺结核、增生性肺结核、纤维干酪性肺结核、干酪性肺炎、空洞性肺结核、结核球（瘤）、慢性纤维空洞性肺结核等区分。但继发性肺结核在形态上极少是单一性的，常是多种形态并存，而仅以某一种成分为主，特别是随着强力高效化疗的推行，其中有些区分已很少具临床意义。继发性肺结核好发于两肺上叶尖后段或下叶尖段，肺门淋巴结很少肿大，病灶趋于局限，但易有干酪坏死和空洞形成，排菌较多，不同于大多数原发性肺结核不治自愈、很少排菌的特点，在流行病学上更具重要性。

（二）症状和体征　肺结核临床表现多种多样。虽然不同类型和病灶性质、范围可以是重要决定因素，但机体反应性和肺功能储备能力亦有重要影响，例如有的病例X线的病变范围颇广、组织破坏甚重，而临床症状轻微。

1. 全身症状　发热为肺结核最常见的全身性毒性症状，多数为长期低热，每于午后或傍晚开始，次晨降至正常，可伴有倦怠、乏力、夜间盗汗，或无明显自觉不适。有的患者表现为体温不稳定，于轻微劳动后体温略见升高，虽经休息半小时以上仍常难平复；妇女于月经期前体温增高，月经后亦不能迅速恢复正常。当病灶急剧进展扩散时则出现高热，呈稽留热或弛张热，可以有畏寒，但很少寒战，出汗一般也不多。肺结核高热患者尽管可能由于未能及时确诊治疗而持续不见改善，但全身状况相对良好，有别于其他感染如败血症发热患者的极度衰弱和委顿表现。其他全身症状有食欲减退、体重减轻、妇女月经不调、易激惹、心悸、面颊潮红等轻度毒性和自主神经功能紊乱症状。

2. 呼吸系统症状

（1）咳嗽咳痰：浸润性病灶咳嗽轻微，干咳或仅有少量黏液痰。有空洞形成时痰量增加，若伴继发感染，痰呈脓性。合并支气管结核则咳嗽加剧，可出现刺激性呛咳，伴局限性哮鸣或喘鸣。

（2）咯血：约1/3～1/2患者在不同病期有咯血，破坏性病灶固然易于咯血，而愈合性的病变纤维化和钙化病灶直接地或由于继发性支气管扩张间接地均可引起咯血。结核病灶的炎症使毛细血管通透性增高，常表现为痰血；病变损伤小血管则血量增加；若空洞壁的动脉瘤破裂则引起大咯血，出血可以源自肺动脉，亦可来自支气管动脉。咯血的临床症状和严重性除与咯血量多少有关外，在很大程度上还取决于气道的清除能力和全身状态。凡合并慢性气道疾病、心肺功能损害、年迈、咳嗽反射抑制、全身衰竭等状态时使气道清除能力削弱，容易导致窒息。咯血易引起结核播散，特别是中大量咯血时，咯血后的持续高热常是有力提示。

（3）胸痛：部位不定的隐痛常是神经反射作用引起。固定性针刺样痛、随呼吸和咳嗽加重而患侧卧位症状减轻，常是胸膜受累的缘故；膈胸膜受刺激，疼痛可放射至肩部或上腹部。

（4）气急：重度毒血症症状和高热可引起呼吸频率增速。但真正气急仅见于广泛肺组织破坏、胸膜增厚和肺气肿时，严重者可并发肺心病和心肺功能不全。

3. 体征　取决于病变性质、部位、范围或程度。粟粒性肺结核偶可并发急性呼吸窘迫综合征，表现为严重呼吸困难和顽固性低氧血症。病灶以渗出型病变为主的肺实变且范围较广或干酪性肺炎时，叩诊浊音，听诊闻及支气管呼吸音和细湿啰音。继发性肺结核好发于上叶尖后段，故听诊于肩胛间区闻及细湿啰音有极大提示诊断价值。空洞性病变位置浅表而引流支气管通畅时有支气管呼吸音或伴湿啰音；巨大空洞可出现带金属调的空瓮音，现已很少见。慢

性纤维空洞性肺结核的体征有患侧胸廓塌陷、气管和纵隔移位、叩诊音浊、听诊呼吸音降低或闻及湿啰音，以及肺气肿征象。支气管结核有局限性哮鸣音，特别是于呼气或咳嗽末。

（三）其他表现

1. 变态反应性　多见于青少年女性。临床表现类似风湿热，故有人称其为结核性风湿症。多发性关节痛或关节炎，以四肢大关节较常受累。皮肤损害表现为结节性红斑及环形红斑，前者多见，好发于四肢尤其是四肢伸侧面及踝关节附近，此起彼伏，间歇性地出现。常伴有长期低热。水杨酸制剂治疗无效。其他变态反应表现有类白塞病、滤泡性结膜角膜炎等。

2. 血细胞减少　重症或血行播散性肺结核可有贫血、白细胞计数降低，甚至三系同时降低，被称“骨髓痨”，属于骨髓抑制，但非直接由骨结核所致。

3. 电解质紊乱　偶见肺结核合并稀释性低钠血症，可能系抗利尿激素分泌增加所致。亦可见低钾血症。

4. 急性呼吸衰竭　见于急性血行播散性肺结核，呼吸急促和顽固性低氧血症，类似急性呼吸窘迫综合征（ARDS），有人认为 ARDS 作为一种特定的严重肺损伤，对于像急性血行播散性肺结核等已明确病因诊断的疾病所引起者不应称为 ARDS。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断步骤和方法

1. 病史和临床表现　尽管轻症肺结核病例可以无症状而仅在 X 线检查时发现，即使出现症状亦大多缺少特异性，但病史和临床表现仍是诊断的基础，只要仔细询问和认真检查，常能提供重要诊断线索。凡遇下列情况者应高度警惕结核病的可能性：①反复发作或迁延不愈的咳嗽咳痰，或呼吸道感染经抗炎治疗 3～4 周仍无改善；②痰中带血或咯血；③长期低热或所谓“发热待查”者；④体检肩胛间区有湿啰音或局限性哮鸣音；⑤有结核病诱因或好发因素尤其是糖尿病、免疫抑制性疾病或接受激素和免疫抑制剂治疗者；⑥关节疼痛和皮肤结节性红斑等变态反应性表现以及“非寻常”的实验室异常发现；⑦有渗出性胸膜炎、肛瘘、长期淋巴结肿大既往史以及婴幼儿和儿童有家庭开放性肺结核密切接触史者。

2. 影像学检查　X 线检查是诊断肺结核的必备检查，对确定病变部位、范围、性质，了解其演变及选择治疗具有重要价值。X 线影像取决于病变类型和性质。原发性肺结核的典型表现为肺内原发灶、淋巴管炎和肿大的肺门或纵隔淋巴结组成的哑铃状病灶。肺内原发灶可发生于肺野任何部位，但以上叶下部或下叶上部近胸膜处居多。早期呈渗出性絮状模糊阴影。干酪性变时则密度增深，但常伴明显的病灶周围炎使边缘极为模糊，严重者可出现急性空洞。病变范围不定，大者可占据数个肺段或整个肺叶。淋巴管炎为一条或数条自病灶伸向肺门的条索状阴影，边缘常较模糊。肿大淋巴结多见于同侧肺门或纵隔，偶尔可波及对侧，其边缘或光整（“结节型”）或模糊（“炎症型”），多数淋巴结肿大时可呈分叶状或波浪状边缘。急性血行播散性肺结核在 X 线胸片上表现为散布于两肺野、分布较均匀、密度和大小相近的粟粒状阴影。这种微小结节透视检查通常不能发现，病程早期（3～4 周前）摄片有时也难以分辨，常因此而延误诊断。必须摄取高质量胸片，或加摄侧位片使两肺细小粟粒互相重叠以便于病灶显示。亚急性和慢性血行播散性肺结核粟粒大小和密度不一，多趋于增生型，范围较局限，一般位于两上肺。继发性肺结核的 X 线表现复杂多变，或云絮片状，或斑点（片）结节状，干酪性病变密度偏高而不均匀，常有透亮区或空洞形成。肺结核空洞又有“无壁”空洞（急性空洞）、厚壁空洞、薄壁空洞、张力性空洞、慢性纤维空洞等不同形态，一般来说其洞壁比较光整，液平少见或仅有浅液平。病期稍长则同时出现纤维化或钙化病灶。慢性继发性肺结核的特征性 X 线征象是多形态病灶的混合存在，好发于上叶尖后段和下叶尖段，具有诊断意义。但是 X 线诊断肺结核并非特异性，而且受读片者水平和经验，以及肺结核 X 线表现多样性等因素的影响，特别是当病变位于非好发部位或分布不典型，而又缺乏肺结核特征性形态表现时，定性诊断十分困难。胸部 CT 有助于发现隐蔽区病灶和孤立性结节的鉴别诊断。在显示纵隔/肺门淋巴结、肺内空洞、钙化、支气管充气征和支气管扩张等方面较 X 线敏感，于诊断困难病例有重要参考价值。

3. 痰涂片镜检和结核菌培养　是确诊肺结核最特异性的方法。涂片萋-尼（Ziehl-Neelsen）染色（抗酸染色）镜检快速简便，在我国非典型分枝杆菌尚属少见，抗酸杆菌阳性肺结核诊断即基本成立。直接厚涂片阳性率优于薄涂片，为目前普遍采用。规定观察 300 个视野方能报告阴性，油镜下所见判断检验结果标准：0 条/300 视野阴性；1～2 条/300 视野可疑阳性；3～9 条/100 视野（＋）；1～9 条/10 视野（＋＋）；1～9 条/视野（＋＋＋）；≥10 条/视野（＋＋＋＋）。除了痰标本外，脓液，病灶组织，纤支镜刷检物、冲洗或灌洗液，均可用于直接涂片检查。由于一些抗酸性染色颗粒难以辨认，当发现 1 条或少数“抗酸菌”时列为可疑，重复检查。集菌法涂片和应用金胺染色荧光镜检可以提高阳性率，但假阳性有所增加。结核菌培养虽较费时，但培养菌株进一步作药物敏感性测定，可为治疗特别是复治提供重要参考。近年应用 Bactec TB 系统，早期鉴定生长的结核菌而不必等待菌落形成，报告时间较普通培养缩短 10 天左右，药敏通常在培养阳性后的 4～6 天即可完成，且能快速将结核菌和非结核分枝杆菌加以鉴别。

4. 结核菌素（简称结素）皮肤试验（tuberculin skin test，TST）　目前国内均采用国产结素纯蛋白衍生物（purified

protein derivative，PPD）。其制剂有 50IU/ml（每毫升含 PPD1μg）和 20IU/ml（每毫升含 PPD 0.4μg），两种制剂每 1IU 的效价是一致的。前者供卡介苗接种筛选对象、质量监测及临床辅助诊断用；后者供流行病学调查用。目前我国推广国际通用的皮内注射法（Mantoux 法）。将 PPD 5IU（0.1ml）注入左前臂内侧上中 1/3 交界处皮内，使局部形成皮丘。48～96 小时（一般为 72 小时）观察反应，结果判断以局部硬结直径为依据：<5mm 阴性反应，5～9mm 一般阳性反应，10～19mm 中度阳性反应，≥20mm 或不足 20mm 但有水疱或坏死为强阳性反应。根据流行病学的新情况，美国关于结素阳性判断标准有所不同。TST 的主要用途有：①社区结核菌感染的流行病学调查或接触者的随访；②监测阳转者，适用于儿童和易感高危对象；③协助诊断，但价值有限。成人 TST 强阳性反应提示活动性结核病可能，应进一步检查；阴性反应特别是较高浓度三次试验仍阴性则可排除结核病，但 TST 往往难以区分 BCG 接种后产生的交叉免疫反应与真正的结核分枝杆菌感染。

5. 分子生物学检测技术　聚合酶链反应（PCR）技术可以将标本中微量的结核菌 DNA 加以扩增。一般镜检仅能检测 10^4～10^5 条菌/毫升，而 PCR 可检出 1～100fg 结核菌 DNA（相当于 1～20 条菌/毫升）。但 DNA 提取过程遭遇污染等技术原因可以出现假阳性，而且 PCR 无法区分活菌和死菌，故不能用于结核菌治疗效果评估、流行病学调查等。目前 PCR 检测仅推荐在非结核分枝杆菌病高发地区涂片抗酸杆菌阳性病例用来快速区分结核和非结核分枝杆菌。已有商用结核菌 cDNA 探针，由于实验操作复杂等原因尚未在临床上应用。核酸指印技术（cDNA fingerprinting）采用限制性内切酶片段多态性分析（restriction fragment length polymorphism，RFLP），可用于鉴定所分离到的结核菌是否同源，用于流行病学研究。

6. 结核菌抗原和抗体检测　采用 ELISA 方法检测痰标本中结核菌抗原的结果差异甚大，可能与痰标本中结核菌抗原分布不甚均匀有关。采用不同的抗原（如 A60、LAM 等）检测肺结核患者血标本中结核菌 IgG 的敏感性为 24%～100%不等，特异性为 71%～100%。由于敏感性与特异性较低，世界卫生组织不推荐将此方法用于诊断结核感染。

7. γ-干扰素释放试验（interferon gamma release assay，IGRA）　结核感染者体内存在特异性效应 T 淋巴细胞，当其再次受到结核菌抗原刺激时会释放 γ-干扰素。现行检测方法是采用酶联免疫斑点技术即 T-SPOT.TB，以结核特异性抗原早期分泌靶向抗原（ESAT-6）和 10kDa 培养滤过蛋白（CFP-10）肽段库为刺激原，检测外周血中特异性释放 γ-干扰素的 T 淋巴细胞，从而用来检测结核感染。该方法优点为特异性高，不受卡介苗和环境分枝杆菌的影响；敏感性高，患者免疫状态对其影响甚微。特异性、敏感性、阳性预测值和阴性预测值都达到 95%左右。

8. 纤维支气管镜（简称纤支镜）检查　经纤支镜对支气管或肺内病灶钳取活组织作病原学检查，同时采取刷检、冲洗或吸引标本用于结核菌涂片和培养，有利于提高肺结核的诊断敏感性和特异性，尤其适用于痰涂阴性等诊断困难患者。纤支镜对于支气管结核的诊断与鉴别诊断尤具价值。

（二）诊断标准　我国卫生部 2008 年颁布并实施的肺结核诊断标准指出，肺结核的诊断是以细菌学实验室检查为主，结合胸部影像学、流行病学和临床表现、必要的辅助检查及鉴别诊断，进行综合分析所作出的。咳嗽、咳痰≥2 周或咯血是发现和诊断肺结核的重要线索。痰涂片显微镜检查是发现传染性肺结核患者最主要的方法。

结核的诊断分为疑似病例、临床诊断病例和确诊病例。①疑似病例的诊断标准为具有肺结核的典型胸部影像学表现。②临床诊断病例的诊断标准为具有肺结核的典型胸部影像学表现，同时具有肺结核的临床表现，或 TST 强阳性等其他辅助诊断方法，或肺外组织病理检查证实为结核病变者；以及疑似肺结核病例经诊断性治疗或随访观察可排除其他肺部疾病者。③确诊病例包括痰涂片阳性肺结核、仅分枝杆菌分离培养阳性肺结核及肺部病变标本病理学诊断为结核病变者。

（三）分类　为适应我国目前结核病控制和临床工作的实际，我国于 2012 年颁布了最新的结核病分类标准。在诊断中应同时确定类型和按记录程序正确书写。

1. 结核病分类

（1）原发性肺结核：原发性肺结核为原发结核感染所致的临床病症。包括原发综合征及胸内淋巴结结核。

（2）血行播散性肺结核：包括急性血行播散性肺结核（急性粟粒性肺结核）及亚急性、慢性血行播散性肺结核。

（3）继发性肺结核：继发性肺结核是肺结核中的一个主要类型，包括浸润性、纤维空洞及干酪性肺炎等。

（4）结核性胸膜炎：临床上已排除其他原因引起的胸膜炎。包括结核性干性胸膜炎、结核性渗出性胸膜炎、结核性脓胸。

（5）其他肺外结核：其他肺外结核按部位及脏器命名，如：骨关节结核、结核性脑膜炎、肾结核、肠结核等。

2. 病变部位、范围　肺结核病变部位按左、右侧、双侧，范围按上、中、下记录。

3. 痰菌检查　痰菌检查是确定传染和诊断、治疗的主要依据。痰菌检查阳性以（+）表示，阴性以（-）表示。需注明痰检方法，如涂片（涂）、培养（培）等，以涂（+）、涂（-）、培（+）、培（-）表示。当患者无痰或未查痰时，则注明（无痰）或（未查）。

4. 化疗史　分为初治与复治。

初治：凡既往未用过抗结核药物治疗或用药时间少于一个月的新发病例。

复治：凡既往应用抗结核药物一个月以上的新发病例、复发病例、初治治疗失败病例等。

5. 病历记录格式　按结核病分类、病变部位、范围，痰菌情况、化疗史程序书写。如：

原发性肺结核　右中涂(－)，初治

继发性肺结核　双上涂(＋)，复治

原发性肺结核　左中(无痰)，初治

继发性肺结核　右上(未查)，初治

结核性胸膜炎　左侧涂(－)，培(－)，初治

血行播散性肺结核可注明(急性)或(慢性)；继发性肺结核可注明(浸润性)、(纤维空洞)或(干酪性肺炎)等。并发症(如自发性气胸、肺不张等)，并存病(如矽肺、糖尿病等)，手术(如肺切除术后、胸廓成形术后等)可在化疗史后按并发症、并存病、手术等顺序书写。

(四) 鉴别诊断　肺结核临床和X线表现可以酷似许多疾病，必须详细搜集临床及实验室和辅助检查资料，综合分析，并根据需要不排除侵袭性诊断措施和允许必要的、有限期的动态观察，得出正确诊断。不同类型和X线表现的肺结核需要鉴别的疾病不同。

1. 肺癌　中央型肺癌常有痰中带血，肺门附近有阴影，与肺门淋巴结相似。周围型肺癌可呈球状、分叶状块影，需与结核球鉴别。肺癌多见于40岁以上嗜烟男性，常无明显毒性症状，多有刺激性咳嗽、胸痛及进行性消瘦。在X线胸片上结核球周围可有卫星灶、钙化，而肺癌病灶边缘常有切迹、毛刺。胸部CT扫描对鉴别诊断常有帮助。结合痰结核菌、脱落细胞检查及通过纤支镜检查与活检等，常能及时鉴别。肺癌与肺结核可以共存，亦需注意发现。

2. 肺炎　原发综合征的肺门淋巴结结核不明显或原发灶周围存在大片渗出，病变涉及整个肺叶并将肺门掩盖时，以及继发性肺结核主要表现为渗出性病变或干酪样肺炎时，需与肺炎特别是肺炎链球菌肺炎鉴别。细菌性肺炎起病急骤、高热、寒战、胸痛伴气急，X线上病变常局限于一个肺叶或肺段，血白细胞总数及中性粒细胞增多，抗生素治疗有效，可资鉴别；肺结核尚需注意与其他病原体肺炎进行鉴别，关键是病原学检测有阳性证据。

3. 肺脓肿　肺脓肿空调多见于肺下叶，脓肿周围的炎症浸润较严重，空洞内常有液平面。肺结核空洞则多发生在肺上叶，空洞壁较薄，洞内很少有液平面或仅见浅液面。此外，肺脓肿起病较急，高热，大量脓痰，痰中无结核菌，但有多种其他细菌，血白细胞总数及中性粒细胞增多，抗生素治疗有效。慢性纤维空洞合并感染时易与慢性肺脓肿混淆，后者痰结核菌阴性，鉴别一般不难。

4. 支气管扩张症　有慢性咳嗽、咳脓痰及反复咯血史，需与继发性肺结核鉴别。X线胸片多无异常发现或仅见局部肺纹理增粗或卷发状阴影，CT有助于确诊。应当警惕的是化脓性支气管扩张症可以并发结核感染，在细菌学检测时应予顾及。

5. 强直性脊柱炎肺部损害　影像学上与慢性纤维空洞性肺结核十分相似。鉴别关键在于知晓强直性脊柱炎肺部损害的特征，并详细了解骨关节症状和有关检查结果，综合分析和判断。

6. 慢性支气管炎　老年慢性支气管炎症状酷似继发性肺结核。近年来老年人肺结核的发病率增高，需认真鉴别，及时X线检查和痰检有助确诊。

7. 非结核分枝杆菌肺病　非结核分枝杆菌(*nontuberculous mycobacteria*，NTM)指结核和麻风分枝杆菌以外的所有分枝杆菌，可引起各组织器官病变，其中NTM肺病临床和X线表现类似肺结核。鉴别诊断依据菌种鉴定。结核菌培养时应常规进行NTM筛选，标本同时接种罗氏培养基和含硝基苯甲酸(PCB)或噻吩-2-羧酸肼(TCH)的培养基，仅前者生长为结核分枝杆菌，仅PCB/TCH生长提示NTM，再进一步鉴定菌株。

8. 其他发热性疾病　伤寒、败血症、白血病、纵隔淋巴瘤等与结核病有诸多相似之处。伤寒有高热、血白细胞计数减少及肝脾大等临床表现，易与急性血行播散性肺结核混淆。但伤寒热型常呈稽留热，有相对缓脉、皮肤玫瑰疹，血清伤寒凝集试验阳性，血、粪便伤寒杆菌培养阳性。败血症起病急、寒战及弛张热型，白细胞及中性粒细胞增多，常有近期皮肤感染、疮疖挤压史或尿路、胆道等感染史，皮肤常见瘀点，病程中出现迁徙病灶或感染性休克，血或骨髓培养可发现致病菌。结核病偶见血象呈类白血病反应或单核细胞异常增多，需与白血病鉴别。后者多有明显出血倾向，骨髓涂片及动态X线胸片随访有助于确立诊断。成人原发性肺结核中支气管淋巴结结核常表现为发热及肺门淋巴结肿大，应与结核病、纵隔淋巴瘤等鉴别。结核病患者结核菌素试验阳性，抗结核治疗有效；结节病结核菌素试验阴性，肺门淋巴结肿大常呈对称性，状如"土豆"；而淋巴瘤发展迅速，常有肝脾及浅表淋巴结肿大，确诊需组织活检。

【治疗】

(一) 化学药物治疗

1. 抗结核药物　WHO将抗结核药归纳为5组，见表11-10-9。其中链霉素作为抗结核药在我国还是常用的抗结核药物，仍有一定价值；利福喷丁(L)也有其优点，亦有时会被选用；利奈唑胺作为第五组的抗结核药物之一目前主要用于广泛耐药结核病的治疗。

表 11-10-9　WHO 抗结核药物分组

组　别	药　物
第一组：一线口服抗结核药物	异烟肼（isoniazid，INH，H） 利福平（rifampin，RFP，R） 吡嗪酰胺（pyrazinamide，PZA，Z） 乙胺丁醇（ethambutol，EMB） 利福布汀（rifabutin，Rfb）
第二组：注射抗结核药物	卡那霉素（kanamycin，km） 阿米卡星（amikacin，Amk） 卷曲霉素（capreomycin，Cm） 链霉素（streptomycin，S）
第三组：氟喹诺酮类药物	左氧氟沙星（levofloxacin，Lfx） 莫西沙星（moxifloxacin，Mfx） 氧氟沙星（ofloxacin，Ofx）
第四组：二线口服抑菌药物	对氨基水杨酸（p-aminosalicylic acid，PAS） 环丝氨酸（cycoserinum，CS） 特立齐酮（terizidone，Trd） 硫异烟胺（ethinamade，Eto） 丙硫异烟胺（prothionamide，Pto）
第五组：抗结核疗效尚待确定的药物	氯法齐明（clofazimine，Cfz） 利奈唑胺（linezolid，Lzd） 阿莫西林/克拉维酸（amoxicillin/clavulanate，Amx/Clv） 氨硫脲（thioacetazo，Thz） 亚胺培南/西司他丁（imipenem/cilastatin，Ipm/Cln） 克拉霉素（clarithromycin，Clr）

以下介绍常用药物：

（1）异烟肼（INH）：具有强杀菌作用、价格低廉、不良反应少、可口服等特点，是治疗肺结核病的基本药物之一。INH 是肼化的异烟酸，能抑制结核菌叶酸合成。其作用包括三个环节：①INH 被结核菌摄取；②INH 被结核菌内过氧化氢-过氧化物活化；③活化的 INH 干扰结核菌叶酸合成。INH 对于胞内、外代谢活跃持续繁殖或近乎静止的结核菌均有杀菌作用。小分子的 INH 可渗人全身各组织中，可通过血脑屏障，胸腔积液、干酪样病灶中药物浓度很高。成人剂量每日 300mg（或每日 4～8mg/kg），一次口服；儿童每日 5～10mg/kg（每日不超过 300mg）。急性血行播散性肺结核和结核性脑膜炎，剂量可以加倍。如果患者意识不清时，INH 可经胃管、肌注和静脉给药。本药常规剂量时毒副作用发生率低，主要包括周围神经炎、中枢神经系统中毒，采用维生素 B_6 能缓解或消除中毒症状。但维生素 B_6 可影响 INH 疗效，故一般剂量 INH 时无须服用维生素 B_6。肝脏损害（血清 ALT 升高等）与药物的代谢毒性有关，如果 ALT 高于正常值上限 3 倍则需停药。通常每月随访一次肝功能，对于肝功能已有异常者应增加随访次数，且需与病毒性肝炎相鉴别。

（2）利福平：对胞内和胞外代谢旺盛和偶尔繁殖的结核菌均有杀菌作用。它属于利福霉素的半合成衍生物，通过抑制 RNA 聚合酶，阻止 RNA 合成发挥杀菌活性。RFP 主要在肝脏代谢，胆汁排泄。仅有 30%通过肾脏排泄，肾功能损害一般不需减量。RFP 能穿透干酪样病灶和进入巨噬细胞内。在正常情况下不通过血脑屏障，而脑膜炎症可增加其渗透能力。RFP 在组织中浓度高，在尿、泪、汗和其他体液中均可检测到。意识不清者可采用鼻饲和静脉途径给药。成人剂量空腹 450～600mg，每日一次。主要不良反应有胃肠道不适、肝功能损害（ALT 升高、黄疸）、皮疹和发热等。应用高剂量、间歇疗法（600～1200mg/d）易产生免疫介导的流感样反应、溶血性贫血、进行性肾衰竭和血小板减少症，一旦发生，应予停药。肝功能损害发生率约 5%～10%。INH 与 RFP 合成引起肝损害（药物性肝炎）的发生率比单用 INH 高 2～4 倍。利福霉素其他衍生物利福喷丁（rifapentine，RFT）和利福布汀（rifabutine，RBT）临床疗效与利福平相似。前者半衰期 32.8 小时，一周 2 次给药，适合于间歇治疗，后者对部分 NTM 作用强，且与抗反转录酶药物相互作用少，推荐用于 HIV/AIDS 患者合并结核或 NTM 感染的治疗和预防。

（3）吡嗪酰胺：类似于 INH 的烟酸衍生物，但与 INH 之间无交叉耐药性。PZA 能杀灭巨噬细胞内，尤其酸性环境中的结核菌，已成为结核病短程化疗中不可缺少的主要药物。胃肠道吸收好，全身各部位均可到达，包括中枢神经系统。PZA 经肾脏排泄。最常见不良反应为肝脏毒性反应（ALT 升高和黄疸）、高尿酸血症，皮疹和胃肠道症状少见。

（4）链霉素：通过抑制蛋白质合成来杀灭结核菌。对于空洞内胞外结核菌作用强，pH 中性时起效。尽管链霉素具有很强的组织穿透力，而对于血脑屏障仅在脑膜炎才能透入。主要不良反应为不可逆的第Ⅷ对脑神经损害，包括共济失调、眩晕、耳鸣、耳聋等。与其他氨基糖苷类相似，可引起肾脏毒性反应。过敏反应少见。用法和用量：成人每日 15～20mg/kg，或每日 0.75～1.0g（50 岁以上或肾功能减退者可用 0.5～0.75g），分 1～2 次肌注。目前已经少用，仅用于怀疑 INH 初始耐药者。其他氨基糖苷类如阿米卡星（AMK）、卡那霉素（KM）也有抗结核作用，但不用作一线药物。

（5）乙胺丁醇：通过抑制结核菌 RNA 合成发挥抗菌作用，与其他抗结核药物无交叉耐药性，且产生耐药性较为缓慢。成人与儿童剂量均为每日 15～25mg/kg，开始时可以每日 25mg/kg，2 个月后减至每日 15mg/kg。可与 INH、RFP 同时一次顿服。常见不良反应有球后视神经炎、过敏反应、药物性皮疹、皮肤黏膜损伤等。球后视神经炎可用大剂量维生素 B_1 和血管扩张药物治疗，必要时可采用烟酰胺

球后注射治疗，大多能在6个月内恢复。

(6) 对氨基水杨酸：对结核菌抑菌作用较弱，仅作为辅助抗结核治疗药物。可能通过与对氨苯甲酸竞争影响叶酸合成，或干扰结核菌生长素合成，使之丧失摄取铁的作用而达到抑菌作用。成人口服8～12g/d，每天2～3次。静脉给药一般用8～12g，溶于5%葡萄糖液500ml滴注。本药需新鲜配制和避光滴注。肾功能不全患者慎用。主要不良反应有胃肠道刺激、肝功能损害、过敏反应包括皮疹、剥脱性皮疹、溶血性贫血等。

(7) 其他：氨硫脲(thiosemicarbazone，TB1)、卷曲霉素(capreomycin，CPM)、环丝氨酸(cycoserinum，CS)、乙硫异烟胺(ethionamide，1314Th)和丙硫异烟胺(prothionamide，1321Th)曾作为第二线抗结核药物，由于作用相对较弱，加之毒副作用发生率甚高且较严重，仅用于MDR-TB。

为使治疗规范化、便于督导、减少耐药、方便服药、改善患者接受治疗的顺从性，近年来有固定剂量复合剂的出现，主要有INH+RFP+PZA和INH+RFP两种。

2. 化疗理论基础和基本原则　初治病例的大多数细菌对药物敏感，但也有少量先天耐药菌株。这些先天耐药菌随药物不同而不同，其概率RFP为10^{-8}，INH、SM和EMB等为10^{-6}，1314Th、CPM、TB1等为10^{-3}。应用一种药物后大量敏感菌被杀灭而为旺盛生长的耐药菌取代，造成临床细菌耐药、病灶恶化、治疗失败。所幸先天耐药大多为单一耐药，联合用药可起交叉杀灭作用，从而大大减少耐药菌出现的概率。如联合INH和SM，耐药菌概率即从10^{-6}降至10^{-12}。菌量越高，耐药机会越多。但若联合2～3种药物，则耐药菌将很少或者不出现。实验证明每克干酪组织或空洞壁组织含菌量10^{6}～10^{10}，单一化疗势必导致绝大部分或全部细菌耐药，只有联合用药才能有效减少和预防耐药性产生。现代化疗的目标不仅是杀菌和防止耐药性产生，而且在于最终灭菌，防止和杜绝复发。然而现有抗结核药物大多是作用于生长期和代谢旺盛的细菌，对代谢低落的静止菌很少或者没有作用。因此，结核菌的代谢状态及其同药物的相互作用是影响化疗的另一重要因素。Denis Mitchison根据实验结果提出结核病灶中存在4种不同状态特殊菌群的理论假设。A组为处于持续生长繁殖状态的菌群，但其生长速度也不尽一致，如开放性空洞内的结核菌生长快，接近培养基上的对数生长，而在包裹性病灶内由于氧供少，可以生长很慢。INH对快速生长的细菌作用最强，RFP其次。B组为酸性环境中半休眠状态的菌群，PZA能作用于此类菌群，有利于最终消灭细胞内静止菌。C组是半休眠状态但偶有突发性或短期内旺盛生长的细菌，RFP对此最为有效。D组则为完全休眠菌，药物不起作用，须依赖机体免疫机制加以消除。在动物实验模型和临床上应用INH，快速生长繁殖的结核菌迅速被扑灭，显示早期的高效治疗效果。随着细菌生长速度减慢，则渐渐失去作用。RFP杀灭突发生长的结核菌，可减少复发，但疗程过短仍有复发，故应贯彻疗程始终。消灭B组细菌是实现灭菌目标的关键。这些细菌存在于巨噬细胞内酸性条件下，仅有PZA是唯一比较有效的药物。结核菌区别于其他病原菌的重要生物学特性，是它可以长期处于代谢低落的静止或者半休眠状态(B、C组菌群)，一定条件下又重新生长繁殖。因此，药物治疗除联合外尚必须长时间维持相对恒定血药浓度，使未被杀灭的静止菌重新转为生长繁殖菌时即暴露在有效药物的控制下，这就需要规则用药并完成全疗程。大量研究和经验表明，用药不规则或未完成疗程是化疗失败的最重要原因之一。从结核病的病理组织学特点来看，以渗出为主的早期病变，血运丰富，药物易于渗入病灶内。而这类病灶中细菌大多处于代谢活跃状态，药物最易发挥作用。相反在纤维干酪性病灶特别是厚壁空洞，药物作用明显削弱。结核病的化疗显著区别于通常细菌性感染的化疗，有其特有的作用规律。结核病化疗的目标是预防耐药性产生，早期杀菌和最终灭菌。为达到这一目标，结核病化疗必须根据其特有规律，掌握正确原则。这些原则可以概括为早期、联合、规则、足量、全程，其中以联合和规则用药最为重要。

3. 耐药结核病的分类　耐药结核病指体外试验证实患者感染的结核分枝杆菌对一种或多种抗结核药物耐药。据所耐药物数分为：

(1) 单耐药结核病(single-resistant tuberculosis，SDR-TB)：患者感染的结核分枝杆菌体外对1种药物耐药。

(2) 多耐药结核病(poly drug-resistant tuberculosis，PDR-TB)：对不包括INH和RFP在内的≥2种药物耐药。

(3) 耐多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis，MDR-TB)：至少对一线抗结核药物中的INH和RFP耐药。

(4) 广泛耐药结核病(extensively drug-resistant tuberculosis，XDR-TB)：在MDR基础上还对卷曲霉素、卡那霉素、阿米卡星中的任一种注射类药物和氧氟沙星、左氧氟沙星、莫西沙星中任一种氟喹诺酮类药物耐药。

(5) 全耐药结核病(totally drug-resistant tuberculosis，TDR-TB)：对所有一线抗结核药(H、R、Z、S、E)和进行药敏试验的所有二线抗结核药(Ofx，Km，Am，Cm，Eto，Pto，Cs，PAS)均呈现耐药。

4. 标准化疗方案　总结抗结核化疗的经验和研究成果，贯彻化疗基本原则，彻底治愈患者，消灭传染源，预防复发和耐药性的产生，一致主张肺结核(包括肺外结核)必须采用标准化治疗方案。在新病例其方案分两个阶段，即2个月强化(初始)期和4～6个月的巩固期。强化期通常联合3～4种杀菌药，约在2周之内传染性患者经治疗转为非传染性，症状得以改善。巩固期药物减少，但仍需灭菌药，以清除残余菌并防止以后的复发。强化期3～4种药和巩固期2种药的短程化疗方案可以降低选择性耐药菌产生的危险性，对初始耐药患者与敏感患者一样有效。

11

目前国内推荐的化疗方案：

(1) 初治：

菌阳肺结核：2HRZE/4HR，2HRZE(S)/4HR 或 2HRZE(S)/4HRE，即：

强化期(2 个月)　异烟肼(H)＋利福平(R)＋吡嗪酰胺(Z)＋乙胺丁醇(E)或链霉素(S)；

巩固期(4 个月)　异烟肼(H)＋利福平(R)，或再联合乙胺丁醇(E)

说明：

1) 如果强化期 2 个月痰菌仍阳性，原方案延长 1 个月。

2) 在严格执行 DOTS 的地区或个体可选择间歇化疗方案，如 $3HRzE/6H_3R_3E_3$ 或 $3H_3R_3Z_3E_3S_3/6H_3R_3E_3$。(左下角数字表示每周给药次数)。

菌阴肺结核：2HRZ/4HR，$2HRZ/4H_3R_3$，$2HRZE_3S_3/4H_3R_3$，$2H_3R_3Z_3E_3/4H_3R_3$

说明：

1) 如果强化期 2 个月痰菌仍阳性，原方案延长 1 个月。

2) 在严格执行 DOTS 的地区或个体可选择后两个间歇化疗方案。

(2) 复治：2HRZES/1HRZE/6HRE，2HRZES/6HRE，3HRZES/6HRZE，3HRZES/6HRE，3HRZES/3HRZE/3HRE，$3HRZES/6H_3R_3E_3$，$3HRZEOfx(Lfx)/5H_3L_1Ofx_3(Lfx_3)$

说明：

1) 任何原因造成的复治均应当首先留取标本作分枝杆菌培养、菌种鉴定和药敏试验。

2) 在获得药敏结果前应参考既往治疗史选择治疗方案。如果初治方案正规，用药规则，仍可采用原方案治疗；反之，则应在上述方案中选择含 2 种未用药物的新组合。

3) 疗程视不同情况而定，通常 8～9 个月。糖尿病患者延长至 12 个月，有其他伴发症者疗程至少 12 个月。

4) 在严格执行 DOTS 的地区或个体可在巩固期采用间歇化疗方案。

5) 获得药敏结果后调整治疗方案。

(3) 耐多药肺结核(MDR-TB)：治疗困难。主张采取化疗、免疫治疗、萎陷治疗、介入治疗和手术等综合治疗。但化疗是最基本和最重要的治疗，尚无标准推荐方案。强调遵循下列要点：

1) 一旦确诊结核病，在初治前采用快速药敏试验检测异烟肼和利福平的敏感性，以便识别耐药；应用痰涂片和培养进行疗效监测，有助于尽早发现治疗失败。

2) 化疗方案应含有 4 种确定或几乎确定敏感的核心药物，通常应当包括吡嗪酰胺、氟喹诺酮药物(静脉用)、乙胺丁醇(或丙硫异烟胺)、和环丝氨酸，如果没有环丝氨酸，则改用对氨基水杨酸。氟喹诺酮类优选新一代药物。没有证据支持使用超过 4 种二线药物的治疗，但如果某些药物效果不佳，则药物数量可以增加。

3) 2008 年 WHO 指南主张按顺序选择药物，在第一～四组药物不足以组成有效方案时才考虑从第五组药物中选择，2011 年更新的指南认为第五组药物也可以使用，但不列为标准方案。

4) 强化治疗至少 8 个月，总疗程 20 个月。某些患者需视临床和细菌性反应调整疗程。

5) 及时发现和处理药物不良反应。

6) 强调经济有效的门诊治疗，但必须全程实施 DOTS。

(二) 手术治疗　化疗的发展使外科治疗在肺结核治疗中的比重和地位显著降低。但对药物失效或疾病危及生命的单侧特别是局限性病变，外科治疗仍是可选择的重要治疗方法。其指征是：①化疗尤其是经过规则的强有力化疗药物治疗 9～12 个月，痰菌仍阳性的干酪性病灶、厚壁空洞、阻塞性空洞；②一侧毁损肺、支气管结核管腔狭窄伴远端肺不张或肺化脓症；③结核性脓胸或伴支气管胸膜瘘；④不能控制的大咯血；⑤疑似肺癌或并发肺癌可能。这些患者大多病情严重、有过反复播散、病变范围广泛，因此是否适宜手术尚须参考心肺功能、播散灶控制与否等，就手术效果、风险程度及康复诸方面全面衡量，以作出合理选择。

(三) 症状治疗　强有力化疗药物可迅速控制结核病的临床症状。盗汗、发热等症状一般无须特殊治疗。在急性粟粒性肺结核和浆膜渗出性结核伴有高热等严重毒性症状时，激素可能有助于改善症状，亦可促进渗液吸收，减少粘连。但必须在有充分有效抗结核药物保护下早期应用，疗程 1 个月左右即应逐步撤停。其他类型结核伴高热而抗结核药物短期难以控制者，可应用小剂量非类固醇类退热剂。大咯血是肺结核患者的重要威胁，作用于血管、促进和增加凝血因子，以及抗纤溶、抗肝素等各类止血药(包括血制品)，都被用于治疗咯血，但疗效难以评价。目前仍以垂体后叶素应用较多。药物难以控制而肺结核病变本身具备手术指征、心肺功能胜任者，手术治疗可以显著降低大咯血病死率。对于不能耐受手术和病变不适宜手术的大咯血，非手术干预治疗亦有良效。方法有：①经纤支镜止血：经纤支镜直视定位后向出血部位涂布或者灌注缩血管药物，如肾上腺素、促凝血药物或血管硬化剂(如鱼肝油酸钠)，亦可经纤支镜插入带球囊导管，通过球囊充盈膨胀压迫止血。②支气管动脉栓塞：体循环胸主动脉分支的支气管动脉压力高，是大咯血的主要来源。出血灶的血管影像学改变为血管增生、扭曲扩张和动脉瘤形成、支气管-肺循环分流和造影剂血管外渗。经血管造影定位后注入明胶海绵等栓塞材料，可以有效控制出血。偶尔肺结核空洞壁动脉瘤破裂大咯血，可联合经右心肺动脉插管暂时阻断血流，或经超选择插管插至动脉瘤处进行病变局部血管栓塞。大咯血的紧急致病性威胁是窒息，预防和抢救窒息可挽救患者生命于

千钧一发之时。具有窒息潜在危险如老年人、慢性心肺功能损害、气道疾病、咯血量大而速度快，以及心理高度紧张等，均应给予监护，尽可能消除和减轻危险因素，给氧、补充水和电解质、必要时输血以保持血细胞比容0.30以上。尽早发现窒息先兆征象如咯血过程突然中断，出现呼吸急促、发绀、烦躁不安、精神极度紧张有濒死感或口中有血块等，应立刻抢救。畅通气道和生命支持是其主要措施。①体位引流：取患侧卧位、头低脚高位，并令患者张口或使用开口器清除口腔积血，叩击背部刺激咳嗽。方法简单，但需要训练有素的医护人员高度协调配合；②气管插管：常规气管插管，通过吸引并借助体位防止健侧吸入，大多能满足临床需要；③支气管镜检查：硬质支气管镜能保持充分通畅，便于引流；纤支镜操作容易，便于应用支气管腔内止血措施，各有优缺点，视设备条件和操作者技术水平而定。生命支持与一般抢救技术相同。大咯血临床处理中关于镇静药和镇咳药使用问题，应视不同情况区别对待，审慎从事。精神高度紧张者可适当小剂量应用镇静剂。镇咳药应尽可能辨明咳嗽和咯血的因果关系，酌情使用。剧咳诱发咯血者可适量应用镇咳剂，相反若是出血刺激咳嗽，则有弊无益。倘难以区分，尚可参考患者体力和全身状态等，凡体力不支和全身状态不佳，当以不用为宜。其次患者体位问题应参考窒息紧迫程度、病灶情况和心肺功能合理选择。为避免咯血引起结核播散，一般宜采取患侧卧位。如果一侧肺不张或毁损而缺氧较明显时，患侧卧位会加重通气/血流比率失调和分流，可取半卧位或健侧卧位，以有利于肺部气体交换。一旦窒息威胁逼近或已出现征兆者，应立即采取患侧在上的体位，以利咳嗽和清除血液。

【预防】

（一）建立防治系统　根据我国结核病疫情，为搞好防治工作，仍须强调建立、健全和稳定各级防痨机构，负责组织和实施治、管、防、查的系统和全程管理，按本地区疫情和流行病学特点，制定防治规划，并开展防痨宣传，教育群众养成良好文明卫生习惯，培训防痨业务技术人员，推动社会力量参与和支持防痨事业。

（二）实施 DOTS（directly observed treatment short course）战略　本意为"直接督导下的短程化疗"。1995年WHO结核病对策部总结近20余年来的经验，认识到DOTS是所有干预项目中费用最低、疗效最好的方法，因而将它上升为一种保证结核病控制对策成功的战略，扩展为5个方面：①政府的支持和承诺；②通过对因症就诊进行痰涂片镜检发现患者；③对涂阳患者给予标准短程化疗（6～8个月）或至少初治两个月在直接面视下服药；④保证抗结核药物供应；⑤可以用来评估治疗效果和全部规划实施的标准化病例登记和报告系统。DOTS是当今降低和防止结核菌感染、结核病死亡、控制耐多药结核病最有效、最可能实施的战略，不仅适用于发展中国家，亦适用于发达国家。DOTS的核心是规则、全程治疗。因此结核病治疗除制定正确化疗方案外，保证其实施十分重要。不仅防治工作者和专业医师必须掌握和切实贯彻DOTS，广大内科医师也都应当了解和积极实践这一重要战略。

（三）卡介苗接种　机体获得性特异性免疫只产生在活菌感染之后。卡介苗（Bacillus Calmette Guérin，BCG）是一种无毒牛型结核菌活菌疫苗，接种后机体反应与低毒结核菌原发感染相同，产生变态反应同时获得免疫力，除对结核病有一定特异性抵抗力外，对其他细胞内病原菌感染和肿瘤等的非特异性抵抗力亦有提高。BCG自1921年用于预防结核病以来，虽被积极推荐和推广，但迄今对它的作用和价值仍有争论。目前比较普遍的看法是BCG尚不足以预防感染，但可以显著降低儿童发病及其严重程度，特别是使结核性脑膜炎等严重结核病减少，并可减少此后内源性恶化的可能性。WHO已将BCG列入儿童扩大免疫计划。我国结核病感染率和发病率仍高，推行BCG接种仍有现实意义，规定新生儿出生时即接种BCG，每隔5年左右对结核菌素转阴者补种，直至15岁。对边远低发病地区进入高发区的新生和新兵等，结核菌素阴性者亦必须接种BCG。接种方法普遍采用皮上划痕法，以每毫升含75mg菌苗1滴滴在左上臂外侧三角肌中部皮肤上，以针划破表皮，呈"井"字形，长宽各1～1.5cm，略有血浆渗出。皮内注射法以每毫升含0.5mg菌苗0.1ml于左臂三角肌部位，剂量准确，结核菌素阳转率高，但技术要求精确，不易为初级卫生人员掌握和大规模接种。BCG接种后2～3周，局部出现红肿、破溃，数周内自行结痂痊愈。少数（约1%）有腋窝或锁骨上淋巴结肿大，可予热敷；偶有破溃，可用5%INH或20%PAS软膏敷贴。BCG接种是安全的，但对已患肺结核、急性传染病愈后未满1个月或患有慢性疾病的患儿禁忌接种。

（四）治疗潜伏结核（化学预防）　任何年龄结核菌素新近阳转者第1年发病危险性是3.3%，5年内为5%～15%。业已证明INH可以有效预防感染者的发病。在低感染率的发达国家主张推行INH化学性预防，对象主要为35岁以下结核菌素阳性特别是新近阳转者。方法为INH 300mg/d，持续9个月，疗程中应当注意肝功能监测。HIV阳性而未治疗以及与活动性肺结核有亲密接触的患者，如果对INH敏感建议应用异烟肼9个月，INH耐药者RFP或衍生物RBU 4个月，或联合PZA将预防疗程缩短至2个月。

【临床特殊问题】

（一）HIV/AIDS和其他原因免疫损害宿主并发结核病　见本篇第六章第二十四节"艾滋病"。

（二）肺结核合并糖尿病　两者经常合并存在，互相影响。多数为糖尿病在先，而后出现肺结核；相反情形偶或有之。糖尿病患者肺结核患病率10倍于普通人群，其原因尚

11

未肯定，据认为代谢紊乱、营养不良、免疫功能损害是促使结核菌生长繁殖和静止病灶复发的主要因素。糖尿病并发肺结核发病多较急骤，进展迅速，干酪性病变和空洞较多见，排菌率高，体重明显减轻，大咯血发生率高。另一方面肺结核病加重胰岛负荷，胰岛素受体功能下降，糖耐量降低，血糖不易控制。但是，先患肺结核后并发糖尿病者其临床病情多较轻。凡糖尿病者新出现肺部病变或原已控制的糖尿病出现血糖波动、体重减轻，以及肺结核正规治疗效果不佳，均应警惕两病并存的可能。治疗必须兼顾，尽早有效控制糖尿病同时施以正确抗结核化疗。不有效控制糖尿病，抗结核治疗难以奏效。因为肺结核已加重胰岛负担，故中度以上的糖尿病均应首先以胰岛素替代治疗，以利胰岛功能恢复。血糖控制的理想目标是空腹血糖 4.4～6.1mmol/L，餐后 2 小时血糖 4.4～8.0mmol/L；可接受目标为空腹血糖≤7.0mmol/L，餐后 2 小时血糖≤10.0mmol/L。当血糖平稳且肺结核亦已好转后方可逐步代之以口服降糖药物治疗。应用胰岛素治疗可以适当放宽饮食限制，以满足肺结核治疗的营养需要。抗结核药可能对糖尿病及其治疗产生某些影响，INH 可以干扰正常糖代谢而使血糖波动。RFP 促进肝脏微粒体酶对甲磺丁脲（D860）的代谢灭活，缩短其半衰期，削弱降糖作用，需要视情况适当调整剂量。PZA 与口服降糖药并用亦可影响后者疗效。PAS 可造成尿糖假阳性，引起病情评估的一定困难。一般说，只要有效控制糖尿病，合理运用化疗，糖尿病并发肺结核与单纯肺结核的预后一样良好。

（三）肺结核合并肺癌　两者同属多发病常见病，常合并存在，而且随着肺结核发病年龄后移，与肺癌高发年龄趋于接近，更使两者并存概率增加。有人认为肺结核瘢痕组织可以癌变，但肺结核与肺癌的因果关系不能肯定。除肺结核并发肺癌外，偶尔肺癌使静止性结核病灶破溃或抗癌治疗损伤免疫机制而引起肺结核重新活动。肺结核合并肺癌的界定尚无一致意见，一般来说是指原来结核灶部位或者紧邻部位发生的肺癌，但亦有将不相关部位同时存在的两病包括在内。40 岁以上肺结核尤其是男性患者，在长期随访中出现与结核病灶不相称的呼吸系统症状、体征，如刺激性咳嗽、反复咯血、胸痛、杵状指（趾）等，以及在充分抗结核治疗下 X 线上出现新病灶，特别是孤立性结节灶、肺门向外扇形放射状条索阴影、肺不张、肺门增大、胸腔积液等征象，都应该考虑合并肺癌的可能性，即使痰菌阳性亦不能失之警惕。痰液癌细胞检查和纤支镜检查具决定性意义。通过对两种病灶定位、分布和相互关系的评估，手术仍应作为首选治疗措施。放疗可能促使肺结核恶化或重新活动，故在活动性肺结核抗结核治疗同时，抗癌化疗似乎是唯一可供选择的姑息性治疗手段。

（四）肺结核与妊娠分娩　肺结核者伴妊娠的重要性通常不在于肺结核本身，是化疗药物的选择应避免对胎儿的影响。SM 可通过胎盘，禁忌使用。INH＋RFP 或者疑有 INH 耐药者加用 EMB 对母婴均是安全的。RFP 对动物有致畸作用，但在人未能证实，RFP 非绝对禁忌。药物在母乳中浓度很低，故产后不禁忌母乳哺养。妊娠和分娩偶尔可因抵抗力下降，盆腔充血，引起盆腔潜伏性结核灶重新活动和播散。当产后高热而排除产褥热时，应摄胸片检查以明确有无粟粒性肺结核。分娩后横膈回降，对正规化疗中或化疗后的肺结核灶一般不会引起恶化或播散。肺结核在化疗控制下一般不需要中止妊娠。但以下情况应中止妊娠：①妊娠伴有重症肺结核包括急性全身血行播散性肺结核病、结核性脑膜炎、慢性纤维空洞肺结核、病变广泛长期排菌的损毁肺、多药耐药的结核病及伴有多种并发症，如咯血、脓胸患者以及患肺源性心脏病心功能不全者；②稳定期肺结核但伴有心脏、肝脏、肾脏等疾病的患者。

（五）肺结核与肝肾功能障碍　大多数抗结核药物都对肝脏有一定毒性，常成为治疗上的一大难题。INH 的肝脏损害可能由于代谢产物乙酰肼的毒性作用或过敏引起。RFP 引起黄疸较其他抗结核药为多，据认为可能由于胆汁淤滞和过敏所致，利福平本身对肝脏可能并无毒性，肝功能损害主要是由于它加重了联用 INH 的毒性作用。RFP 系强力药酶诱导剂，能加速 INH 代谢，产生乙酰肼增加，后者与肝脏中生物大分子共价结合引起肝细胞损害。然而这种毒性增强作用主要见于原有肝病、老年人、酗酒、营养不良者。INH 快型乙酰化者乙酰肼转化为无毒双乙酰肼速度亦快，故合用 RFP 并不比慢型乙酰化者肝脏毒性增加。PZA 的肝脏毒性与剂量有关，常规剂量（1.5～2.0g/d）很少肝功能损害，不构成治疗障碍。PAS 肝炎主要为过敏所致，而 TB_1、1314Th、1321Th 则主要为中毒性。除肝活检有时能提供帮助，临床上常常难以区别药物性肝炎与病毒性肝炎，特别在病毒性肝炎高发地区。对抗结核药物的肝脏毒副作用，目前的临床对策包括：仔细询问病史和肝功能监测，对存在肝脏毒性危险因素的患者尽可能选择肝脏毒性低的药物联合或适当减少剂量（INH 200mg/d）。HBsAg（＋）而无急慢性肝炎证据者非抗结核化疗禁忌，但需进行肝功能监测。用药过程中，轻度肝功能损害而无症状，如转氨酶升高不超过正常上限值 3 倍，可以在密切观察下继续用药。保肝药物能否提供保护作用虽然在理论和实践上都有争议，但有选择地适当应用仍是临床可接受的治疗。中度以上肝功能损害必须停药或更改治疗方案，但应尽可能保持联合化疗方案的完整性和有效性。

肺结核与肾脏损害的关系近年来引起广泛重视。一是注意到肾功能不全患者肺结核患病率增高，二是肾脏毒性和肾功能不全时化疗药物蓄积毒性的预防和处理。慢性肾功能不全特别在血液透析者肺结核患病率数十倍于常人，尤其是男性患者。以粟粒性肺结核为多，结核菌素试验常呈无反应性，病死率高于 20%。高患病率原因尚不清楚，可能与肾功能不全者免疫功能削弱、氨基酸和维生素等营

11

养要素经透析丧失有关，亦有人推测由于血液接触透析膜，补体被激活，溶酶体蛋白水解酶释放，引起包裹性干酪灶融解。在常用的抗结核药物中，异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、氨基糖苷类（链霉素、卡那霉素、阿米卡星）、卷曲霉素、氟喹诺酮类均不同程度影响肾功能。主要表现为排泄缓慢、半衰期延长，加重毒性反应和肾功能损害。肾功能不全时慢乙酰化型异烟肼半衰期延长40%，乙胺丁醇半衰期延长至20小时，链霉素半衰期延长至48小时。因我国大部分人对异烟肼的代谢属于快乙酰化型，异烟肼减量将大大影响疗效，同时异烟肼容易被透析清除掉，故仍主张可采用常规剂量。

肾功能不全时药物的调整可用减量法，或延长间期法（药物剂量不变，延长用药间隔）。也可按表11-10-10建议调整药物剂量。

表11-10-10　肾衰竭时抗结核药剂量调整

药物	主要排泄途径	与血浆蛋白结合率%	半衰期(h)		肾衰竭时			
			正常	ESRD	调整方法	肾小球滤过率(ml/min)		
						>50	10～50	<10
PAS	肾	60～70	0.75	23	●	8	12	免用
EMB	肾	<10	4	8	●	24	24～36	48
INH	肾	<10	2～4	4	●	不变	不变	不变
RFP	肝	60～90	2～5	2～5	◇	不变	不变	不变
AK	肾	0	2～2.5	30	●	12～18	24～36	36～48
					◇	75～100	50～75	25～50
KM	肾	0	3～4	27～36	●	24	24～72	72～76
					◇	75	50	25
SM	肾	35	2.5	100～110	●	24	24～72	72～96

注：ESRD：终末期肾病；●：延长用药间期；◇：减少药量（常规剂量的%）

（六）矽肺结核的抗结核治疗　矽肺致肺泡巨噬细胞功能损害，而且药物不易穿透至纤维性病灶，故矽肺结核的治疗困难。中国香港报道某花岗岩建筑工地矽肺患者中40%患活动性肺结核，应用$H_3R_3Z_3S_3$方案，疗程8个月，有抗结核治疗史的患者在最初3个月还加用乙胺丁醇，3年和5年复发率分别为22%和33%，对照组3年复发率仅为7%。这些患者强化期后痰菌阴转率偏低（80%），而药物不良反应高达20%（链霉素和吡嗪酰胺耐受性差）。我国台湾的研究则表明矽肺结核应用2HRZS/7HR治疗成功率为95%，随访18～40个月复发率仅5%，该方案较香港方案具有更好的耐受性。

（七）支气管结核　指发生在气管、支气管黏膜及黏膜下层的结核病。它可以作为肺结核病的一部分，随着肺结核有效化疗的发展，其重要性曾一度被低估。由于纤维支气管镜检查的广泛开展，近年特别注意到不合并肺结核的单纯性支气管结核，长期被误诊，常导致不可逆性支气管狭窄，治疗十分困难。年轻患者特别是女性患者顽固性咳嗽、单侧哮鸣音或影像学上肺容积缩小，不论肺实质有无病灶均应考虑到支气管结核的可能性，通过纤支镜检查以确诊。据支气管镜所见，支气管结核分为浸润型（充血水肿型）、溃疡坏死型、肉芽增殖型、瘢痕狭窄型和管壁软化型。前三者具有活动性，后两者属非活动型。活动性病变患者基本治疗与肺结核相同，气管局部给药（雾化吸入经纤支镜局部灌注或多点注射）可能减少气道狭窄的发生，但缺乏严格的对照研究。在抗结核药物保护下尽早使用糖皮质激素（全身或局部）亦可能有益。对于非活动性支气管结核，外科手术仍是基本方法，特别在合并可切除的肺结核的患者。单纯管壁软化型可植入无膜覆盖金属支架。单个纤维环狭窄者可选择球囊扩张术。较广泛瘢痕狭窄者经反复球囊扩张无效者可试作覆膜金属支架或Dumon支架，一旦出现支架损坏或再狭窄需要考虑取出支架。

（八）老年肺结核的治疗　老年人药代动力学特点是肝脏代谢能力受限和肾排泄能力低下，致使血药浓度偏高，因此对药物耐受性低，故用药剂量必须适当减少。首先选择毒副作用小又便于观察的药物组成治疗方案：①初治患者采用HRZ为基础方案，可以E代替S，以L代替R，疗程6个月；②有条件的患者也可以选择对氨基水杨酸异烟肼复合剂替代异烟肼，左氧氟沙星替代吡嗪酰胺；③复治患者选择含2～3种敏感药组成方案，疗程8个月以上；④注意观察药物不良反应，每2周查肝功能，注意肾功能检查。用E的病例治疗前和治疗后每日做眼底、视力、视野检查。如遇必须用S的病例每月做听力检查。

（九）抗结核化疗的标准化方案与治疗个体化　推荐的标准化治疗方案是大量研究和实践经验的总结，具有普遍性指导意义。在制定和执行国家结核病控制计划和大规模治疗中必须贯彻标准化方案，以规范整个治疗过程。但是临床病情可以千差万别，所以在执行标准化方案时，如果治疗效果不如预期，特别是在重症（如血行播散）、严重组织

破坏、存在其他危险因素等时，则应当允许临床实行个体化治疗。这还涉及疗效评价标准的掌控问题。痰菌转阴应是最基本和最有意义的疗效评价标准，但我国传统的做法是很重视X线的动态变化，需要摒弃陈旧的观点和习惯。另一方面X线影像学的疗效在重症或特殊患者同样是值得参考的指标。总之，应当一切从病情实际出发，正确理解和合理运用标准化治疗方案。

消化系统结核病

张希德　刘红春

消化系统结核可累及胃肠道、腹膜、肠系膜淋巴结或肝脾胰腺等。肠结核和结核性腹膜炎稍常见，肝结核少见。

一、结核性腹膜炎

结核性腹膜炎（tuberculous peritonitis）是由结核分枝杆菌引起的慢性弥漫性腹膜感染，最早于1843年报道。本病可见于任何年龄，以儿童及青壮年多见，女性多于男性，男女之比例为1∶1.77～1∶4.6。

近年与免疫抑制治疗及艾滋病相关的结核发病率有增多趋势，结核性腹膜炎也非少见，常由于忽视而导致误诊或漏诊，应予以重视。

【病因与发病机制】

原发性肺结核经血行播散至腹膜潜伏下来，在机体抵抗力下降时重新活动。腹膜后及肠系膜淋巴结破溃至腹腔导致腹膜干酪病灶。从邻近脏器如肠结核或输卵管结核扩散波及。腹透患者结核菌直接感染腹膜。因腹膜淋巴管阻塞，腹水重吸收障碍引起腹水，偶由淋巴结压迫门静脉致门脉高压引起。约1/3腹膜结核伴有活动性肺结核，1/3肺部只有非活动的纤维病灶或钙化灶，还有1/3肺部可无异常发现。

11

【病理】

根据本病病理解剖的特点可分为渗出、粘连和干酪三型。粘连型最多见，渗出型次之，干酪型最少；也有认为渗出型最多见，粘连次之，这种区别乃与临床发现的早晚及腹水判断标准不同有关。在病情发展过程中，若有上述两种或三种类型并存，称为混合型。

（一）渗出型　腹膜充血、水肿，表面覆以纤维蛋白渗出物，可见黄白色或灰白色弥漫性粟粒样小结节。腹腔内有程度不等的浆液纤维，腹水呈草黄色，有时呈淡血性。慢性病例由于结节增大，纤维组织增多，腹膜可显著增厚。

（二）粘连型　大量纤维蛋白沉积使肠系膜、肠系膜淋巴结及肠管间发生粘连，形成包块。腹腔常因广泛粘连而闭塞，严重时许多内脏紧密粘连不易分离。由于包块压迫或粘连束缚肠管，可引起慢性肠梗阻。本型常由渗出型在腹水吸收后形成，但也可能开始即以粘连为主。

（三）干酪型　以干酪坏死病变为主，肠曲、大网膜、肠系膜或腹腔内其他脏器相互之间因粘连分隔成很多小房，小房内有混浊或脓性积液，亦称小房型。同时有干酪坏死的肠系膜淋巴结参与其间，形成结核性脓肿。有时小房可向肠曲、阴道或腹壁穿破而形成内瘘或外瘘。本型多由渗出型或粘连型演变而来，病情较重。

上述三型的划分是为了便于叙述。事实上本病各型往往重叠，也可随病变的发展而从一种类型转变为另一种类型。

【临床表现】

发病缓急和症状轻重不等，取决于有无原发病灶、感染途径、人体反应的差异以及病理类型。临床表现缺乏特征性，多数表现为腹胀、腹痛、发热、盗汗；也有发病急骤，以急性腹痛或骤起高热为主要表现，可被误诊为外科急腹症而行急诊手术；少数患者起病隐匿或无明显症状，往往因其他腹部疾病行外科手术或尸体解剖时被发现。

（一）发热　是本病常见的症状之一，以低热与中等热最多见。渗出型、干酪型病例常有弛张热，少数可呈稽留热，高热时可达40℃，伴有明显毒血症症状，晚期患者常有消瘦、贫血、营养不良、水肿、口角炎和维生素A缺乏等。

（二）腹痛　约2/3病例可有腹痛。以持续性隐痛或钝痛为多见，也可呈阵发性。腹痛可位于脐周、下腹或全腹，常由于腹膜炎症或肠粘连、部分肠梗阻及腹腔内其他脏器的活动性结核病灶而引起。腹膜病变引起的神经病理反射导致肠运动失常而致腹泻，也可因溃疡型肠结核或广泛的肠系膜淋巴结结核导致部分肠梗阻以及肠曲间瘘管形成而致。一般每日2～4次，以糊状粪便居多。此外，尚可有便秘，或便秘与腹泻交替出现，此乃胃肠功能紊乱所致。

（三）腹胀　患者起病时常有腹胀感，多有腹部膨隆但无明显腹水，此症状常因腹膜炎所致肠功能紊乱以及结核毒血症引起。在临床检查中少量腹水常不易被察觉，仔细检查才可能发现有移动性浊音。渗出型腹水一般以少量及中等量为多见。

（四）腹壁柔韧感　临床上常描写为揉面感，该体征系腹膜因增厚、腹壁肌张力增高、腹壁与腹内脏器粘连引起的腹壁触诊感觉，常与压痛部位一致。较常见于典型的粘连型腹膜炎。但应注意在非结核疾病如血性腹水或腹腔癌瘤时，也可有类似征象。

（五）腹块　多见于粘连型与干酪型患者，常位于脐周，腹块大多由大网膜、肠系膜淋巴结、粘连肠曲、干酪样淋巴结积聚而成，其大小不一，边缘不整，表面不平，有时呈结节状，压之疼痛，易误诊为肿瘤或肿大的内脏。

渗出型结核性腹膜炎可单独存在，也可合并结核性胸

膜炎、心包炎或脑膜炎。粘连型以反复出现不完全小肠梗阻为特征，肠梗阻时可见肠型或肠蠕动波，并有肠鸣音增加。干酪型多呈重病面容，显著消瘦，有严重的毒血症症状；腹部膨胀而柔韧，压痛明显。大块干酪样淋巴结及粘连肠曲间的积脓可形成腹块，干酪样组织易坏死、溃破而穿孔，形成肠瘘及脐部瘘管等并发症。病死率甚高。

【辅助检查】

（一）血常规和血沉　患者往往有轻度或中度正细胞正色素性贫血，后者多见于干酪型伴有弛张热或病程较长伴有并发症的患者。周围血白细胞可正常。如腹腔结核急性扩散，则血白细胞一般较高，伴血小板增多。红细胞沉降率大多增快，病情趋于静止后逐渐恢复正常。

（二）结核菌素皮肤试验和γ-干扰素释放试验　皮试阳性有助于本病诊断，但假阳性率高，阴性不能排除本病。γ-干扰素释放试验（目前多用T-SPOT. TB）检测淋巴细胞在结核抗原刺激下产生IFN-γ的反应性，阴性预测值和敏感性均高于结核菌素试验。

（三）腹水检查　腹水常为草黄色渗出液，少数呈混浊或淡血性，偶见乳糜样者，比重大于1.018，蛋白质定量多在30g/L以上，血清腹水白蛋白梯度（serum ascites albumin gradient，SAAG）<11g/L。白细胞数在0.5×10^9/L以上，以淋巴细胞或单核细胞为主。腹水浓缩涂片找抗酸杆菌阳性率仅5%，但取大量腹水浓缩后行结核杆菌培养和动物接种，可明显提高结核杆菌检出的阳性率（约14%）。腹水腺苷脱氨酶（ADA）明显增高，有助于结核性腹膜炎的诊断。此外结核性腹膜炎时腹水中CA125往往升高，需与卵巢癌鉴别，抗结核治疗后CA125可下降。采用PCR结合地高辛标记核酸探针southern杂交技术检测结核性腹水中结核分枝杆菌DNA，敏感性为69%，特异性为96%，明显优于抗酸染色镜检和培养，并有确诊价值。

（四）影像学检查　X线检查可发现提示结核性腹膜炎的征象，如腹膜增厚粘连、肠结核、肠梗阻、不同程度的肠粘连、小肠固定或因粘连而偏于一侧且不易推动，小肠或结肠瘘及肠腔外肿块等征象。腹部平片见到散在钙化阴影时，提示有肠系膜淋巴结钙化。胸部X线片显示肺部钙化灶及硬结影像者，有助于结核性腹膜炎的诊断。B超、CT、磁共振（MR）检查可见增厚的腹壁及腹水，甚至可见肠袢之间的瘘管。

（五）腹腔镜检查　适用于腹水而无腹膜粘连者。腹腔镜下可见本病典型的病变如腹膜充血、水肿、黄白色或灰白色粟粒样结节；慢性病呈腹膜增厚、浆膜失去正常光泽、纤维性结节、条索状粘连等。如肠粘连过多，腹腔闭锁者，则可取腹膜组织作病理检查，阳性率甚高。

【诊断与鉴别诊断】

典型病例诊断一般无困难，主要诊断依据包括下列各点：①多为青壮年，尤其是女性。②伴有腹膜外结核或肺结核病史。③发热伴有腹胀、腹痛、腹泻、消瘦、乏力。④腹壁柔韧感、伴或不伴腹水、腹块等体征。⑤腹部超声检查发现不规则液平。腹腔穿刺可获得草黄色渗出液，SAAG小于11g/L，ADA增高。⑥外周血和腹水T-SPOT. TB阳性。⑦腹部平片有肠梗阻或散在钙化点，X线胃肠钡餐检查有肠粘连等征象。⑧腹腔镜及腹膜活检病理检查有确诊价值。

本病常须与下列疾病作出鉴别诊断：

（一）以腹痛为主要表现者　须与Crohn病、消化性溃疡、慢性胆囊病变、慢性阑尾炎、非结核性部分肠梗阻或慢性盆腔炎进行鉴别。特别是小肠Crohn病常以慢性腹痛、腹泻、发热、消瘦等为主要症状，酷似本病，必须仔细寻找腹外结核证据，才有助于鉴别诊断。急性腹痛常需与急性阑尾炎、急性胆囊炎、胆石症、肠梗阻等鉴别。

（二）以腹水为主要表现者　特别要排除其他原因引起的腹水，如肝硬化、肝静脉阻塞综合征、缩窄性心包炎等门脉高压性腹水（SAAG常≥11g/L）以及卵巢纤维瘤、卵巢癌等。血性腹水应排除消化道肿瘤腹腔转移的可能。腹水顽固不退者还应与慢性胰源性腹水等鉴别。

（三）以腹块为主要表现者　必须与胃癌、肝癌、结肠癌、卵巢癌等加以鉴别。鉴别困难者，需剖腹探查，以免误诊。

（四）以发热为主要表现者　如稽留型热、白细胞计数偏低，也有因合并粟粒型肺结核而肝脾大者，必须与伤寒相鉴别。弛张型高热者还须排除其他原因引起的发热如败血症、产褥热等，发热伴有进行性消瘦与贫血或伴有腹块者，须与淋巴瘤、恶性组织细胞病相鉴别。

【治疗】

本病治疗原则包括：①早期诊断、彻底治疗、合理用药、避免复发；②同时治疗其他器官的结核病；③注意调整机体的全身情况，以增强患者的抗病能力。

（一）一般治疗　发热期间，应绝对卧床休息，注意营养，必要时给予肠外营养。

（二）抗结核药物治疗　抗结核药物的选用、剂量和不良反应等参见本节“肺结核病”部分。对血行播散而有严重结核毒血症以及主要是渗出型的患者，在足量抗结核药物治疗的同时可考虑加用肾上腺皮质激素。对完全性肠梗阻、肠结核穿孔或肠系膜淋巴结破溃的患者应采取手术治疗。广泛粘连、干酪型患者以及广泛腹膜外活动性结核者，为手术禁忌证。

【预后】

合并肝硬化、艾滋病或长期激素治疗的患者预后较差。

二、肠结核

肠结核（tuberculosis of intestine）是结核杆菌侵犯肠道

引起的慢性特异性感染，绝大多数继发于肺结核，特别是开放性肺结核。近年，西方国家 HIV 感染率增高，或使用免疫抑制剂，这类人群免疫力低下，本病发病率有所增加，我国也不例外。发病年龄多为青壮年，40 岁以下占 91.7%，女性多于男性，约为 1.85：1。

【病因与发病机制】

90%以上肠结核由人型结核杆菌引起。少数由牛型结核杆菌所致，系饮用未经消毒的带菌牛奶或乳制品而感染。开放性肺结核或喉结核患者，因经常吞下含结核杆菌的痰液而感染或经常和开放性肺结核患者共餐而忽视餐具消毒，结核菌进入消化道。由于结核菌系抗酸菌，在胃内较少受胃酸影响，顺利到达回盲部。此时含结核菌的肠内容物已形成食糜，由于回盲瓣的作用，食糜在回盲部停留较久，结核菌有机会与肠黏膜密切接触，增加了肠黏膜的感染机会；同时回盲部有丰富的淋巴组织，是结核菌最易侵犯的组织。因此，回盲部成为肠结核的好发部位。

肠结核也可由血行播散或由腹腔内或盆腔内结核病灶直接蔓延所引起，只有当入侵的结核菌数量较多，毒力较大，而人体免疫功能异常、肠功能紊乱导致局部抵抗力削弱时才会发病。

【病理】

肠结核好发于回盲部，其他部位依次为升结肠、空肠、横结肠、降结肠、阑尾、十二指肠和乙状结肠等处，少数见于直肠、食管。本病的病理变化随人体对结核菌的免疫力与过敏反应的情况而定。如果人体的过敏反应强，病变以渗出性为主；当感染菌量多，毒力大，可有干酪样坏死，形成溃疡，称为溃疡型肠结核。如果机体免疫状况良好，感染较轻，则表现为肉芽组织增生，进一步可纤维化，称为增生型肠结核。两种病变兼有者称混合型或溃疡增生型肠结核。

（一）溃疡型肠结核 病变首先发生在肠壁的集合淋巴组织和孤立淋巴滤泡，呈充血、水肿，以致渗出性病变逐渐加重，常伴有干酪样坏死，肠黏膜因坏死脱落而形成小溃疡，并渐趋融合增大，出现边缘不规则的潜行溃疡，其深浅不一，基底可达肌层或浆膜层，并可累及周围腹膜或邻近肠系膜淋巴结，引起局限性结核性腹膜炎或肠系膜淋巴结核。因病变发展较慢，常与附近的肠外组织发生粘连，因此，急性穿孔少见，慢性穿孔多形成腹腔脓肿或肠瘘。组织遭受严重破坏后，有大量纤维组织增生与瘢痕组织形成，从而引起不同程度的肠管狭窄，但引起肠梗阻者较少。由于血管闭塞性内膜炎而使血管管壁增厚，内腔狭窄、闭塞，故结核性溃疡大出血者少见。

（二）增生型肠结核 病变多局限于盲肠，有时可累及升结肠近端或末端回肠。病变初期仅见黏膜充血、水肿、糜烂、渗出或有霜样白苔等一般炎症性改变，其实质为黏膜结核，光镜下可见黏膜层内上皮样细胞，朗格汉斯细胞及周围淋巴细胞包绕的结核结节；随着病情发展，黏膜下层大量纤维组织增生和结核肉芽组织形成，呈大小不等结节，严重者呈瘤样肿块突入肠腔，导致肠腔狭窄甚至梗阻。病变肠段变窄增厚形成肿块。

（三）溃疡增生型肠结核 也称混合型，临床中兼有前两种病变，其病理所见是两者的综合。

【临床表现】

肠结核起病缓慢，早期症状可不明显，若活动性肠外结核病例出现明显消化道症状，应警惕肠结核存在的可能性。本病主要临床表现如下：

（一）腹痛 是本病主要症状，多在进食后诱发，疼痛部位因病变部位、病理改变不同及有无外科并发症而异。回盲部结核疼痛位于右下腹，小肠结核位于脐周，增生性肠结核可有不完全性肠梗阻的表现，持续性疼痛，阵发性加剧，伴肠鸣活跃，排气后缓解。腹痛发作时常伴有腹泻。

（二）大便习惯改变 由于病变肠曲的炎症和溃疡，肠蠕动加速，肠排空过快而引起腹泻。每日排便 2～4 次，如病变加重，涉及范围较广者，腹泻与便秘交替常见，但并非本病的临床特征，系肠功能紊乱所致。增生型肠结核多以便秘为主。

（三）腹块 约 2/3 的增生型肠结核患者在回盲部可扪及腹块，中度坚硬，不易推动，多无压痛。溃疡型肠结核合并局限性结核性腹膜炎者，其病变肠曲可和邻近肠曲与肠系膜淋巴结相粘连而致腹块，其表面不平，局部轻度压痛。

（四）全身症状 本病常有结核毒血症，尤以溃疡型者多见，轻重不一，表现为发热、盗汗、消瘦、贫血和全身乏力等。发热多呈不规则热或低热。病变活动期或同时有活动性肠外结核者，也可呈弛张热或稽留热。增生性肠结核一般病程较长，患者全身情况较好，可无结核毒血症症状。消化道症状可有恶心、呕吐、腹胀、食欲减退等。

（五）腹部体征 无肠穿孔、肠梗阻的肠结核病例，除在右下腹部及脐周有压痛外，常无其他特殊体征。

【辅助检查】

（一）血液检查 溃疡型肠结核可有中度贫血，白细胞计数正常，淋巴细胞增高。血沉多明显增快，可作为评定结核病活动程度及抗结核疗效观察的指标之一。

（二）粪便检查 溃疡型肠结核粪便多为糊状，一般不含黏液脓血。常规镜检可见少量脓细胞和红细胞。粪便浓缩找结核杆菌，阳性者有助于肠结核的诊断，但仅在痰菌检查阴性者才有意义。

（三）结核菌素皮试和 γ-干扰素释放试验 有助于肠结核的诊断。

（四）X 线检查 X 线钡餐检查对肠结核的定性和定位诊断有重要价值，并可了解其功能障碍情况，病变涉及结

肠应作钡剂灌肠检查。溃疡型者可见肠壁溃疡和边缘不整。钡餐透视时，肠腔很难完全充盈，病变肠管有激惹表现，即排空迅速、充盈不佳，而在病变上下部分肠曲则充盈良好，称钡影跳跃征(Stierlin's sign)。溃疡穿破肠壁还可见局部脓肿或瘘管形成。增生型者则见肠壁增厚，黏膜呈结节状变形。若伴有溃疡亦可有激惹现象。小肠增生型结核好发于回肠末端，常有盲肠病变，主要表现为黏膜紊乱增生，呈数目众多的小息肉样改变，亦可见粗大息肉而与肿瘤相似。在结肠则有肠袋消失，甚至有结节充盈缺损。不论何种类型，晚期多见管腔狭窄或(和)肠管缩短。结核病变影响到结肠系膜时，常出现肠管移位。盲肠逐渐向上方移，回肠末端也因肠系膜粘连牵拉，随之上移，并向盲肠靠拢，回肠盲肠正常角度丧失，还可见升结肠缩短。

(五) CT检查　可见肠壁环形增厚，少数见盲肠内侧偏心性增厚，回盲瓣增厚。淋巴结肿大往往较明显，可伴有中央坏死，可见肠袢易位。CT对发现合并腹腔内的肠外结核，特别是淋巴结结核，显示病灶的来源及定性诊断方面优于肠道X线造影。

(六) 内镜检查　肠镜能对全结肠和回肠末端进行直接观察，如发现病变可行组织活检，对本病的确诊最有价值。内镜下可见结肠黏膜出现如下改变：①溃疡，典型的肠结核溃疡呈环形分布，溃疡可融合，但融合后仍呈环形，可出现环周性巨大溃疡。溃疡深浅不一，边缘不规则，呈潜行性，表面覆有白色或黄白苔。早期溃疡较小时多位于结肠皱襞的脊上并沿皱襞向环周方向扩展，溃疡周边黏膜皱襞紊乱等改变，但溃疡之间有正常黏膜存在，与克罗恩病极为相似。②假息肉和增生结节，由于结核性肉芽肿和纤维组织增生，导致局部肠壁增厚、僵硬，表面有糜烂、小溃疡和大小不等的假息肉或隆起结节，严重者形成较大团块，需与结肠癌鉴别。③狭窄，大部分由于环形溃疡，周围结节增生引起，也可因为愈合过程中，大量纤维组织增生，瘢痕形成，引起肠管变形，假憩室形成。④回盲瓣病变，在所有肠结核中，回盲瓣的累及率超过90%。一般为全周性或次周性溃疡，病变的回盲瓣僵硬，失去闭合功能呈鱼口状改变。回盲瓣的溃疡可向回肠末端及盲肠升结肠方向扩展，形成巨大融合性溃疡，溃疡间可见到增生性病变。

【诊断】

典型病例诊断一般无困难，诊断可依据以下各点：①青壮年患者，原有肠外结核，特别是开放性肺结核，或原发病灶好转而一般情况及结核病毒血症症状反而加重者；②有腹痛、腹泻、便秘等消化道症状，并伴有发热、盗汗等全身症状者；③腹部，尤其是右下腹部有压痛、肿块伴或不伴压痛，或出现原因不明肠梗阻者；④X线胃肠钡餐检查和肠道CT对肠结核的诊断有重要价值。经内镜黏膜活检有助于确诊。对疑为肠结核而无法确诊者可给予诊断性抗结核药物治疗2～3周，观察临床症状有无好转，以判明诊断。增生型肠结核与肠癌或其他增生性疾病不能鉴别时，应剖腹检查。

最终确诊应符合以下任何一条：①肠壁或肠系膜淋巴结找到干酪坏死性肉芽肿。②病理组织切片找到结核菌。③病变组织培养结核菌阳性。④从病变处取材做动物接种有结核改变。

【鉴别诊断】

(一) 克罗恩病(Crohn's disease, CD)　本病的临床表现及X线所见与肠结核酷似，两者的鉴别是临床上相当棘手的问题，下列几点有助于鉴别：①病史：有肺结核或其他肠外结核病史者有助于肠结核的诊断。②临床表现：有肠瘘，腹腔脓肿、肛门直肠周围病变、活动性便血、肠穿孔等并发症或病变切除后复发者应考虑CD。③实验室检查：血中ADA活性增高、结核抗体阳性及活检组织中结核杆菌DNA阳性有助于肠结核诊断。④内镜：CD病变呈节段性，溃疡呈纵行性、裂隙样；肠结核的溃疡多为环形，深浅不一，边缘不规则且充血明显呈鼠咬状。⑤病理：肠结核的肠壁和肠系膜淋巴结有大量致密的融合的干酪样肉芽肿，抗酸染色阳性；而CD为非干酪样肉芽肿，溃疡呈裂隙状。鉴别困难者可先行抗结核治疗，有手术适应证者可行手术探查，病变肠段和肠系膜淋巴结活检。

(二) 升结肠癌　发病年龄在40岁以上，无肠外结核证据。病程呈进行性发展，一般无结核毒血症症状。腹块呈结节感，质较硬，压痛不明显。X线主要是充盈缺损，涉及范围较局限，不累及回肠。纤维结肠镜检查可窥见肿瘤，活组织检查可明确诊断。

(三) 阿米巴或血吸虫病性肉芽肿　既往有相应的感染史，通过直肠或乙状结肠镜检查或从粪便中检出阿米巴或血吸虫虫卵多可证实诊断，相应的特效治疗有效。

(四) 溃疡性结肠炎合并逆行性回肠炎　两者鉴别一般无困难，本病以脓血便为主，这在肠结核极少见，溃疡性结肠炎如累及回肠者，其病变必累及整个结肠，并且以乙状结肠、直肠最为严重，乙状结肠镜或直肠镜检查可以鉴别。

(五) 其他　应与慢性阑尾炎、回盲部恶性淋巴瘤、肠套叠等相鉴别。食管结核需与食管癌鉴别。

【并发症】

肠结核主要有两种并发症：

(一) 肠梗阻　是本病最常见的并发症，主要发生在增生型肠结核，往往系肠壁环状狭窄或腹膜粘连、肠系膜挛缩、肠袢扭曲变形引起，梗阻呈慢性进行性，以不完全性肠梗阻多见，轻重不一，少数可发展为完全性肠梗阻。

(二) 肠穿孔　主要为亚急性慢性穿孔，可在腹腔内形成脓肿，破溃后形成肠瘘。急性穿孔较少见，常发生在梗阻近端极度扩张的肠曲，严重者可因肠穿孔并发腹膜炎或感染性休克而致死。

【治疗】

本病的治疗主要是消除症状，改善全身情况，促使病灶愈合，防止并发症。如合并有肠外活动性结核更应彻底治疗。

（一）休息与营养　有结核毒性症状者，必须卧床休息。消瘦、营养不良和因胃肠道症状而妨碍进食者，应给予肠外营养疗法。

（二）抗结核药物　抗结核药物的剂量、用法和不良反应，可详见本节"肺结核病"部分。疗程6～12个月。

（三）对症治疗　对并发不完全肠梗阻者须进行胃肠减压和静脉补液。如有失水、电解质与酸碱平衡紊乱者，应予纠正。

（四）手术治疗　适用于完全性肠梗阻或部分性肠梗阻经内科治疗无效、急性肠穿孔、肠道大出血不止等病例。对增生型肠结核也可考虑部分肠切除术。

三、肝　结　核

肝结核（tuberculosis of the liver）系指肝脏的结核感染，临床上少见，由于本病缺乏特征性临床表现常易漏诊或误诊。据统计在以发热为表现的消化系统疾病中，本病占4.2%～5.1%，在活动性结核尸检中占2.7%，粟粒性结核中占76%～100%。

【病因与发病机制】

结核杆菌多通过血行播散，经肝动脉或门静脉进入肝脏，也可经淋巴管、胆管或邻近病灶直接感染。由于肝脏具有丰富的单核-吞噬细胞系统及强大的再生修复能力，胆汁又可抑制结核杆菌的生长，因此，结核杆菌即使侵入肝脏也不一定发病，只有当机体免疫力减低时才可发生肝结核。

11

肝结核可分为三型：①粟粒型（小结型）：是全身性结核血行播散的一部分，极个别的仅在肝内有粟粒结核病变，粟粒结节0.6～2.0mm，其在肝脏表面呈灰白或黄色，镜检可见类上皮细胞、朗格汉斯细胞和淋巴细胞围绕干酪样坏死灶构成。②结核瘤型（巨结节型）：系由较小粟粒结节融合而成孤立性或增殖性结核结节，若中央干酪样坏死、液化、可形成脓肿。脓肿呈蜂窝样或为单发性巨大脓肿，脓液稀薄或呈血性，类似巧克力色，但其中有白色干酪样坏死物。脓肿可向胸、腹腔穿破或侵蚀肝内胆管。③肝内胆管型（结核性胆管炎）：可能由于干酪样结核病灶或结核脓肿溃破入胆道所致，病变局限于肝内胆管及其周围的肝实质，肝外胆管受累者较少，病变呈局限性，或沿胆管延伸，以致胆管扩张，管壁增厚并形成结核性小空洞。该型极少见。

【临床表现】

本病的临床表现视结核病变的性质、侵及范围和程度以及有无并发症等而异。大多起病缓慢，以青壮年居多，女性略多于男性，多数有肝外结核，但不一定能被发现，也可能当发现肝结核时，原发结核灶已吸收或纤维化、钙化。肝结核的全身症状有：①发热占88%，低热或弛张型高热，少有寒战；②乏力与食欲减退占75%；③盗汗与消瘦占42%。肝结核的局部表现有：①肝肿大占88%，大多数在肋缘下2～6cm，可在10cm以上，边缘钝，中等硬度，有轻或中等压痛；②脾大占45%，大多数在肋缘下2～3cm，半数有触痛；③黄疸占10%，与肝实质损害、肝脏急剧肿大及肉芽肿或肝内胆管阻塞有关。

【辅助检查】

贫血占80%，多为轻度或中度。血沉多增速。白细胞计数大多降低或正常。PPD试验可阳性。半数有肝功能损害，表现为胆红素增加、白蛋白降低和球蛋白升高，碱性磷酸酶和谷氨酰转肽酶增高。CT示肝内钙化灶者占40%～50%，对诊断有一定帮助。有结核瘤或脓肿者，超声、CT或MRI可发现占位病变。CT表现为肿物边界清、有包膜，包膜外有炎性低密度晕圈，肿物中央有分隔，分隔处密度低，病灶内有钙化点；MRI表现为T_1加权低信号；T_2加权等信号（或高信号）。穿刺抽出物涂片可找到抗酸杆菌，结核杆菌培养可为阳性。

【诊断与鉴别诊断】

肝结核的临床表现缺乏特异性，且常被肝外结核的症状所掩盖，临床诊断十分困难，多数病例通过肝穿刺活组织检查，诊断性腹腔镜或剖腹探查，甚至尸体解剖才能作出诊断。临床上凡遇有原因不明的长期发热，伴进行性肝大，持续性肝区疼痛及压痛者要警惕肝结核的可能性；如同时伴有贫血，球蛋白增加，碱性磷酸酶和谷氨酰转肽酶增高及血沉增速且肝内有钙化灶者，应及时进行肝穿刺活组织检查，必要时应更换多个部位穿刺。如系肝脓肿抽出液为稀薄类巧克力色液体，内有白色坏死物者，应涂片进行抗酸染色，查找抗酸杆菌，同时送结核杆菌培养。个别病例，高度疑似肝结核但未能得到病理学或细菌学证实者，可行诊断性治疗，即进行抗结核化疗4～8周，如临床情况明显改善，有利于肝结核的诊断。

本病常被误诊为肝炎、伤寒、疟疾、布鲁菌病、肝包囊虫病、阿米巴肝脓肿及肝脏良、恶性肿瘤，应予以鉴别。

【治疗】

与血行播散性结核相同，包括支持疗法、抗结核药物的应用等可参见本节"肺结核病"部分。对结核性肝脓肿，除积极抗结核治疗外，可反复肝穿刺抽脓，脓肿局部以0.5%链霉素冲洗后注入异烟肼50～100mg，若有效可避免手术。

有以下情况者宜采取手术治疗：①较大的孤立性结核瘤，内科保守治疗效果不佳者；②病灶压迫肝门部引起梗阻

性黄疸者；③肝内占位不能排除恶性肿瘤者。术式可采用病灶局部切除，肝叶、肝段切除或脓肿引流等。术后均应继续正规抗结核治疗。

【预后】

如能及早做出诊断，给予充分抗结核治疗，一般预后较好，结核性肝脓肿向胸腔穿破者预后差。

肾结核

张文宏　徐肇玥

肾结核（renal tuberculosis）是全身结核病的一部分，约占肺外结核的15%，系结核杆菌由肺部等原发病灶经血行播散至肾脏所引起，多在原发性结核感染后5～20年才发病。多见于成年人，儿童少见。尿频、尿急、尿痛以及血尿为常见症状。城市中的晚期肾结核病例已非常少见。如能及时发现与治疗，绝大多数患者能治愈。

【发病机制与病理】

肾结核的原发病灶主要为肺部的初染结核灶，其次为骨、关节、附睾、女性附件、淋巴结、肠道等结核灶。结核杆菌由血行播散至两侧肾皮质，肾皮质病变初呈炎症反应，继而形成微结核病灶，该处氧张力高，和肺尖部的病灶类似，有利于结核杆菌的生存和生长。病菌可长期处于静止状态，在全身或局部免疫力削弱的情况下，病变可向肾乳头扩展，发展为肾髓质结核。肾乳头发生溃疡、坏死，病变蔓延至肾盏，肾盏可发生干酪样坏死、溃疡性空洞形成等损害，最终溃破入肾盂，结核杆菌可从尿中排出。病理损害可进一步向下蔓延累及输尿管、膀胱等。染菌的脓尿自尿路排出时，可刺激膀胱，引起膀胱黏膜和黏膜下层炎症、结核结节、干酪样坏死、溃疡，临床上出现膀胱刺激症状。在病变过程中，破坏与修复常同时进行，故在尿路各部位可出现瘢痕收缩所致的梗阻，使梗阻以上部位病变加重。肾盏颈部病变可致引流不畅的闭合性脓腔；肾盂、输尿管交接处的梗阻性病变可致肾盂积脓；输尿管呈现交替的扩张与狭窄（"串珠样改变"）；临床上偶有输尿管完全闭合，含有结核杆菌的尿不能进入膀胱，膀胱刺激症状反见缓解，尿中无明显改变，即出现所谓"肾自截"情形；输尿管、膀胱交接处病变可蔓延至整个膀胱，病变深入肌层，最后导致纤维化，膀胱发生挛缩，容积变小。晚期肾结核因膀胱挛缩引起对侧输尿管口或下段狭窄而致对侧肾盂积水（约16%），也有因单纯输尿管口狭窄而引起对侧肾盂积水但无膀胱挛缩者。

两侧肾皮质虽均可感染结核杆菌，但临床上90%的病例病理损害往往只限于一侧。双侧肾结核临床上较少见，可能由一侧肾结核经膀胱而逆行感染对侧肾脏，亦可由原存在于对侧肾的结核灶恶化所致。

男性肾结核患者，结核杆菌可由后尿道进入生殖器官（精囊、输精管、附睾和前列腺），50%～70%并发生殖系结核。女性患者可伴发输卵管结核或盆腔结核。

【临床表现】

本病多见于青壮年，男性稍多于女性。临床表现取决于病变范围，局限于肾实质时可无临床症状，因此早期多无明显症状。最早出现的症状往往是尿频，系干酪样病灶向肾盂穿破后，含有脓液和结核杆菌的尿对膀胱刺激所致。当病变累及膀胱、出现膀胱结核性溃疡时，则尿频更为严重，并可出现尿急、尿痛等症状。膀胱发生挛缩时，尿频严重而每次尿量极少（<50ml），甚至尿失禁；若有尿道狭窄，则有排尿困难，排尿时间延长。肾绞痛不多见，发生率<10%。

血尿亦常见，约60%患者可有无痛性血尿，在部分患者可作为首发症状，肉眼血尿占70%～80%。血尿可来自肾脏或膀胱，前者血尿为均匀性、整个尿程均见血尿（全程血尿），后者见于排尿终了、膀胱收缩时（终末血尿）。血尿引起血块堵塞时，可出现肾绞痛等症状。

发生肾盂积水、脓肾或肾周组织结核病变时可出现腰痛、腰部酸胀等局部症状。并可有发热、盗汗、全身不适、消瘦等全身中毒症状（仅10%～15%）。

晚期双肾结核或一侧肾结核并发对侧严重积水时则出现贫血、水肿、食欲缺乏、恶心呕吐等慢性肾功能不全症状。

除晚期病例外，肾结核患者多数全身情况不受影响，体格检查亦无异常发现，仅部分患者可有肾区叩痛。肾结核出现临床症状时，多数已无活动性肺结核，约半数患者存在陈旧性肺结核灶。部分可有淋巴结结核或骨结核、附睾结核，在男性患者精囊和前列腺结核也较常见。

【辅助检查】

（一）尿常规和24小时尿沉渣找抗酸杆菌　尿常规呈酸性尿是肾结核尿的特点。早期尿常规的唯一异常可为无菌性脓尿和镜下血尿，分别可达46%～89%和12%～77%。蛋白尿（±～+）见于13%～80%。在治疗前多次检查尿沉渣抗酸杆菌的阳性率可达70%。

（二）尿培养　取晨尿培养。结核杆菌间歇性向尿中排出，治疗前至少留3次晨尿作检查，结核菌培养阳性率可达80%～90%。传统结核培养需时4～6周，采用BACTEC MGIT960快速培养可缩短诊断时间至1～2周。

（三）结核菌素试验　结核杆菌纯蛋白衍生物（PPD）试验的阳性率在88%～100%间。但PPD与卡介苗（BCG）存在交叉反应，我国是普遍接种卡介苗的国家，因此PPD皮试最大的问题是存在假阳性反应，只能作为诊断参考，而不能凭借其来诊断结核感染。

（四）特异性结核抗原多肽刺激后的全血或细胞IFN-γ测定　系检测结核分枝杆菌特异性抗原多肽刺激全血或单个核细胞后产生的IFN-γ水平来诊断现症结核感染，目

前最主要的两种方法为 QuantiFERON-TB 试验和 T-SPOT. TB 试验，敏感性与特异性均较高，对于包括肾结核在内的肺外结核有诊断价值，但只能诊断有无结核感染（包括潜伏结核感染与活动性结核感染），尚不能作为确诊依据。

（五）影像学检查　包括 X 线平片、静脉肾盂造影或肾盂逆行造影以及 CT 与放射性核素扫描等检查，可确定病变部位与程度。X 线平片对肾结核诊断价值较小。胸片有时可见陈旧性肺结核。腹部平片可见肾实质钙化，呈斑点状或不规则形，晚期可见整个肾脏钙化。全肾广泛钙化时可诊断为肾结核，局限的钙化灶应与结石和肿瘤钙化相鉴别。静脉肾盂造影在病变早期可完全正常，随着病变进展，在肾实质有明显破坏时才出现改变。肾盏改变（边缘不整、扩大、变形，甚至消失）是重要的诊断依据；至病变严重时可出现输尿管狭窄，呈"腊肠样"或"串珠样"改变；晚期可见多个肾盏不显影或呈大空洞。静脉肾盂造影显示空洞形成和尿路狭窄为诊断本病的有力依据。静脉肾盂造影显影不佳或有可疑病变时，进行逆行肾盂造影将有助于诊断。双肾结核、唯一肾的结核以及肾结核对侧肾积水时，都会因肾功能低下，在静脉肾盂造影时往往发现肾显影不清或完全不显影，此时不易区别单侧肾结核并发对侧肾积水和双肾结核。作大剂量静脉滴注造影或用超声波定位后作肾穿刺造影则有助于诊断。单纯积水表现为边缘光滑的扩张肾盂及迂回扩张的输尿管，若肾盂边缘不整齐且输尿管呈僵直状，或穿刺所得尿液内有较多白细胞或找到结核杆菌，应考虑双肾结核。CT 检查对本病诊断有重要意义，可提供病肾结构和功能的资料，并有助于与肾肿瘤、肾上腺瘤的鉴别诊断。可发现肾盏肾盂结构改变、空洞或者钙化，如图 11-10-3 所示。放射性核素扫描亦可提供肾实质结构和功能的情况，对估计治疗反应和肾功能改变很有帮助。

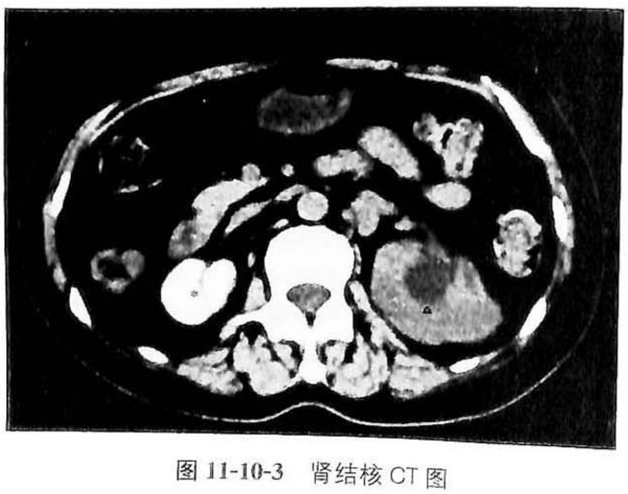


图 11-10-3　肾结核 CT 图

该病例系尿培养确诊为结核分枝杆菌感染的肾结核患者，CT 显示右肾萎缩伴右肾、右输尿管钙化。左肾代偿性肥大，左肾囊肿，左肾及左输尿管轻度扩张

：右肾萎缩钙　△：左肾代偿性肥大，输尿管轻度扩张

（六）膀胱镜检查　病变累及膀胱时，膀胱镜检查常在患侧输尿管口附近见膀胱黏膜小溃疡、结节等病变。

【诊断与鉴别诊断】

早期诊断肾结核并给予合理治疗都能治愈，但 70%的病例在出现第一个症状一年后，才作出正确诊断。为做到早诊早治，凡遇下列情况时应考虑肾结核的可能：①无菌性脓尿和（或）血尿；②不明原因的膀胱刺激症状；③有尿路感染症状，而一般细菌培养多次阴性；④尿路感染经抗菌治疗后，尿菌阴转，但仍有膀胱刺激征或尿沉渣异常。肾实质结核，可无明显临床症状，只有累及膀胱时才出现膀胱刺激征，因此肾结核的早期诊断，不能单纯依靠临床症状，应重视实验室检查。肾结核早期，尿常规已有异常发现，如脓尿和（或）血尿，此时应反复作结核杆菌检查和影像学以及膀胱镜检查。24 小时沉渣找抗酸杆菌和结核菌素试验亦有助诊断。

在双肾结核、唯一肾的结核以及肾结核对侧肾积水时，在静脉肾盂造影时不易区别单侧肾结核并发对侧肾积水和双肾结核，但在治疗上却有原则性的区别，因此应进一步予以鉴别。大剂量静脉肾盂造影以及肾穿刺造影亦有助于明确诊断。

本病应与肾盂肾炎、肾结石、肾肿瘤、肾囊肿等鉴别。

【治疗】

自开展抗结核化疗以来，肾结核的预后已大为改观，病死率低于 1%～2%。肾结核的药物治疗要选用敏感药物，并采取联合用药和彻底治疗的原则。除化疗外，许多病例需要手术治疗，方法包括病灶清除、部分和全肾切除。输尿管狭窄和膀胱挛缩等并发症亦需要手术。

（一）抗结核药物治疗　诊断一经确定，应及早给予抗结核药物治疗。具体用药详见本节"肺结核病"部分。现代短程抗结核治疗对各种形式的结核均有效。一般采用 2～3 个月的强化治疗期，可采用如异烟肼、利福平、吡嗪酰胺以及乙胺丁醇标准联合强化治疗 2～3 个月，再以异烟肼与利福平联合乙胺丁醇治疗 6～9 个月。如为耐多药结核菌感染，则不选用已耐药的异烟肼和利福平等药，强化期至少选用 5 种药物联合，巩固期也至少有 3 种药物联合治疗，疗程多在 18 个月以上。具体方案可参考本节"肺结核病"中的"耐多药结核病的治疗"部分。

在肾功能不全患者中用药要予以额外关注。利福平、异烟肼、吡嗪酰胺与乙硫异烟胺以及丙硫异烟胺从胆道排泄，因而可以常规剂量给予。相比之下，应用链霉素和其他氨基糖苷类以及乙胺丁醇完全从肾脏排泄，则必须谨慎。链霉素和其他氨基糖苷类最好避免使用，而乙胺丁醇则根据患者的 GFR（内生肌酐清除率）调整剂量，若 GFR 介于 50～100ml/min，剂量宜用 25mg 每周 3 次，若

GFR 介于 30～50ml/min，则采用 25mg 每周 2 次的剂量。治疗期间，应每月复查尿结核杆菌培养，3～6 个月作静脉肾盂造影一次。化疗结束后，至少随访 1 年，期间应定期作尿常规、尿结核杆菌培养（3 次）以及静脉肾盂造影；如有复发，再按药敏结果予以联合治疗。轻者 5 年不复发可认为已治愈，倘若已有明显的膀胱结核，或合并肺结核、骨关节结核，随诊时间则需长达 10～20 年，甚至更长时间的观察。药物治疗可使肾结核病灶纤维化加重，部分病例可因纤维化而加重梗阻，从而加速肾的损害，应注意随诊。

（二）手术治疗　肾外结核呈活动性或双肾病变严重，纵使有手术指征，亦应暂缓手术，待化疗至病情稳定或一侧肾脏显著好转后再行手术。手术前须进行化疗，一般用异烟肼与利福平联合乙胺丁醇治疗，每日 1 次（强化疗法）1～2 个月，术后继续以上述方案治疗 2 个月，然后用异烟肼、利福平以及吡嗪酰胺联合乙胺丁醇治疗，每周 3 次（间歇化疗法），化疗至切除术后 4 个月、重建术后 7 个月。

手术方法与指征：①肾脏病变切除术：全肾切除术适用于一侧肾病变严重，而对侧肾功能无明显损害者；或一侧肾病变严重，并发膀胱挛缩及对侧肾盂积水，若肾功能正常，仍可先行肾切除；对于肾结核对侧肾积水患者先行切除结核肾后，应待膀胱结核愈合后再处理对侧肾积水；若有肾功能不全或继发感染，甚至发生急性无尿时，可先行尿引流手术使肾功能有所恢复，一般情况好转后再行肾切除术。②肾部分切除术：对局限于肾脏一部分且与肾盂相沟通的病变或病灶在双肾盂之一时可行肾部分切除术，但手术复杂且易发生并发症，而且药物治疗大多能治愈，故已很少应用。③肾病灶清除术：适用于肾结核的闭合性脓腔，手术或穿刺排脓后由导管注入 INH（5%）、RFP（1%）或 SM（<1g），每日 1 次，共 2 周，能最大限度地保留功能性肾组织。④纠正上尿路（肾盏或输尿管）梗阻：如经化疗梗阻持续，可行肾盂成形术或输尿管再植等。⑤挛缩膀胱的手术处理：对严重膀胱结核、愈合过程中缩小而引起明显尿频和夜尿者，可行回肠、盲肠或结肠膀胱成形术。⑥双侧肾结核、剩余肾组织已不能维持生命，并出现肾功能不全时，可作定期透析或作肾移植。

结核性脑膜炎

卢洪洲　潘孝彰

结核性脑膜炎（tuberculous meningitis，结脑）是由结核杆菌引起的脑膜非化脓性炎症，结核性脑膜炎可继发于粟粒性结核及其他器官的结核病灶。结核性脑膜炎在我国常见，病死率高、致残率高，发病特点为儿童高于成年人，农村高于城市，北方高于南方，我国结核性脑膜炎中约半数患者有结核病接触史。

【发病机制与病理】

中枢神经系统的结核感染也是由于吸入含有结核菌的微粒所致，在感染的最初 2～4 周，人体并不产生免疫反应，这时几乎每个患者都存在血行播散，结核杆菌可以不同程度地播散到全身各个器官，肺脏、肝脏、脾脏和骨髓，脑和脑脊膜的细菌存留则较少。偶可发生睾丸附睾炎。

感染 2～4 周后，机体开始出现细胞介导的免疫反应。细胞抗原刺激 T 淋巴细胞产生淋巴因子，后者激活单核吞噬细胞，部分吞噬细胞可被病原体及其产生的毒性产物杀死，而部分吞噬细胞则仍具活力，由吞噬细胞、淋巴细胞和其他细胞包绕干酪样坏死物质，形成结核结节。

感染后的炎症反应程度取决于宿主的免疫能力和其他一些尚未阐明的遗传因素，最佳结果为小干酪样中心被周围的吞噬细胞完全吞噬，不残留任何感染灶；若宿主免疫反应不够强，则易形成大的干酪样中心并不断扩大，外有纤维包囊。但其内藏匿具有活力的结核杆菌，如果机体免疫力下降，干酪样中心中的病原会继续增殖，导致结核结节破裂，释放出的结核杆菌和有毒性的抗原产物可以进入周围组织。

当这些过程发生在脑或脑脊膜时，释放出很少的病原体就可致病，则产生结核性脑膜炎。极少数情况下，感染源为邻近脊柱的非神经系统感染灶或内耳、乳突的结核感染。颅内结核结节常形成于感染初的血行播散期。

结核性脑膜炎的病理变化有三种。

（一）脑膜脑炎　结核性脑膜炎的病理变化实际上是脑膜脑炎，因为它不仅影响脑膜，而且累及脑实质和脑血管。其最初的病理变化是在蛛网膜下腔产生黏稠的结核性渗出物，以脑底部为多，渗出物可围绕脚间窝，包裹视神经交叉且扩散到脑桥和小脑，并经常伸入侧裂，但很少包绕大脑半球。在侧脑室中，类似的分泌物经常覆盖脉络丛。渗出物为凝胶状且常呈结节样，显微镜下可见多核细胞、红细胞、吞噬细胞和纤维组织。继而以淋巴细胞取代多核细胞，病程后期出现成纤维细胞。渗出物可为典型的结核结节或大片的干酪样坏死，渗出物中分枝杆菌数量不一。

（二）结核性血管内膜炎　结核渗出物可以影响流经的血管，小动脉和中动脉最易受累，毛细血管和静脉也可受累。血管外膜的变化与附近结核渗出物的变化相同：含类上皮细胞、结核结节及干酪样坏死，有时可见成簇结核杆菌。血管内层也有类似改变，可发生纤维蛋白样透明变性，反应性内皮下细胞增生可以堵塞管腔。因此，缺血性脑梗死是常见并发症，流经颅底的大脑中动脉和外纹动脉最易累及。

（三）脑积水　由于脑脊液循环不畅引起脑积水是结核性脑膜炎的另一病理特征，也是慢性感染的常见并发症之一，这在儿童比成人常见。阻塞性脑积水可因渗出物阻塞导水管或孟氏孔所致，也可因脑实质水肿阻塞脑

脊液的流出通道引起。碘核素标记的脑池造影显示脑脊液有再吸收，为大多数脑积水的原因，即通常所称的交通性脑积水。

炎症渗出、血管内膜炎和脑积水都会影响到脑实质。渗出物附近的组织反应包括脑组织的软化、星形细胞、小神经胶质细胞的炎症反应，而附近形成血栓后易引起邻近的脑组织片状出血和梗死。若不及时治疗，慢性脑积水可以引起脑白质和灰质的萎缩。

【临床表现】

（一）一般症状　起病缓急不一，以缓慢者居多。发热者可占97%，低热或中度发热，或为高热，常伴畏寒、全身酸痛、乏力、畏光、精神委靡、食欲减退等。小儿结核性脑膜炎的临床发现多较隐匿，缺少特征性。

（二）神经系统症状、体征

1. 颅内压增高征象　90%左右患者有头痛、喷射性呕吐、视乳头水肿，严重者出现脑疝、枕骨大孔疝，可迅速导致呼吸停止。

2. 意识障碍　可多达70%。

3. 脑膜刺激征　80%左右病例早期即出现。粟粒性肺结核患者可无脑膜刺激征，婴幼儿和老年人的脑膜刺激征可不典型。

4. 脑神经损害　可占40%左右，面神经常被累及，次为展神经、动眼神经。视神经，可为单侧，也可为双侧，有时可以是结核性脑膜炎的首发征象。

5. 脑实质损害征象　表现多变，偏瘫常见，系因大脑前部循环区缺血性脑梗死所致、多位于内纹动脉和丘脑穿动脉病变引起。少见的有去大脑强直、手足震颤与徐动、舞蹈样运动等不同表现，取决于病变损害部位。

6. 自主神经受损征象　表现为皮质-内脏联合损害如呼吸、循环、胃肠和体温调节紊乱等，亦可出现肥胖、尿崩症或抗利尿激素增高综合征。

7. 脊髓受损征象　可出现脊神经受刺激或脊髓压迫、椎管阻塞等症状与体征。

【辅助检查】

（一）脑脊液(CSF)检查　可出现以下变化：①压力增高，80%以上病例压力>20cmH_2O，外观清晰或呈毛玻璃样，放置数小时后可因纤维蛋白增多而出现纤维薄膜；②细胞数(100～500)×10^6/L，5%左右病例可在1000×10^6/L以上，60%～95%的病例以淋巴细胞占多数，但在疾病早期，4%～17%的患者可以中性粒细胞为主；③数个大系列报告中，蛋白含量在1510～2060mg/L间，高者可达10g/L乃至29g/L；④56%～88%患者的糖含量减至2.24mmol/L以下，但5%左右病例的糖含量可正常。氯化物大多低于正常。

以5ml脑脊液3000转/分钟离心30分钟，沉渣涂片作抗酸染色找结核杆菌，脑脊液作培养及动物接种等则可增加病原诊断的机会。在国外7个系列的报告中，有5个报告显示培养阳性率在25%～40%。

脑脊液中结核杆菌DNA、腺苷酸脱氨酶(ADA)及溴化物实验、抗结核抗体(单克隆抗体)及PPD试验可做参考。

（二）影像学检查　75%左右可发现影像学异常，但不具特异性。CT检查结核性脑膜炎可有如下表现：蛛网膜下腔渗出。表现为鞍上池、环池、侧裂池变窄、模糊，甚至消失；增强扫描可见软脑膜、蛛网膜增强征象，以脑底部脑池明显，头顶部脑沟、纵裂池次之；脑积水；脑白质水肿。表现为脑室旁密度较低；脑结核瘤。脑结核瘤呈结节状、小环状强化，周围有轻度水肿，位于大脑皮层或皮层下；结核性脑脓肿。平扫见单发圆形低密度区，增强后病灶环形强化，壁厚，周围水肿明显。

（三）ELISPOT　在诊断中已显示其优越性，但在严重免疫缺陷者其假阴性率高。

【诊断与鉴别诊断】

国际上公认的结核性脑膜炎的诊断标准是：A. 临床：发热和头痛>14天(必备条件)；呕吐、感觉改变或部分丧失(非必备条件)。B. 脑脊液：淋巴细胞数>20×10^6/L，淋巴细胞占优势>0.6，蛋白>1000mg/L，糖<血糖的60%，隐球菌和恶性细胞检查阴性。C. 放射学：头部CT检查符合以下两条或更多：①脑基底部或大脑外侧裂渗出；②脑积水；③脑梗死；④脑回增强。D. 神经系统以外的结核：有放射学或细菌学检查的依据，或组织病理学检查有干酪样坏死存在的活动性肺结核、胃肠道结核、泌尿生殖系结核、淋巴结核、骨关节结核或皮肤结核。

判断标准：

1. 确诊结核性脑膜炎　①具备临床标准A者；②CSF中分离到结核杆菌或组织学确诊。

2. 高度可能结核性脑膜炎　①具备临床表现A者；②具备B、C、D的3条标准。

3. 可能结核性脑膜炎　①具备临床表现A者；②具备B、C、D中的任何2条。

4. 或许结核性脑膜炎　①具备临床表现A者；②具备B、C、D中的任何1条。

结核性脑膜炎应与以下疾病进行鉴别，见表11-10-11。

【预后】

预后取决于人体的反应性、疾病的严重程度、结核菌的药物敏感性、治疗早晚和治疗是否彻底。婴儿和40岁以上患者的预后较差，3岁以下患儿的病死率高达18%～55%，有神志改变如谵妄、昏迷者的病死率达30%以上。治疗宜彻底，治疗1～1.5年者复发率为6.6%，不足1年者复发率高达25%。

表 11-10-11　中枢神经疾病的脑脊液改变

	脑膜刺激征	压力 (mmH$_2$O)	细胞数 (×10^6/L)	细胞类型	蛋白质 (g/L)	病原体	起病方式
正常	－	70～180（0.69～1.76kPa）	0～8	淋巴细胞	0.2～0.4	－	－
病毒性脑膜炎	＋＋	正常或轻度升高	10～200	淋巴细胞为主（早期以中性粒细胞为主）	正常或略增高	病毒分离阳性	急起
化脓性脑膜炎	＋＋＋＋	升高	1000以上	中性粒细胞为主	增加	涂片找到细菌，培养阳性	急起
结核性脑膜炎	＋＋＋	常升高	25～500	淋巴细胞为主（早期可以中性粒细胞为主）	增加（～0.5）	培养或动物接种阳性	大多缓慢或亚急性起病
真菌性脑膜炎	＋＋＋＋	升高，200～250	10～800，200以下多见	淋巴细胞为主	增加	墨汁涂片或培养新型隐球菌阳性	同上
乙型脑炎	＋＋	升高	50～500	单核细胞为主（病初以中性粒细胞为主）	正常或略增高	CSF 乙型脑炎抗体 IgM(＋)	急起
脑脓肿	±	常升高	10～200（脓肿溃破时可达1000以上）	淋巴细胞为主（早期以中性粒细胞为主）	增高	脓肿溃破时可找到细菌	可急起

艾滋病合并结核性脑膜炎患者，若已经针对艾滋病相关病毒(ARV)治疗仍然出现脑膜炎症状加剧则预后差、病死率高，脑膜炎易复发。

【治疗】

治疗原则：结核性脑膜炎的治疗应采用以抗结核化疗为主的综合治疗措施，早期诊断、联合用药、足量用药、规律用药、全程用药是治疗的关键。

治疗目标：结核性脑膜炎的治疗目标是提高治愈率、降低病死率、减少后遗症。临床症状消失，脑脊液正常，疗程结束后2年无复发者，可认为治愈，但仍应继续观察，直到停止治疗后5年。一般采用四药联合 HRZE 方案，药物在脑脊液中均可达有效浓度，强化期3～4个月，总疗程12～18个月，也可以根据脑脊液常规、生化结果恢复正常后继续抗结核治疗不少于6～8个月计算总疗程。

异烟肼、利福平、吡嗪酰胺，链霉素与乙胺丁醇等可供选用。异烟肼易透入脑脊液，是治疗的主要药物。当口服常规剂量的异烟肼时，脑脊液的峰浓度为3～5μg/ml，而敏感的结核杆菌在异烟肼浓度为0.025～0.05μg/ml时即可被抑制。儿童采用每日15～20mg/kg，症状好转后可改为每日10mg/kg。中国人的异烟肼代谢以快代谢型为多。为保持脑脊液中的有效抗菌浓度，应提高用药量，可采用600～900mg/d静滴，同时加用维生素 B_6。待症状改善后改为每日400～600mg口服，疗程至少1年。利福平可与异烟肼合用，儿童剂量每日200mg/kg，成人450mg/d，疗程至少1年以上，注意两药对肝胆的损害，密切随访肝功能变化。吡嗪酰胺对代谢活性高的细胞外菌及活性低的细胞内菌均有作用，且该药在脑脊液中的浓度高，近年已成为治疗结核性脑膜炎的主要药物，剂量为1.5～2g/d，分3次口服。于病程的最初4个月使用。乙胺丁醇于脑膜有炎症时，其脑脊液浓度可达血清浓度的15%～40%，成人剂量为750～1000mg/d，小儿为20～25mg/(kg·d)，顿服或分两次服用。应注意该药对视神经的毒副作用。链霉素难以透过血脑屏障，作为联合用药可考虑品种，总量为90g，初为1g/d，每日1次，以后改为隔日1次或每周2次，达到总量即停药。若因不良反应无法达到总量者，可提前停药。强化期治疗除四联外，也可采用三联，即异烟肼、利福平、吡嗪酰胺，或上述三联加链霉素或乙胺丁醇；重症或症状与脑脊液改善不显著者，或病情反有恶化者可考虑鞘内应用异烟肼，每日或隔日鞘内注射25mg(儿童)或50mg(成人)，加地塞米松2mg/次。

艾滋病合并结核性脑膜炎甚为多见，其治疗有一定特殊性，鉴于利福霉素是抗结核的基本药物之一，但它与抗HIV药物中的蛋白酶抑制剂(PIs)和非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTIs)共存有相互作用问题，利福平(RIF)是最强的肝 P_{450} 酶诱导剂，RIF与PIs与NNRTIs合用，会降低后两者的血药浓度，而利福布汀酶诱导作用远低于RIF，所以利福布汀可和PIs及地拉韦定以外的NNRTIs合用，但后者的剂量仍需调整。如依非韦伦的量应由原来的600mg/d增至800mg/d，与奈韦拉平合用后，虽然奈韦拉平仍有足够的血浓度，但由于两者合用后的疗效不肯定，且易造成肝脏损害，故不主张用此方案。此外，依非韦伦也会降低利福布汀的血浓度，因此后者的剂量应调整至0.45～0.6g/d。目前主张在有效抗结核治疗后4～8周再进行抗HIV治疗，

可减少免疫重建炎性综合征(IRIS)的发生,由于结核病发生 IRIS 的比例为 7%～36%,属于高发,在治疗中应充分注意,详见本篇第六章第二十四节"艾滋病"。

早期应用肾上腺皮质激素甚为必要。泼尼松每日 40mg(成人),待症状及脑脊液检查开始好转后,则逐渐减量直至停用。亦可采用地塞米松每日 5mg 静脉滴注。

经常规治疗效果不佳的少数病例可在全身治疗的基础上选用鞘内或侧脑室局部给药治疗(后者只能在侧脑室外引流的条件下使用),对提高晚期重症结核性脑膜炎的疗效和防止蛛网膜下腔形成粘连、梗阻和导致慢性脑积水有一定的效果。鞘内和侧脑室注射药物的剂量成人一般采用醋酸泼尼松 12.5～25mg/次,异烟肼 50～100mg/次,若考虑耐药也可以使用阿米卡星 50～100mg/次,每周 2～3 次,10 次为 1 个疗程,可进行 2～3 个疗程。

对症治疗主要是降低颅内压,控制癫痫发作。蛛网膜粘连所致脑积水,可行脑脊液分流术治疗:内窥镜第三脑室造口(引流)术,非交通性脑积水则行脑室腹腔内引流。视交叉蛛网膜炎或结核瘤可考虑外科治疗。

结核性脑膜炎患者在治疗过程中要强调随访,建议定期(最好每月)复查肝肾功能、电解质、血常规,每 3 个月复查头颅 MRI、脑脊液。

耐药结核的诊断与治疗均甚复杂,需要在专家指导下慎重选择治疗方案。

皮肤结核病

张超英

皮肤结核病指结核分枝杆菌引起的皮肤黏膜感染。

【流行病学】

结核是全球范围内的重要疾病和致死原因。据世界卫生组织报告,结核病发病率在全世界范围内迅速增长,世界人口的 1/3 受结核菌感染。尤其在发展中国家,30%～60%的成年人感染结核分枝杆菌。全球 2006 年新发病例 920 万。结核病已成为仅次于艾滋病的第二大致死性传染病。随着结核病呈现增加趋势,皮肤结核病的发病率也随之上升。

我国是结核病发病最高的国家之一,2000 年组织的第四次全国结核病流行病学调查显示,全国受结核菌感染人数约 5.5 亿,每年因结核病死亡的人数达到 13 万人。结核患者绝大多数在乡镇农村,西部地区疫情严重。

【病原】

病原菌为结核杆菌属分枝杆菌,是一种细胞内需氧性抗酸性细长稍弯的杆菌。根据其致病性可分为人型、牛型、鸟型、鼠型等,引起人皮肤结核病的结核杆菌大多为人型(70%～80%以上),少数为牛型(5%～25%)。

【病理】

皮肤结核病的病理改变与其他部位结核病的病理改变完全一样。早期病变为非特异性急性炎性反应,主要为中性粒细胞和淋巴细胞浸润。典型的组织病变为结核结节,只在损害较成熟时(病程 3～6 周时)才能见到。在大多数类型的皮损中含有细菌数量很少,但在结核性初疮和急性粟粒性皮肤结核中可见大量细菌。各型皮肤结核病的病理变化稍有不同。

(一) 结核性初疮　早期为急性炎症伴坏死和溃疡,可见大量结核杆菌,3～6 周后出现典型的结核样结节。

(二) 疣状皮肤结核　常无典型特征。呈明显角化过度、棘层肥厚、乳头瘤样上皮增生。早期可见结核样结构,以后为非特异性炎症浸润。干酪样坏死少见。

(三) 寻常狼疮　表现为典型的结核结节,近半数病例可见不明显的干酪样坏死。表皮继发性变平或肥厚。

(四) 瘰疬性皮肤结核　有结核样结节,中央有干酪样坏死。

(五) 腔口皮肤结核　溃疡呈非特异性炎性浸润。无典型结核结节,有不完全坏死。可见到很多结核杆菌。

(六) 急性粟粒性皮肤结核　为非特异性真皮和皮下组织弥漫性化脓炎症,大量多形核细胞浸润。可见干酪样结核结节、血管炎和脓肿。很容易找到结核杆菌。

(七) 硬红斑　主要为间隔性脂膜炎,伴脂肪坏死,以及脂肪组织内小动脉炎,有非干酪性结核样结节。

(八) 丘疹坏死性皮肤结核　皮损成熟时表皮有溃疡,组织细胞栅栏状排列在卵圆形或楔形的真皮坏死区周围。不见完整的结核结节。真皮毛细血管、小动脉和小静脉受累显著,血管病变有淋巴细胞浸润、纤维蛋白样坏死和血管内血栓形成。

(九) 瘰疬性苔藓样皮肤结核　毛囊及毛囊周围有结核样肉芽肿,但无干酪样坏死。

【发病机制】

皮肤结核的发生与多种因素有关,主要有以下三方面。

(一) 病原菌　不同的临床类型与病原菌的毒性、入侵途径和数量有关。皮肤结核病病灶处分离的结核杆菌大多毒性减弱。在大多数类型的皮损中含菌量很少,仅在结核性初疮和急性粟粒性皮肤结核中可见大量杆菌。

皮肤结核病的感染途径包括:①自我感染,绝大多数皮肤结核病系由此途径,包括:经血液循环传播(如丘疹坏死性皮肤结核和硬红斑)、经淋巴液传播(如瘰疬性皮肤结核)、由邻近的局部病灶直接传播到皮肤(如寻常狼疮)、自我接种(通过自然腔道将病菌带至腔口附近的皮肤,如腔口皮肤结核)。②外来感染,少数病例由于皮肤本身有轻微损伤,如抓破、擦破或裂隙,结核菌可直接由患者或经被病菌污染的物质侵入皮肤而产生原发性感染,如疣状皮肤结核。

这类患者此前多已感染结核杆菌，本次外来感染系再感染。

（二）机体　皮肤结核病的产生与机体一般的抵抗力低下、急性传染病、皮肤外伤和日照减少有关，还与机体的免疫和变态反应有关。

人体对结核杆菌感染的免疫以细胞免疫为主。结核杆菌抗原刺激T淋巴细胞，产生致敏淋巴细胞。致敏的T淋巴细胞与结核杆菌特异性抗原结合后释放一系列免疫效应因子，吸引巨噬细胞聚集在结核杆菌和致敏淋巴细胞的周围，激活巨噬细胞分泌溶菌酶和水解酶等，吞噬和杀灭结核杆菌。

当结核杆菌入侵量少，机体巨噬细胞可将其吞噬后演变为上皮样细胞，形成结核结节，使病变局限化，但若菌量多则可引起组织坏死或结核杆菌播散。

【临床表现】

因机体免疫力、结核杆菌的毒性和入侵途径的不同可产生各种不同的临床皮肤表现。对其临床分型至今尚无十分理想的统一意见。可根据本病的发病机制和机体的免疫状态，将皮肤结核病分为四种主要类型：①外源性接种（原发性接种结核、疣状皮肤结核）。②内源性皮肤接触传播或自体接种（瘰疬性皮肤结核、腔口皮肤结核）。③血源性播散到皮肤（寻常狼疮、急性粟粒性结核、结核性溃疡、树胶肿或脓肿、结核蜂窝织炎）。④结核疹（硬红斑、丘疹坏死性结核疹、瘰疬性苔藓）。结核疹是一组皮肤损害，与潜在的无症状的结核感染灶有关，由结核菌经血行播散至皮肤所致，皮损呈双侧对称分布。常见于对结核病有强免疫力的个体，结核菌素试验阳性。

较常见的皮肤结核病有：

（一）原发性接种结核　即原发性结核综合征、结核性初疮。发生于从未感染结核杆菌的人群。儿童好发。皮损局限，局部淋巴结常受累。主要见于面部和四肢，皮损多发生于受损皮肤。皮损于接种后2～4周出现，为一处无痛性、棕红色的丘疹，后发展成硬结或斑块，可破溃形成溃疡，此即结核性初疮。伴局部淋巴结肿大，受累淋巴结偶可破溃排脓。通常在一年左右，皮损自行愈合，随后淋巴结或持续肿大或钙化。

（二）疣状皮肤结核　发生于已致敏、对结核杆菌有强免疫力的个体。系直接接触病原菌所致，极大部分为成人。常见于暴露部位，以手背及手指背部最为多见，其次为足、臀、小腿等处。损害大多为单个，少数可为2～3个。初起为黄豆大小呈紫红色丘疹，质硬，有过度角化。丘疹逐渐扩大成斑块，表面呈疣状增生，粗糙不平，有较深的裂隙，加压时常有脓液从中流出，但几乎不溃破。疣状增生的外围呈暗紫色，再外围为平滑红晕区。病程极端慢性。可自愈，留下光滑柔软而表浅的瘢痕。结核菌素试验强阳性。

（三）瘰疬性皮肤结核　由结核病灶直接扩散而累及皮肤。常由淋巴结核、骨结核或关节结核蔓延而来。好发于颈部，其次为腋下、腹股沟及上胸等处。皮损初起为皮下结节，逐渐增大、增多，可为红色或皮色，其上皮皮温正常，无显著压痛。以后结节与皮肤粘连，软化，继而破溃形成溃疡及瘘管，有干酪样物质和稀薄脓液排出，溃疡愈合后形成特征性索状瘢痕。损害不断发生，有的已愈，有的初发，往往同时可见结节、脓肿、溃疡、瘘管及瘢痕等带状分布的多形性损害。病程缓慢，可多年不愈。结核菌素试验阳性。

（四）腔口皮肤结核　发生于鼻、口、肛门、尿道和阴道等腔口处皮肤黏膜结核。通常有活动性内脏结核，特别是喉、肺、肠道和泌尿生殖道结核，杆菌由自然腔道蔓延至皮肤黏膜。这表明患者对结核菌的抵抗力减弱。皮损为针头大黄色丘疹，很快溃破形成溃疡，边缘呈潜行性，周围绕以红晕，疼痛显著。没有自愈倾向。可伴有局部淋巴结肿大。病程慢性。本病患者内脏结核大多严重，故常伴发热及中毒症状，预后不佳。结核菌素试验通常存在。

（五）寻常狼疮　占所有皮肤结核病的50%～75%。多见于青壮年，可见于儿童。近半数患者有其他部位结核病的证据。好侵犯颈部、面部、臀部及四肢，亦可累及黏膜，皮损最常发生于远离最初感染病灶的部位。基本损害为由一群针头至黄豆大小、半透明的丘疹、结节融合成的斑块，质地柔软，呈棕黄色，用玻片按压时呈“苹果酱”样，称之为苹果酱现象。斑块向周围扩展，常覆盖有黏着性鳞屑，边缘非常明显。原先的皮损可趋向于缓慢吸收愈合，遗下菲薄、光滑的萎缩性瘢痕，在瘢痕边缘尚可有新的结节产生。结节常破溃形成溃疡，愈后留有萎缩性瘢痕。瘢痕收缩可导致畸形，如鼻软骨可因破坏而穿孔，或因瘢痕收缩使眼睑外翻、口唇外翻、鼻孔及口腔缩小。发生于小腿者，久病后可伴有象皮肿。

黏膜损害：可累及上呼吸道及口腔黏膜。基本损害为局限性、灰色、浸润性或颗粒状乳头瘤样结节、斑块，极易破溃形成溃疡。鼻腔狼疮患者常诉“长期感冒”，鼻中多痂，易出血，久之黏膜因浸润而肥厚，鼻腔受阻，导致呼吸困难，患者多用口呼吸。口腔黏膜病变最常见于牙龈，其次为硬软腭，再次为腭垂。

本病病程缓慢，单个损害可局限于一处，达几十年不愈，也可缓慢扩展，在其他部位出现新的皮损。大多数患者结核菌素试验阳性。

（六）急性粟粒性结核　少见，常见于婴幼儿、机体抵抗力下降者、艾滋病患者。由大量结核杆菌侵入血液后引起，皮损为急性粟粒性结核的一种表现。皮损泛发，为红斑、丘疹、脓疱、皮下结节和紫癜，可出现水疱或溃疡，在坏死性皮损有剧烈疼痛。全身中毒症状严重。结核菌素试验阴性。其预后取决于治疗。

（七）血液播散性结核脓肿、溃疡　结核杆菌由原发病灶经血液播散，在皮肤上产生坚实、无痛性红斑结节，然后结节软化、形成溃疡、窦道或瘘管。本病常见于营养不良、细胞免疫低下、疾病后的儿童。

（八）丘疹坏死性结核疹 多见于青年。皮损好发于四肢伸面，尤以关节伸侧为多，也可见于臀部、面部、耳朵和龟头。典型皮损为针头至绿豆大的坚实小结节，呈青红色或紫色，可变成脓疱或坏死、溃疡，但很快干涸结痂，愈后留下萎缩性瘢痕。单个损害约1～1.5个月后消退。损害常成群分批发出，冬季加重。一般无自觉症状。

（九）瘰疬性苔藓 常发生在有淋巴结、骨或关节结核的儿童和青少年。损害呈肤色、黄褐色的针头大小粟粒形丘疹，平顶，质坚实，上覆小脓疱或薄鳞屑。皮损呈多群，弥散分布于躯干，无任何症状。可持续多月无变化。本病可缓慢自愈，也可复发。

（十）硬红斑 多见于中年女性。常伴有周围循环不良，如肢端发绀等。皮损先后或成批出现，惯发于小腿屈面、中下部位。多个、对称分布。为樱桃大或更大的红色、紫罗兰色皮下结节，位置较深。有局部酸痛、烧灼等自觉症状，并可有压痛。结节可或不破溃，破溃后形成溃疡。结节数月后自行愈合，有略萎缩性瘢痕，伴色素沉着。病程呈慢性，且易复发。

【实验室检查】

（一）细菌学检查 是结核病诊断的“金标准”。但受标本中细菌的数量影响，且结核菌培养周期长，故不利于早期快速诊断。结核性初疮、急性粟粒性结核、腔口结核性溃疡可在直接涂片和组织切片中找到结核杆菌。瘰疬性皮肤结核、疣状皮肤结核和寻常狼疮可经细菌培养找到病原菌。丘疹坏死性皮肤结核、硬红斑则需依靠结核菌聚合酶链反应试验或动物接种来证实。

（二）病理学检查（包括抗酸染色）

（三）结核感染T细胞斑点（T-SPOT.TB）试验 是以结核菌特异性抗原为刺激源，应用酶联免疫斑点技术诊断结核感染的新方法。具有高度的敏感性和特异性，不受机体免疫力及卡介苗接种的影响。在欧洲及美国，已被批准应用于临床，国内也在扩大应用中。无法鉴别活动性结核和潜伏性结核感染，但在预测结核发病风险方面具有一定意义。其检测物已不仅局限于静脉血，支气管肺泡灌洗液、痰液、胸腹水、脑脊液等也可用于对肺内及肺外结核的诊断。

（四）结核菌素试验 是一种目前临床最常用于结核筛查的方法。常用有旧结核菌素（OT）或结核菌纯蛋白衍生物（PPD）。方法有皮内试验、划痕分级试验和斑贴试验三种。其中皮内结核菌素试验为标准方法，具有最大的一致性和可靠性。

皮内结核菌素试验（Mantoux试验）：我国常用5U（0.1μgPPD）做皮内试验。于前臂屈侧皮内注射结核菌素，48～72小时后观察硬结直径。结合硬结大小、年龄、危险因素等判断其临床意义。如果硬结直径0～4mm为阴性反应，表示机体没有感染结核或机体处于无反应状态。硬结直径5～10mm为微弱阳性反应，说明机体接触过传染性结核病患者，但非结核菌感染证据，或可能为其他分枝杆菌感染。硬结直径11～15mm强烈提示过去或现在对结核菌敏感。硬结直径＞15mm或出现坏死为强阳性，对所有人都应考虑对结核菌高度敏感。

与T-SPOT.TB试验相比，OT试验假阳性率高，且易受机体免疫状况影响。PPD试验含200多种蛋白的混合物，其中很多是非结核分枝杆菌及卡介苗的共同抗原，在普遍接种卡介苗的地区造成非常高的“假阳性”。两者皮试操作和结果解释均难免具主观性，从而降低了检查的准确性。

【诊断与鉴别诊断】

根据皮损特点、活组织病理检查和抗酸染色、结核菌培养、结核菌素试验、聚合酶链反应等实验室检查，诊断一般可予成立。当诊断有困难时，在疑似病例中予以抗结核治疗可以用来帮助诊断。不同类型的皮肤结核需与不同的疾病作鉴别诊断。

（一）原发性接种性结核 应与深部真菌或细菌引起的有下疳样损害的疾病鉴别诊断。

（二）疣状皮肤结核 应与下列各病鉴别：①寻常疣：损害较小，干燥，无炎症反应；②慢性增殖性脓皮病：化脓性炎症显著，过度角化少，结核菌素试验阴性；③孢子丝菌病：损害常排列成串，结节表面无疣状增生，培养可得病原菌，结核菌素和孢子丝菌试验等也有助于诊断；④着色芽生菌病：损害炎症较显，活组织检查或脓液涂片可找到病原菌。

（三）瘰疬性皮肤结核 应与放线菌病鉴别。后者瘘管中流出带有硫黄色颗粒的脓液，镜检可找到放线菌。

（四）腔口结核性溃疡 应与口腔溃疡或白塞病鉴别。本病伴有活动性内脏结核，可找到结核菌。

（五）寻常狼疮 应与盘状红斑狼疮鉴别。后者为鲜红色红斑，其上附以黏着性鳞屑，鳞屑剥离后可见毛囊口扩大，并有角质栓塞，无结节，玻片压诊试验阴性。

（六）丘疹坏死性结核疹 应与结节变应性皮肤血管炎鉴别。后者损害呈多形性，除丘疹外尚有水疱、脓疱等，有时可有紫癜。还应与急性痘疮样苔藓样糠疹、淋巴瘤样丘疹病等鉴别。后者有相应临床表现和实验室检查。

（七）瘰疬性苔藓 应与光泽苔藓鉴别。后者好发于前臂、阴茎、腹部等处，损害光泽更显著。

（八）硬红斑 应与结节性红斑鉴别。后者起病突然，皮损主要位于小腿伸面，为数目较多而小的浅在鲜红色结节，有明显疼痛和压痛，可伴发热和关节疼痛等全身症状。

【治疗】

（一）抗结核药物治疗 遵循早期、规律、全程、适量和联合的原则。皮肤结核的治疗药物与其他结核治疗药物一样，较常用的有：异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、链霉素、乙胺丁醇等。并且尽可能做结核菌培养和药物敏感试验，以利于

临床选择敏感抗结核药物治疗。对各种类型的皮肤结核均应使用抗结核药物联合治疗，采用包括至少三种敏感、高效和不良反应小的抗结核药物治疗。

全疗程包括强化治疗和巩固治疗两阶段。强化治疗的目的是快速杀灭繁殖期结核杆菌，使菌量急剧减少，以防止或减少耐药。药物有异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇和链霉素，常以三联、四联方案，疗程通常 8 周。巩固治疗是针对病灶内残留的少数代谢低下或半静止状态的结核菌，以巩固疗效、防止复发，大多选择二药联用，可选用异烟肼与利福平，或异烟肼与利福喷丁等。疗程至少 16 周。

通常情况下对皮肤结核不伴有内脏结核的患者，可按照我国结核病工作手册中推荐的初治痰液涂片阴性的肺结核患者治疗方案治疗，即强化治疗为异烟肼 0.3g/d，利福平 0.45g/d，吡嗪酰胺 1.5g/d，疗程 8 周。巩固治疗为异烟肼和利福平以相同剂量继续治疗 16 周。对皮肤结核伴有内脏结核的患者，按照初治痰液涂片阳性的肺结核治疗方案治疗，即强化治疗时在 3 个药物基础上再加上乙胺丁醇 0.75g/d（如不能服用乙胺丁醇者改用链霉素 0.75g/d），巩固治疗方案不变。对病情特别严重、伴有内脏结核的患者按照复治痰液涂片阳性的肺结核治疗方案，即在巩固治疗时予异烟肼和利福平治疗 24 周。如伴有 HIV 感染时，疗程可能需要更长。

（二）手术治疗　对寻常狼疮、疣状皮肤结核、瘰疬性皮肤结核等单个、范围比较小的皮损可考虑外科手术切除。手术时注意，必须在皮损外 0.5cm 正常皮肤处切口，且深度足够。同时予以抗结核药物治疗。

（三）外用药物治疗　以往局部外用抗结核药物，如异烟肼粉剂、5%异烟肼软膏、15%～20%对氨基水杨酸软膏、10%链霉素软膏等。但局部用药易诱导结核菌耐药，故通常应全身给药。

（四）局部封闭治疗　在皮损处予抗结核药物治疗，由于局部药物浓度高且直接，故可加快病灶吸收、愈合，使疗程缩短、治疗费用减少。予异烟肼 0.1～0.2g 加阿米卡星 0.2～0.4g，沿皮损四周对角线作皮内注射，每周 2 次。或异烟肼 0.1～0.2g 加阿米卡星 0.2g 交替皮损内注射，每周一次，疗程 3 周。也可予链霉素 0.2～0.4g 加普鲁卡因病灶局部注射，每 4～6 天注射一次。

（五）物理疗法　包括 X 线、紫外线、冷冻、电凝、激光疗法等，适用于早期皮肤结核患者。CO_2 激光能迅速准确地将结核结节气化或炭化，杀灭结核杆菌，具有创伤小、出血少、不易感染、不需缝合等优点。氦氖激光治疗硬红斑，疗效显著，未见明显不良反应。

（六）免疫调节剂　增强和调整患者的免疫功能，达到缩短病程、提高治愈率的目的。如卡介菌多糖核酸，总疗程 3 个月。

（七）中医中药　瘰疬性皮肤结核可内服内消瘰疬片，每日 2 次，每次 9g，或夏枯草膏，每日 2 次，每次 15g。

参考文献

1. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告. 中国防痨杂志，2012，34(8)：485-508.
2. 马玙，朱莉贞，潘毓萱. 结核病. 北京：人民卫生出版社，2006.
3. 唐神结，高文. 临床结核病学. 北京：人民卫生出版社，2011.
4. Treatment of tuberculosis：guidelines. 4th ed. WHO/HTM/TB/2009. 420.
5. Falzon D，Jaramillo E，Schünemann HJ，et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis：2011 update. Eur Respir J. 2011，38(3)：516-528.
6. Chang KC，Yew WW. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis：update 2012. Respirololgy，2013，18(1)：8-21.
7. 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. 中华内科杂志，2008，47(1)：73-79.
8. 单国栋，金恩芸，杨铭等. CA125 与腺苷脱氨酶在结核性腹膜炎患者中的临床意义. 中华内科杂志，2006，45(11)：938-939.
9. 赵志英，姚伟根. 肝结核 13 例临床分析. 中华消化杂志，2006，26(3)：205-206.
10. Shu CC，Wu VC，Yang FJ，et al. Predictors and prevalence of latent tuberculosis infection in patients receiving long-term hemodialysis and peritoneal dialysis. PLoS One，2012，7(8)：e42592.
11. 翁心华，潘孝彰，王岱明. 现代感染病学. 上海：上海医科大学出版社，1998.
12. Eastwood JB，Corbishley CM，Grange JM. Tuberculosis and the kidney. J Am Soc Nephrol，2001，12(6)：1307-1314.
13. Colbert G，Richey D，Schwartz JC. Widespread tuberculosis including renal involvement. Proc (Bayl Univ Med Cent)，2012，25(3)：236-239.
14. Feng Y，Diao N，Shao L，et al. Interferon-gamma release assay performance in pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. PLoS One，2012，7(3)：e32652.
15. Chen J，Zhang R，Wang J，et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis in HIV-infected patients：a systematic review and meta-analysis. PLoS One，2011，6(11)：e26827.
16. Garg RK，Paliwal V，Malhotra HS. Tuberculous optochiasmatic arachnoiditis：a devastating form of tuberculous meningitis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2011，9(9)：719-729.
17. Tandon V，Mahapatra AK. Management of post-tubercular hydrocephalus. Childs Nerv Syst. 2011，27(10)：1699-1707.
18. Bhagwan S，Naidoo K. Aetiology，clinical presentation，and outcome of meningitis in patients coinfected with human immunodeficiency virus and tuberculosis. AIDS Res Treat. 2011：180352.
19. Pasco PM. Diagnostic features of tuberculous meningitis：a cross-sectional study. BMC Res Notes. 2012，5(1)：49.
20. James WD，Berger TG，Elston DM. 安得鲁斯临床皮肤病学. 第 10 版. 徐世正主译. 北京：科学出版社，2008.

21. 赵辨. 中国临床皮肤病学. 南京：江苏科学技术出版社，2010.

22. 谢希，陈进伟，高洁生等. 结核感染T细胞斑点试验在结核诊断中的应用. 临床内科杂志，2010，27(6)：396.

23. 周则琼. 皮肤型结核治疗的研究进展. 临床肺科杂志，2011，16(1)：93.

第二十七节　非结核性分枝杆菌病

何礼贤

非结核分枝杆菌(*nontuberculous mycobacteria*，NTM)是指结核分枝杆菌和麻风分枝杆菌以外的所有分枝杆菌，现在也常被称为环境分枝杆菌，而旧名非典型分枝杆菌等不下10种。非结核分枝杆菌病则指人类感染NTM并引起相关组织或脏器的病变。NTM属于条件致病菌。健康人呼吸道可以有某些类型NTM寄殖，当口腔和呼吸道卫生状况改善后便可消失。艾滋病患者发病率较高。

【病原】

NTM广泛分布存在于自然界。虽然19世纪以来已陆续发现NTM，但直至20世纪50年代初才确定其致病性。目前发现NTM有154种13个亚种，仅20余种致病；近10余年来新发现20余种，有6种致病，代表性菌种为日内瓦分枝杆菌(*M. genavense*)，致HIV/AIDS患者发生播散型NTM病，并迅速致死。从鸟胞内分枝杆菌区分出来的新亚种隐秘分枝杆菌(*M. cetatum*)目前也引起关注。属于快速生长型的新种马赛分枝杆菌(*M. massiliense*)肺病最近国内已有报道。NTM的分类方法很多，从实用出发，目前仍倾向于以表型特征为主要依据的Runyon分类：

Ⅰ群　光产色分枝杆菌：主要有堪萨斯分枝杆菌(*M. kansasii*)、海分枝杆菌(*M. marinum*)、猿猴分枝杆菌(*M. simiae*)等。

Ⅱ群　暗产色分枝杆菌：有瘰疬分枝杆菌(*M. scrofulaceum*)、戈登分枝杆菌(*M. gordonae*)、蟾蜍分枝杆菌(*M. xenopi*)、苏加分枝杆菌(*M. szulgai*)等。

Ⅲ群　不产色分枝杆菌：包括鸟胞内复合体分枝杆菌群(*M. avium intracellulare complex*，MA-IC)、玛尔摩分枝杆菌(*M. malmoense*)、溃疡分枝杆菌(*M. ulcerans*)、土分枝杆菌(*M. terrae*)、嗜血分枝杆菌(*M. haemophilum*)、胃分枝杆菌(*M. gastri*)等。

Ⅳ群　快速生长分枝杆菌：有偶然分枝杆菌(*M. fortuitum*)、龟分枝杆菌(*M. chelonae*)、脓肿分枝杆菌(*M. abscessus*)、耻垢分枝杆菌(*M. smegmatis*)、母牛分枝杆菌(*M. vaccae*)等。

【流行病学】

(一)流行环节　NTM的感染源主要来自水、土壤和气溶胶，但不同种类的NTM其感染来源或途径不尽相同。如NTM肺病经吸入含菌气溶胶感染是最主要途径，儿童NTM淋巴结炎和AIDS患者日内瓦分枝杆菌病其感染很可能主要是经消化道摄入，而快速生长群分枝杆菌的皮肤软组织医院内感染绝大多数源于被污染水和医疗器械的接触传播。流行病学和分子生物学的研究表明，NTM病是直接感染环境中的致病性NTM所致，动物—人和人—人之间的传播极其少见。

(二)流行现状　由于世界各国地理、环境、气候、社会经济发展和医疗技术水平以及调查方法、标准等的不同，NTM的流行病学资料差异甚大，有些报告很难比较。总体趋势是NTM病在结核病疫情低的发达国家多于结核病疫情严重的发展中国家，海洋型国家多于内陆型国家，沿海或沿沼泽地区多于内陆地区。据研究，在美国东南部沿海和沼泽地区以及其他一些多变的环境中，水、土壤、和气溶胶的NTM分离高，人群感染率亦高，可能与气候温和、低pH、低氧溶解度、高锌溶解度(鸟胞内分枝杆菌生长代谢需要金属离子)以及高腐殖酸、高厌黄酸等因素有关。应用NTM抗原皮试作流行病学调查，美国NTM感染率约为2/10万。痰分枝杆菌培养阳性者中NTM的检出率美国报告为5%，加拿大为4.8%，比利时为0.6%～1.6%，印度为7.3%，日本为5.8%～6.0%。我国1979年第一次全国结核流行病抽样调查时从6省2市681份培养阳性标本中鉴定出NTM29株，分离率4.3%。1990年流行病学抽样调查NTM分离率4.9%，而应用皮试法调查表明我国NTM总感染率15.35%，其中浙江省最高(44.9%)，海南省次之(43.8%)，西藏自治区最低(1.9%)。浙江与西藏两地区比较，前者高出后者29倍，而两地14岁以下儿童结核感染率分别为15.3%和13%，相差无几，说明NTM流行差异主要与地域有关，和结核感染主要与人群有关存在明显不同。NTM病就其相对较低的患病率和相对稳定性而言，预计对人类的威胁不大可能达到结核病的程度。作为一种环境微生物，NTM引起的医院感染是另一个值得警惕和关注的重要问题，特别是快速生长群暴发流行自1970年中期至今，国外文献报道至少有27起，病例数600人以上，以手术或其他创口感染最多，但也有各种原因的败血症，所涉及的手术和操作主要有心脏手术(瓣膜置换术、冠状动脉旁路术等)、隆乳及面部美容术、眼耳鼻喉科操作、血液及腹膜透析、留置静脉导管、肌内和皮下注射、肌电图电极置入、针刺治疗等。国内近年来见诸报道的至少4起NTM医院感染暴发流行事件，受染人数超过300人，主要由于消毒灭菌不严或差错，手术器械或注射器污染所致。

【病理】

NTM病的病理改变与结核病相似。由于NTM致病力较弱，其病变在程度上相应较轻。但不同部位不同类型和不同宿主的NTM病病理变化可能存在一定差异。NTM肺病空洞很常见，多表现为多发性或多房性薄壁空洞，胸膜很少累及，病理改变常为非特异性炎症，但有大量NTM病原体存在。皮肤软组织NTM病若为脓肿分枝杆菌引起则表现为肉芽肿性病变和非特异性化脓性炎症。据深圳市某医院脓肿分枝杆菌切口医院感染114例手术切除标本的病理检查，其肉芽肿有三种形态：①化脓性结核样变，占70%；②不典型结核样肉芽肿，占28%；③典型结核样肉芽肿，占59.7%。播散性NTM病可在多处骨髓见到主要由中性粒细胞形成的病变，其中有较多抗酸杆菌，偶尔骨髓中有大量细菌繁殖，其他脏器则见萎缩性肉芽肿和少数抗酸杆菌。

【临床表现】

NTM主要侵犯肺部。不同菌种的好犯部位不尽相同，临床表现亦异。

（一）NTM肺病　主要菌种为鸟胞内复合杆菌、堪萨斯分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、蟾蜍分枝杆菌；次要菌种有猿猴分枝杆菌、苏加分枝杆菌、玛尔摩分枝杆菌、偶然分枝杆菌和龟分枝杆菌。以中老年男性多见。临床表现类似肺结核，咯血甚常见，患者常有慢性阻塞性肺病，支气管扩张症或其他慢性肺部疾病。胸片显示炎性病灶及单发和多发薄壁空洞，纤维硬结灶、球形病灶及胸膜渗出相对少见。病变多累及肺上叶尖段或前段。近年报道鸟胞内分枝杆菌肺病的特殊影像学表现，如缓慢进展的结节性病变（Lady Windermere综合征）、结节性支气管扩张（中、舌叶柱状支气管扩张、小叶中央性结节和树芽征）、肺磨玻璃阴影及其与非病变肺组织相间的马赛克图像（hot tub lung，缘于患者在热水盆浴发病，可译为“热水盆浴肺”），需要注意识别。

（二）NTM淋巴结炎　主要菌种有鸟胞内复合菌、瘰疬分枝杆菌；次要菌种为偶然分枝杆菌、龟分枝杆菌、脓肿分枝杆菌和堪萨斯分枝杆菌。以颈部淋巴结最常见，亦可累及耳部、腹股沟、腋下淋巴结。多为单侧无痛性淋巴结肿大，常有瘘管形成。

（三）NTM皮肤软组织病　主要菌种有海分枝杆菌、偶然分枝杆菌、龟分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、溃疡分枝杆菌；次要菌种包括鸟胞内复合菌、堪萨斯分枝杆菌、土地分枝杆菌、耻垢分枝杆菌和嗜血分枝杆菌。局部脓肿多由偶然分枝杆菌、龟分枝杆菌、脓肿分枝杆菌引起。海分枝杆菌可引起游泳池肉芽肿和类孢子丝菌病。溃疡分枝杆菌可引起Bairnsdale溃疡（在澳大利亚称Searl病，乌干达称Buruli溃疡）。堪萨斯、苏加、嗜血分枝杆菌可引起皮肤播散性和多中心结节病灶。NTM医院感染以皮肤软组织结节和脓肿最常见（均为快速生长分枝杆菌所致）。

（四）NTM骨病　堪萨斯和鸟胞内分枝杆菌可引起滑膜、滑囊、腱鞘、关节、手深部和腰椎病变和骨髓炎；土地分枝杆菌可引起滑膜炎和骨髓炎；次要分枝杆菌可致化脓性关节炎，而偶然分枝杆菌和龟分枝杆菌常致牙齿感染。

（五）播散性NTM病　主要菌种为鸟胞内复合菌、堪萨斯分枝杆菌、脓肿分枝杆菌和嗜血分枝杆菌；次要菌种为偶然分枝杆菌、蟾蜍分枝杆菌、日内瓦分枝杆菌。多见于AIDS和其他原因引起的严重免疫抑制患者。临床表现为播散性骨病、肝病、心内膜炎、心包炎和脑膜炎等。

（六）其他NTM病　如鸟胞内复合菌引起泌尿生殖系统疾病、偶然分枝杆菌引起眼部、人工瓣膜和手术部位感染；脓肿分枝杆菌、海分枝杆菌、鸟胞内复合群、龟分枝杆菌等所致中耳炎；偶然分枝杆菌、脓肿分枝杆菌和龟分枝杆菌所致导管相关性感染亦有报道。

【诊断】

（一）病原学诊断　结核菌培养时应常规进行NTM筛选。标本同时接种罗氏培养基和含对硝基苯甲酸（PNB）或噻吩-2-羧酸肼（TCH）的培养基。若仅罗氏培养基生长，为结核分枝杆菌，若仅PNB或TCH培养基生长则提示NTM，需进一步鉴定。在Bactec 460系统培养基中加入NAP（5μg/ml），可抑制结核分枝杆菌生长而不抑制NTM，其结果可资区别。

（二）诊断标准

1. NTM感染　人体感染NTM后只有极少数人发病。同时具备以下两项条件者可诊断为NTM感染：①NTM皮肤试验阳性；②没有组织、器官受到非结核分枝杆菌侵犯的证据。

2. NTM病可疑者　重点是那些经正规抗结核治疗无效的结核病患者。①痰抗酸杆菌检查阳性而临床表现与肺结核不相符者。②痰液显微镜检查发现菌体异常的分枝杆菌。③标本分枝杆菌培养阳性，但其菌落形态和生长情况与结核分枝杆菌复合群有异。④初治结核病患者首次分离出的分枝杆菌对抗结核药物耐药。⑤接受正规抗结核治疗无效而反复排菌的患者。⑥经支气管卫生净化（toilet）处理后痰分枝杆菌不能转阴者。⑦有免疫缺陷但已除外肺结核的肺病患者。⑧医源性或非医源性软组织损伤或外科术后伤口长期不愈找不到原因者。具备以上条件之一，即为NTM病可疑者。

3. NTM病

（1）NTM肺病：具有呼吸系统和（或）全身性症状，经放射影像学检查发现有肺内病变，已排除其他疾病，在确保标本无外源性污染的前提下，符合以下条件之一者，一并结合放射影像学和临床可作出NTM肺病的诊断：①痰NTM培养3次均为同一致病菌。②痰NTM培养2次均为同一致病菌，1次抗酸杆菌（AFB）涂片阳性。③支气管灌洗液

11

NTM 培养 1 次阳性，阳性度(＋＋)以上。④支气管灌洗液 NTM 培养 1 次阳性，AFB 涂片阳性度(＋＋)以上。⑤支气管肺组织活检物 NTM 培养阳性。⑥肺活检见与 NTM 改变相似的肉芽肿，痰或支气管灌洗液 NTM 培养阳性。

(2) 肺外 NTM 病：具有局部和(或)全身性症状，经相关检查发现有肺外组织、器官病变，已排除其他疾病，在确保标本无外源性污染的前提下，病变部位组织 NTM 培养阳性，即可作出肺外 NTM 病的诊断。

【治疗】

(一) 鸟-胞内分枝杆菌复合群

1. 免疫健全者

(1) 小结节状/支气管扩张性病变：克拉霉素 1000mg 每周 3 次，或阿奇霉素 500～600mg 每周 3 次＋EMB 25mg/kg 每周 3 次＋RFP 600mg 每周 3 次。

(2) 空洞性病变：克拉霉素 500～1000mg/d(体重＜50kg 用较小剂量)，或阿奇霉素 250～300mg/d＋EMB 15mg/(kg・d)＋RFP 450～600mg/d±链霉素或阿米卡星。

(3) 晚期(重症)或复治患者：同(2)，但去除 RFP。

2. 免疫抑制者(HIV/AIDS)

(1) 最初预防：适用于 $CD4^+$ 计数＜50～100/mm^3 的患者。对 HAART 反应良好、$CD4^+$＞100/mm^3 即可停药。首选阿奇霉素 1200mg/W 或克拉霉素 500mg bid，口服；另选治疗 RFP 300mg q24h 或阿奇霉素 1200mg/W＋RFP 300mg q24h，口服。

(2) 治疗(经验治疗或目标治疗)：克拉霉素 500mg bid＋EMB 15mg/(kg・d)＋RFP 300mg q24h，口服；另选阿奇霉素 500mg/d＋EMB 15mg/(kg・d)±RFP 300～450mg/d，口服。

(3) 二次预防(慢性治疗后细菌抑制状态)：预防是必要的。选择克拉霉素或阿奇霉素＋EMB 15mg/(kg・d)；另选克拉霉素或阿奇霉素或 RFP。

(二) 堪萨斯分枝杆菌　INH 300mg q24h＋RFP 600mg q24h＋EMB 25mg/(kg・d)×2 个月，以后 15mg/(kg・d)×18 个月。如果 RFP 耐药，可选 INH 900mg＋维生素 B_6 50mg＋EMB 25mg/kg q24h，再联合 SMZ-TMP 1.0g tid。直至培养阴性，继续 12～15 个月。在小规模研究显示克拉霉素＋EMB＋RFP 亦有效。全部菌株对 PZA 耐药。在 HIV 阳性接受蛋白酶抑制剂治疗者，以克拉霉素(500mg bid)或利福布汀(RFB)(150mg/d)取代 RFP。因 INH 敏感性不一，可用克拉霉素 500～750mg q24h 取代 INH，若克拉霉素耐药可用莫西沙星或左氧氟沙星取代。

(三) 蟾蜍分枝杆菌　方案未定。可试用大环内酯类＋RFP/RFB＋EMB±SM，或 RFP＋INH＋EMB，最近有研究提示大多数伴 HIV 感染不需要治疗。

(四) 玛尔摩分枝杆菌　外科切除，偶尔有化疗指征，方案未定，可以选用克拉霉素＋氯法齐明±EMB，亦可应用 INH、RFP、SM＋环丝氨酸。

(五) 溃疡分枝杆菌　方案未定。可用 RFP＋AMK (7.5mg/kg bid，im)或 FMB＋SMZ-TMP(800mg/160mg tid，口服，4～6 周。)外科切除最重要。WHO 推荐 RFP＋SM 疗程 8 周，但药物治疗的价值不肯定。

(六) 戈登分枝杆菌　方案未定。可以考虑 RFP＋EMB＋KM 或环丙沙星。

(七) 嗜血分枝杆菌　方案未定。据报道环丙沙星＋RFP＋克拉霉素有效，但临床经验有限。外科剥离术可能需要。

(八) 海分枝杆菌　克拉霉素 500mg bid 或米诺环素 100～200mg q24h，或多西环素 100～200mg q24h，或 SMZ-TMP 800/160mg bid，或 RFP＋EMB，疗程 3 个月。外科切除。

(九) 猿猴分枝杆菌　方案未定。开始 4 药联合，同播散型鸟胞内分枝杆菌。

(十) 日内瓦分枝杆菌　应用≥2 种药物联合，如 EMB、RFP、RFB、氯法齐明、克拉霉素。环丙沙星无效。

(十一) 隐秘分枝杆菌　合理方案未定。多数采用克拉霉素＋EMB＋环丙沙星±RFP。

(十二) 龟分枝杆菌(脓肿亚型和龟亚型)　皮下脓肿切除联合化疗，可选克拉霉素 500mg bid 口服 6 个月。阿奇霉素亦有效。在严重播散性病例最初 2～6 周联合 AMK＋亚胺培南或头孢西丁。

(十三) 偶然分枝杆菌　理想方案未定。感染灶外科切除。化疗可用 AMK＋头孢西丁＋丙磺舒×(2～6)周，然后口服 SMP-TMP 或多西环素×(2～6)个月。口服两种敏感药物 6～12 个月通常有效。美甲沙龙获得性，感染米诺环素、多西环素或环丙沙星 4～6 个月有效。

【预防】

AIDS 患者当 $CD4^+$＜50/mm^3 时推荐克拉霉素 500mg bid 或阿奇霉素 1200mg×1 次/周口服，预防鸟胞内复合菌病。加强灭菌消毒、严格执行医院感染管理规范是预防 NTM 医院感染暴发流行的基础。鉴于国外 NTM 医院感染暴发在美容手术和民间疗法中发生的教训，我国应当除了加强医院管理外，也应当在这些领域中加强立法和管理，强化灭菌消毒措施。

参考文献

1. 中华医学会结核病学分会. 非结核分枝杆菌诊断与处理指南. 中华结核和呼吸杂志，2000，23(11)：650.

2. 马屿. 关注非结核分枝杆菌肺病的诊断与治疗. 中华结核和呼吸杂志，2011，34(8)：566.

3. 王涛，张媛媛，秦雪冰等. 马赛分枝杆菌肺病一例并文献复习. 中华结核和呼吸杂志，2011，34(8)：571.

4. Gilbert DN, Mollering RC, Eliopoulous RC, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 41th ed. Sperryville VA. Antimicrobial Therap, Inc, 2011.

第二十八节　麻　　风

张超英

麻风(leprosy)是由麻风分枝杆菌感染所引起的一种慢性传染性疾病，属丙类传染病。主要侵犯皮肤和周围神经，在机体抵抗力低下的病例中，中、晚期可累及多种器官。麻风很少引起死亡，但周围神经损害一旦发生，常常可导致肢体不可逆性畸残。

【流行病学】

(一) 传染源　人类是麻风杆菌的唯一宿主。未经治疗并且有传染性、主要是多菌型患者是公认的传染源。已发现西非的黑猩猩、黑长尾猴以及北美野生犰狳有自然获得性麻风，犰狳是麻风杆菌的自然宿主。在美国东南部，一部分麻风患者可能因与犰狳接触而染病，但动物作为传染源对麻风传播的意义不大。

(二) 传染途径　麻风的传播途径尚未被最后确认。主要传播方式是在和未经治疗并且有传染性的患者近距离频繁接触时，通过上呼吸道飞沫传播，或经破损皮肤黏膜的直接接触而传染。鼻腔黏膜是麻风杆菌进入和排出人体的主要通道，多菌型麻风患者每日能从鼻黏膜分泌物中排出几百万条麻风杆菌。其次多菌型麻风患者破损的皮损也是麻风杆菌的排出口。

(三) 人群易感性　人感染麻风菌后仅有少数人发病，发病后的临床类型随宿主的免疫状态及入侵麻风菌的相互作用表现为谱状分布。宿主的免疫应答在麻风菌的感染过程中起着决定性的作用，多菌型与 Th2 T 细胞介导的免疫应答有关，而少菌型则与 Th1 T 细胞介导的免疫应答有关。人对麻风杆菌有不同程度的自然获得性免疫。一般儿童免疫力较低，随年龄增长而增强，成年人中绝大多数对麻风杆菌有较强的抵抗力，大多数接触者在感染后建立了对麻风杆菌的特异性免疫力，从而以亚临床感染的方式终止感染，不发生麻风病，但少数人对麻风杆菌无免疫力或免疫力低下，则有临床表现。

多年以来，流行病学研究提示麻风具有遗传易感性。许多基因被证实有对麻风杆菌感染的可能易感性。这些基因或者是自适应免疫反应(HLA 复合体相关基因)的组成部分，或者与天然免疫和自适应免疫反应(toll 样受体，TNF-α)有关。我国科学家张福仁及其团队在国际上率先采用全基因组关联研究的方法，定位了麻风的 6 个易感基因和 1 个可能的易感基因。

(四) 流行情况　世界卫生组织(WHO)曾提出要在 20 世纪末全球在国家水平将麻风作为公共卫生问题加以消除，即将患病率控制在 1/1 万以下，但这个目标未如期完成，被向后推迟了 5 年。2009 年年初，全球麻风登记病例数为 213 036 例。2008 年 141 个国家和(或)地区报告发现的新病例数为 249 007 例。

我国是历史上全球公认的麻风流行最为严重的国家之一。目前我国的麻风处于极低的流行状态，但近 10 余年来全国新发病人数没有明显下降趋势。现症患者数 2009 年年底为 6603 例，患病率为 0.049/10 万，其中 3332 例尚在接受治疗。2009 年全国共发现新发病例数 1597 例，发现率为 0.120/10 万。发病率高的省份和地区依次是云南、西藏、贵州、海南和四川。儿童麻风发现比例多年维持在 3%～4%。新患者中 2 级畸残率持续在 20%以上。

随着我国人口流动加大，在流动人口中发现新发病人数增多。

【病原】

病原菌是麻风分枝杆菌。至今尚不能在体外培养。它是一种弱抗酸杆菌，形态一般呈细长、稍弯曲杆状，在细胞内外多呈团、束状排列。麻风杆菌最适生长温度为 30℃，所以麻风初发损害位于机体体温较低的部位。犰狳体温低，故更适合麻风杆菌生长。麻风杆菌基因组已被排序，已丧失许多非必需的基因，其自身代谢依赖宿主的代谢途径生存，但它保留了 50%功能基因，以维持它在宿主细胞内生存。这些发现解释了麻风杆菌只能在机体的细胞内寄生、体外培养不能成功；生长繁殖时间缓慢，导致临床潜伏期较长、起病隐匿等现象。

环境因素对麻风杆菌有明显影响，经紫外线照射 30～60 分钟，或经日光直射 2 小时即完全失去活力；对热十分敏感，在 60℃，10～30 分钟即完全失去活力。

【病理】

最好的麻风杆菌染色方法是 Fite-Faraco 染色。麻风的组织学特点与临床类型相关，神经受累是麻风的特征。

(一) 结核样型麻风　以真皮结核样肉芽肿为特征。肉芽肿由上皮细胞和巨细胞组成，沿神经血管束与表面平行。上皮细胞没有空泡或脂质化，无“无浸润带”。肉芽肿周围可见淋巴细胞。特异性的表现是神经干的选择性破坏，中央有干酪样变或纤维蛋白样变性，周围同心性纤维化，束膜完整。抗酸杆菌罕见，但也可在神经、表皮下和立毛肌处查到。

(二) 界限类偏结核样型麻风　改变与结核样型麻风相似，但上皮细胞呈一定程度空泡化，有狭窄的“无浸润带”。抗酸杆菌较多。

(三) 中间界限类型麻风　麻风肉芽肿未充分形成，未见巨细胞，可见组织细胞和不典型泡沫细胞。有明显的“无浸润带”。神经束膜呈“洋葱样”变化。抗酸杆菌多。

(四) 瘤型偏界限类型麻风　有明显的“无浸润带”。

真皮内多数肉芽肿主要由泡沫组织细胞构成。肉芽肿内有弥漫散布的淋巴细胞。神经周围受累伴淋巴细胞浸润。抗酸杆菌多，呈簇状分布。

（五）瘤型麻风　麻风肉芽肿主要由杆菌和典型的泡沫细胞所构成。浸润限于真皮，有明显的"无浸润带"。神经小支破坏较迟而轻，神经肿大也较轻，神经束膜一般正常。抗酸杆菌特多，且围成簇团（麻风球）。

（六）未定类麻风　慢性非特异性炎症细胞浸润，无肉芽肿。查抗酸杆菌大多呈阴性，少数病例可查到少量菌。如真皮神经膜细胞增生或抗酸染色阳性，则有诊断意义。

【发病机制】

麻风杆菌侵入人体后发病与否，发病后临床表现类型均取决于人体对麻风杆菌的免疫力。麻风在分型上存在两个极型，一端是对麻风杆菌有较强的细胞免疫、缺乏体液免疫的结核样型麻风（TT），此类型损害局限，一般查不到麻风杆菌，不具传染性，治疗显效快，预后较好。另一端是具有体液免疫、却缺乏细胞免疫，甚或表现为特异性免疫无反应性的瘤型麻风（LL），这类型麻风杆菌多，传染性强，损害广泛，预后不良。这两极之间为依次过渡的界限结核样型（BT），界限型（BB），界限瘤型（BL），由此使得麻风在临床表现为五型"光谱"现象。

TT和LL是两个截然不同的极型，为临床稳定型。在两极间，BB是高度不稳定的中间型。界限类麻风，可随人体免疫力的变化向结核型或瘤型转化。五型可呈如下变迁：TT ← BT ↔ BB ↔ BL → LL，当患者抵抗力增强时，出现升级（界限类麻风向结核型麻风一端转化，箭头向左所指）反应；当抵抗力下降时出现降级（界限类麻风向瘤型麻风一端转化，箭头向右所指）反应。

11

【临床表现】

发病年龄高峰通常为20岁左右。男女之比为2∶1。潜伏期平均为2～5年，长者可达10年以上。麻风杆菌主要侵犯皮肤及周围神经，也可侵犯黏膜及淋巴结，晚期瘤型麻风患者的眼、睾丸、卵巢、骨、肝、脾等组织器官常被累及。

麻风的皮肤损害形态多样，有斑疹、丘疹、结节、斑块、浸润、水疱、溃疡及萎缩等。皮肤附件如毛发、眉毛、毳毛可脱落，汗腺和皮脂腺可被破坏。麻风皮损的特点：①浅感觉（温度觉、触觉、痛觉）障碍；②出汗障碍；③可找到麻风杆菌。

神经受累是麻风特征性的和独特的表现。部分患者可仅有周围神经症状而无皮损，即称纯神经炎型麻风。受累的周围神经可呈梭状、结节状或均匀性粗大，有痛感或压痛。神经受累导致：①浅感觉障碍：温度觉障碍出现最早，痛觉障碍次之，触觉障碍最晚；②运动障碍：以尺神经、正中神经、桡神经、腓总神经、面神经受累常见，产生所支配肌肉的运动障碍；③营养障碍：调节血管舒缩的自主神经受累，造成血供不足，皮肤干燥萎缩，易产生水疱或溃疡，指（趾）甲增厚失去光泽易破裂，肌肉萎缩，手足骨质疏松或吸收形成畸形；④循环障碍：如手足发绀、温度降低、肿胀等。

麻风患者当第7对脑神经受累时，可出现角膜糜烂、暴露性角膜炎和溃疡形成。当虹膜睫状体受累时，可产生虹膜麻风瘤、虹膜炎。瘤型麻风可失明。

黏膜也可受累，特别是鼻、口、喉部的黏膜，出现黏膜充血、结节。晚期患者可发生鼻中隔穿孔、鼻梁塌陷，呈现鞍鼻和上切齿脱落。

内脏受累主要限于单核-吞噬细胞系统，以淋巴结、骨髓、肝、脾和睾丸受累最为严重，但极少产生临床症状和体征。

现将各型麻风的临床表现分述如下：

（一）结核样型麻风　宿主免疫力较强，可以自愈，不会降级。损害局限于外周神经和皮肤。皮损单发或较少（通常5处或少于5处），好发于面部、四肢和躯干，不对称分布，皮损较大，常为色素减退斑或红色、暗红色斑疹和斑块，呈环状或地图状，边缘清晰、隆起，并向平坦萎缩的中央倾斜，呈正面向上的"碟子"状，表面干燥有鳞屑，毳毛脱落，感觉缺失或减退以及闭汗。

皮损处浅神经粗大和（或）疼痛。神经损害多限于1～2条周围神经，尺神经、腓总神经和耳大神经等常受累，神经功能障碍出现早而明显，导致所支配的肌群出现特征性改变。

一般毛发不脱落。

皮肤涂片查菌阴性。

（二）界限结核样型麻风　宿主有一定免疫抵抗力，麻风杆菌生长被部分抑制，可升级和降级。皮损与结核样型类似，但损害较小，广泛多发，特征性皮损为在大斑块周围有卫星状损害。

周围神经损害较多发但不对称，神经干肿大、常麻痹，畸形出现早而明显。

一般毛发不脱落。黏膜、淋巴结、眼及内脏受累较少且较轻。

皮肤涂片查菌阳性（＋）～（＋＋），也可阴性。

（三）界限类麻风　宿主免疫力很不稳定，临床表现可迅速升级或降级。皮损具多形性和多色性，大小不一，数量较多，分布广泛，不对称。特征性皮损为环状损害，内外缘清楚，大斑块中见正常皮肤岛屿。有的可同时存在两极型的皮损。

神经损害多发，不对称，神经中度粗大，质较软，较均匀。

毛发常不对称脱落。可发生黏膜、淋巴结及内脏等损害。

皮肤涂片查菌阳性（＋＋＋）～（＋＋＋＋）。

（四）界限瘤型麻风　宿主抵抗力低下。皮损分布广泛而对称，有斑疹、斑块、结节和弥漫性浸润等，呈淡红或棕褐色，表面光滑。具有两极型皮损，环状皮损外缘模糊内缘

清楚。感觉障碍出现较迟且较轻。

周围神经损害多发，神经干均匀粗大、质软，有触痛。

眉毛不对称脱落，头发也可脱落。鼻黏膜较早出现充血、肿胀。中晚期患者常有淋巴结、睾丸及内脏累及等症状。

皮损查菌阳性(＋＋＋＋)～(＋＋＋＋＋)。

(五) 瘤型麻风　缺乏细胞免疫。皮损主要为结节、浸润斑块，呈淡红色或浅色，边缘模糊，形小数多，分布对称，可有痒和蚁行感等感觉异常，无明显感觉障碍和闭汗。中期结节、斑块表面光亮呈多汁感，分布广泛，可出现轻度浅感觉障碍。晚期弥漫性浸润更加明显，有明显的感觉障碍与闭汗。最具临床特征的皮损是肤色结节，通常直径大于2cm，呈对称分布。面部大片皮肤增厚起皱褶，与结节共同呈现特征性狮容。

神经损害早期受累不明显，中、晚期可出现广泛而对称的神经干粗大、均匀、质软，功能障碍，可导致严重的残废畸形。

毛发脱落，常见眉毛从外1/3稀脱，也见睫毛和四肢毳毛脱落，阴毛、腋毛亦可脱落。黏膜损害出现早而明显，中晚期常有淋巴结、睾丸、眼球及多脏器损害。

细菌检查阳性(＋＋＋＋＋)～(＋＋＋＋＋＋)。

(六) 未定类麻风　为宿主产生最终免疫反应前的早期表现。极少数患者保持在这种状态；依机体免疫功能的强弱可自然消退，或升级，或降级。临床可见为数不多的斑疹，大多为浅色斑，少数为淡红斑，边缘不清楚。有不同程度的浅感觉障碍。最早的感觉变化为冷觉和轻触觉的丧失，最常见于手足。周围神经不粗大。病理组织学表现不同程度的淋巴细胞浸润(无肉芽肿)。通常找不到抗酸杆菌或数量很少。

麻风反应：为麻风的特征和重要临床表现。在麻风病程中，因各种原因而突然发生急性或亚急性炎性并发症称为麻风反应，系一变态反应。可发生在治疗前、中和后。在联合化疗后，25%以上的患者会发生麻风反应，病程迁延，并可导致畸形、残疾的危险。诱发因素有抗生素治疗、气候变化、生理变化(如月经来潮、妊娠、分娩等)、并发其他感染、应用碘化物和溴化物、预防注射、精神创伤、外伤、手术外伤、过量饮酒及过度疲劳等。

麻风反应分两型：Ⅰ型为机体对麻风杆菌抗原的细胞免疫和迟发性超敏反应的自发性增强。临床表现为原有皮损突然炎症反应，斑块肿胀，呈紫色或暗红色，有触痛。神经损害是主要并发症，其程度和范围不一。受累的神经干粗大，有疼痛和触痛。没有全身症状。皮损和血液中，多种致炎因子或Th-1型因子表达增强。主要见于界限类麻风(BT、BB、BL)。Ⅱ型系免疫复合物型变态反应。皮损为特征性的红斑和皮下结节，结节疼痛、鲜红、隆起。结节性红斑不发生在原有皮损部位，分布广泛，四肢累及多见，半数患者发生面部损害。通常伴有全身症状，常见发热、肌痛、关节痛和厌食。神经炎，神经干肿大并具压痛。尚有急性虹膜睫状体炎，急性睾丸和附睾炎。常见中性粒细胞增多，偶有白血病样反应。皮损和血液中有免疫复合物的沉积。主要见于瘤型麻风(LL、BL)。

【实验室检查】

(一) 组织病理学检查　取皮损或受损神经的组织活检，做Fite-Faraco染色检查抗酸杆菌。

(二) 皮肤切刮涂片　取自皮损和皮肤温度较低的部位，如耳垂、肘和膝部皮肤组织液，采用抗酸染色查找抗酸杆菌。如阳性则为多菌型麻风，阴性为少菌型麻风(患者皮损5处或更少)。

(三) 血清学检查　抗麻风杆菌特异性抗体和PCR检测，多菌型麻风患者两者试验均阳性，少菌型麻风通常两者均呈阴性。在纯神经型麻风患者，有50%患者血清学试验阳性。多菌型患者家属抗体升高，属于麻风高危发病人群，可对这些人群应用药物来预防。

【诊断与鉴别诊断】

根据病史、临床表现、细菌学及病理检查等方面的资料，加以综合分析后做出诊断。确诊依据：①皮损区或麻木区有浅感觉障碍及闭汗；②神经粗大；③皮损或组织切片内查到麻风杆菌；④病理组织中见到特异性病变。若具备2项或2项以上者可成立诊断。如有局限性感觉障碍，同时有周围神经粗大，即使查菌阴性，也无皮损，可考虑纯神经炎型麻风，但应仔细检查并排除其他疾病后，方可诊断为麻风病。

麻风皮疹形态多种多样，易与其他皮肤病相混淆，但麻风皮损有不同程度的浅感觉障碍和不出汗，周围神经粗大，结合其他检查结果可资鉴别。早期瘤型皮损虽无明显浅感觉障碍，但细菌学检查常为阳性。缺乏皮损的麻风病例则须与其他神经疾病鉴别。

【治疗】

(一) 抗麻风药物　可用于麻风联合治疗的药物有：

1. 氨苯砜(dapsone, DDS)　对麻风杆菌有较强的抑菌作用，大剂量时显示杀菌作用。其机制为作用于细菌的二氢叶酸合成酶，干扰叶酸的合成。此外，尚具免疫抑制作用，有明显的抗炎作用。氨苯砜治疗麻风疗效肯定，价格低廉，但单用易致耐药，应与其他抗麻风药联合应用。不良反应有暂时性贫血(可同时给服铁剂)，少见氨苯砜综合征，长期应用可能引起外周神经病变，运动障碍多见。有严重肝、肾疾病及贫血者慎用，对砜类药物过敏者忌用，与磺胺药有交叉过敏现象，须加注意。

2. 利福平(rifampicin, RFP)　至今仍是最强的杀麻风杆菌药物。其杀菌机制为本品与依赖DNA的RNA多聚酶的β亚单位牢固结合，抑制细菌RNA的合成，防止该酶与DNA连接，从而阻断RNA转录过程，使DNA和蛋白的合成停止。每月一次服药三次即可杀灭99.99%以上的活

菌，临床症状于7～10日内可获改善。但远期效果不理想，且易产生耐药。不良反应有肝毒性、胃肠道不适，偶见血小板减少，间歇治疗可见"流感综合征"。可降低口服避孕药和糖皮质激素等其他药物的作用。动物实验显示大剂量可致畸胎，故孕妇慎用。

3. 氯法齐明(clofazimine，B-663)　在动物实验中证明本品对麻风杆菌有明显的抑制作用。其抗菌作用机制尚不清楚，可能是通过抑制DNA依赖的RNA聚合酶，阻止RNA的合成，从而抑制了菌体蛋白的合成。本品还具有抗炎作用，能抑制Ⅱ型麻风反应，其抗炎机制可能与稳定溶酶体膜有关。不良反应有皮肤发黑、胃肠道不适、皮肤干燥、获得性鱼鳞病。

目前可用于麻风联合治疗的较新型杀菌药物有：

1. 氟喹诺酮类　氧氟沙星400mg一次剂量对麻风菌具中度杀菌作用，治疗28天可杀灭LL型患者体内99.99%的活菌。和RFP联合应用，RFP耐药变异菌可被氧氟沙星以同样的速度在28天内加以清除，即有可能在临床上缩短疗程。司氟沙星(sparfloxacin)抗菌活性比氧氟沙星更强，作用更持久。莫西沙星作为一种杀菌剂，对被麻风杆菌感染的小鼠的疗效优于氧氟沙星，与利福平疗效相似。临床应用显示患者皮损症状得到缓解，且效果始终快于其他药物。未观察到严重毒副作用或麻风反应。患者经单一剂量莫西沙星治疗后均显示明显杀菌效果，杀灭麻风杆菌达82%～99%，用于麻风的治疗大有希望。且不良反应少而轻，主要为胃肠道反应和某些中枢神经系统症状，光敏反应，多无须停药。

2. 米诺环素(minocycline)　动物实验和临床应用均显示杀麻风杆菌作用显著。不良反应有牙齿变色，皮肤黏膜色素沉着，消化道症状和中枢神经症状如眩晕，行走不稳等。少见但严重的不良反应有自身免疫性肝炎、红斑狼疮样综合征。

3. 大环内酯类　克拉霉素(clarithromycin)有显著的杀菌作用。LL患者口服500mg/d，在治疗28天和56天内，可分别杀灭99%和99.9%的活菌。最常见的不良反应是胃肠道刺激，如恶心、呕吐、腹泻、腹痛等，多数患者能耐受。克拉霉素亦可快速杀菌。

新型抗麻风药有莫西沙星、利福喷丁、二芳基奎宁等，杀麻风杆菌活性更强，但临床具体应用方案需要长时间和科学的研究方法来验证。

(二)联合化疗　自1981年，WHO推荐对麻风患者给予利福平、氨苯砜和氯法齐明等多种作用机制不同的有效药物联合治疗(MDT)，至今正式推荐了三种方案：

1. 少菌型单皮损麻风(一块皮损)的少菌型病变可采用单剂治疗(ROM方案)　利福平600mg＋氧氟沙星400mg＋米诺环素100mg。

2. 少菌型麻风(2～5块皮损，包括结核型或不明确者)　氨苯砜每日100mg(自服)＋利福平600mg每月1次(监督服用)，疗程6个月。

3. 多菌型麻风(5块以上皮损，包括瘤型或边缘型)　[氨苯砜每日100mg＋氯法齐明每日50mg(自服)]＋[利福平600mg＋氯法齐明300mg每月一次(监督服用)]，常规疗程2年。1997年WHO认为，MDT方案的疗程有可能缩短到12个月而不增加RFP耐药的危险。因此从1998年起，越来越多的国家根据WHO的推荐对多菌型麻风患者治疗1年。目前全球绝大多数国家对多菌型麻风实施1年的治疗方案，复发率低于1%。

(三)麻风反应的处理　除严重的麻风反应或明显与抗麻风药有关的反应可暂停抗麻风药物外，一般不停用，可维持或减少药物剂量。治疗的药物主要有：

1. 沙利度胺(thalidomide)　又名反应停。开始剂量为每日口服200～400mg，分3次服，一般1～3日可控制症状，症状控制后逐渐减至每日50mg维持量。本品对Ⅱ型麻风反应的临床效果较好，可作为首选，对Ⅰ型麻风反应则效果很差。沙利度胺有致畸胎作用，育龄妇女慎用，孕妇禁用。还可能引起多发性神经炎，应加警惕。

2. 糖皮质激素　对两型麻风反应均有效，特别是神经炎、睾丸炎、虹膜睫状体炎、严重的结节性红斑应首选使用。本药虽能较快地控制反应的症状，但在减量和停药后往往导致复发，故除反应严重的患者外一般不用。泼尼松的剂量取决于能否抵抗明显的神经炎症，应用时开始剂量宜大，以后渐减量。对Ⅰ型反应推荐及时予泼尼松[0.5～1.0mg/(kg·d)]；如果神经炎症对泼尼松不敏感，应以夹板固定感染肢体。神经疼痛可周围注射氢化可的松1ml(25mg)或0.5ml加入0.5%普鲁卡因10～20ml内(切勿注入神经内)，每周2～3次，对神经炎有较好的效果。注意糖皮质激素的不良反应。

3. 氯法齐明　对麻风本身及麻风反应均有效，但控制的效果出现较慢，故对严重麻风反应可同时与糖皮质激素并用，待反应控制后，再逐渐减激素，剂量及用法同前述。

4. 普鲁卡因静脉或局部封闭　以0.1%～0.25%普鲁卡因，每次50～300mg，每日静滴1次。神经痛患者可在疼痛的神经干周围作局部封闭，必要时可加氢化可的松或透明质酸酶1500U，以提高疗效。

5. 雷公藤　对Ⅰ型和Ⅱ型麻风反应均有明显疗效，一般用其生药20～30g煎服，每日1剂，或制成糖浆(每毫升含生药1g)，每次10ml，日服3次。此药可致白细胞减少，服药期间应查血象。

6. 外科神经减压术　如疼痛性神经炎经口服大剂量皮质激素后不能很快出现效果，应在神经损伤尚处可逆时(发病后2～3周内)采用神经减压术，以减少神经损伤，疗效较好。

(四)麻风并发症的处理　常见的并发症为足底慢性溃疡，必要时可扩创或植皮，如有死骨或坏死组织则应除去。如发生虹膜睫状体炎，需及时作扩瞳处理，一般可用阿

托品及可的松液滴眼。

（五）麻风畸残的康复医疗　于已出现永久性感觉丧失或其他畸残的患者和在治疗时发生损伤与畸残的患者，应当教育患者自身保护麻木肢体和改变旧习惯，进行适当的功能锻炼、理疗等，应定期监察来预防其进一步恶化，部分畸残可通过整复外科手术进行矫治。

【预防】

包括：①建立麻风防治网。②早期发现、治疗和定期监测随访麻风患者。③保护易感者：包括化学预防和免疫预防。化学预防是指对确认或疑有潜伏或亚临床感染麻风菌的个体使用有效药物，使其不出现临床症状。予氨苯砜每日50mg，或肌注二乙酰氨苯砜油剂每次1.5ml（含225mg），每隔75日注射1次，为期2年；在长期用氨苯砜单药治疗的地区，应短期服用利福平。一年一次单剂量利福平、米诺环素和氯法齐明联合化疗已显示有意义，在麻风高发地区很有实际帮助。

免疫预防是利用人工制造的免疫制剂使易感个体和人群对麻风病产生特异性免疫，预防和减少发生麻风。单独卡介菌疫苗接种提供34%保护性免于感染，结合热灭活麻风杆菌接种可增加保护性达到64%。

【预后】

麻风的预后与其型、类有关。结核样型麻风的病程长，发展慢，有的可自愈，皮损一般在治疗后1年左右消退；神经受累数虽少，但组织反应强烈，早期即可出现畸形。界限类偏结核样型的预后一般较好，但易转化。中间界限类麻风的预后介于结核样型和瘤型之间，病情不稳定，如不及时治疗，常向瘤型方向发展。界限类偏瘤型的预后比瘤型好，但较结核样型差。瘤型麻风早期及时治疗后预后尚好，中、晚期患者在疗程中易出现Ⅱ型麻风反应，常致难以恢复的畸形、残疾。

参考文献

1. James WD，Berger TG，Elston DM. 安得鲁斯临床皮肤病学. 第10版. 徐世正（主译）. 北京：科学出版社，2008.

2. 赵辨. 中国临床皮肤病学. 南京：江苏科学技术出版社，2010.

3. 张福仁，黄薇，陈树民等. 麻风病全基因组关联分析. 中国麻风皮肤病杂志，2010，26（1）：1.

4. 中国科学技术协会主编. 2010—2011麻风病学学科发展报告. 北京：中国科学出版社，2011.

第二十九节　厌氧菌感染

翁心华　陈澍

厌氧菌（*Anaerobian*）是正常菌群的主要组成部分，它可引起人体任何组织和器官的感染。由厌氧梭状芽胞杆菌所致的特殊病症如气性坏疽、破伤风、肉毒中毒（详见有关章节）等早为临床医生所熟知和重视，而由无芽胞厌氧菌所引起的感染则常被忽视和漏诊。近年来由于厌氧菌培养技术的改进，厌氧菌得以及时分离和鉴定，因而其所致的感染似见增多，厌氧菌在细菌感染性疾病病原中的重要地位已受到广泛重视，厌氧菌感染（anaerobic infection）的报道也渐见增多。

【病原】

厌氧菌尚无公认的确切定义，但通常认为这是一类只能在低氧分压的条件下生长，而不能在空气（或含18%氧气）和（或）10%二氧化碳浓度下的固体培养基表面生长的细菌。按其对氧的耐受程度的不同，可分为专性厌氧菌、微需氧厌氧菌和兼性厌氧菌。

引起感染的常见致病性厌氧菌有下列几种：

（一）革兰阴性杆菌　①拟杆菌：以脆弱拟杆菌最为多见；②梭形杆菌：以核梭形杆菌和产坏死梭形杆菌为多见；③卟啉单胞菌属（*Porphyromanas*）；④普雷沃菌属（*Prevotella*）。

（二）革兰阳性球菌　①消化球菌属：如大消化球菌；②消化链球菌属：如厌氧消化链球菌。

（三）革兰阴性球菌　如韦荣球菌、巨球型菌属、氨基酸球菌属。

（四）革兰阳性产芽胞杆菌　如梭状芽胞杆菌，其中以产气荚膜梭菌为多见。

（五）革兰阳性非产芽胞杆菌　①放线菌属；②丙酸杆菌属；③真杆菌属；④乳酸杆菌属；⑤双歧杆菌属。

厌氧菌常作为正常菌群广泛存在于人体皮肤和腔道的深部黏膜表面。在不同的部位其分布量及种菌不完全相同，见表11-10-12、表11-10-13。

表11-10-12　正常菌群的分布

解剖部位	总量（菌量/g或ml）	比例（厌氧：需氧）
上呼吸道		
鼻腔洗液	10^3～10^4	（3～5）：1
唾液	10^8～10^9	1：1
牙表面	10^{10}～10^{11}	1：1
牙缝	10^{11}～10^{12}	1000：1
消化道		
胃	10^2～10^5	1：1
小肠	10^2～10^4	1：1
回肠	10^4～10^7	1：1
结肠	10^{11}～10^{12}	1000：1
女性生殖系		
宫颈内膜	10^8～10^9	（3～5）：1
阴道	10^8～10^9	（3～5）：1

口腔、鼻腔、口咽、鼻咽隐藏着复杂的菌群，它们在不同的部位各不相同，通常称为微生态环境。唾液中的细菌含量约 10^8/ml，其中一半为厌氧菌，主要为韦荣球菌。牙缝中的细菌含量高达 10^{12}/ml，99.9%为厌氧菌。在上呼吸道中较重要的致病厌氧菌为消化链球菌、梭杆菌和拟杆菌等。消化道不同部位细菌含量及类型差异很大，由于胃酸的存在其菌量较少是容易理解的，然小肠部位菌量较少显然与其肠蠕动有关，肠蠕动使绝大多数细菌被送入下段肠道。末端回肠及结肠由于其活动性相对较差，及氧化还原电势较低，细菌含量高达 10^{12}/g，且 99.9%为厌氧菌，厌氧菌的种类繁多，包括消化链球菌、拟杆菌、梭状芽胞杆菌、双歧杆菌、真杆菌、乳酸杆菌等。女性生殖道的菌群其稳定性远逊于消化道。在阴道和宫颈部细菌含量变化相当大，可在 10^5～10^{11}/ml 之间波动，受月经周期的影响。其主要的厌氧菌为乳酸杆菌、消化球菌、拟杆菌等。皮肤菌群的厌氧菌主要为痤疮丙酸杆菌，但会阴部皮肤和下肢的一些部位的皮肤有结肠菌群中的部分细菌，如拟杆菌和梭形杆菌等。

表 11-10-13　人体不同部位主要厌氧菌的分布

部位	梭状芽胞杆菌	放线菌属	双歧菌属	真杆菌属	乳酸杆菌属	丙酸杆菌属	拟杆菌	普氏菌属	梭杆菌属	消化球菌消化链球菌	韦荣球菌属
皮肤	0	0	0	0	0	++	0	0	0	±	0
上呼吸道	0	+	0	±	0	+	+	+	+	+	+
口腔	±	++	+	+	+	±	++	++	++	++	++
肠道	++	±	++	++	+～++	+	++	+	++	++	+
外生殖器	0	0	0	?	0	?	+	0	+	+	0
尿道	±	0	0	±	±	0	+	0	+		
阴道	±	0	±	±	++	+	+	+	±	−	+

注：?：未知；0：极少或无；±：不规则；+：常在；++：大量存在

【发病机制】

厌氧菌感染常为内源性，即自身菌群造成的感染，当然梭状芽胞杆菌所致组织毒性综合征，如肉毒中毒、产气荚膜梭菌的食物中毒以及一些外源性细菌感染所致的气性坏疽等应属例外。皮肤黏膜屏障功能的减退及正常菌群定植位置的变化是造成绝大多数厌氧菌感染简单而又重要的发病机制。氧化还原电势（Eh）的降低有利于组织内厌氧菌的繁殖，造成 Eh 降低的原因主要为供血不足、组织坏死，或同时存在需氧菌或兼性厌氧菌。因此凡属影响血供的血管性疾病（包括动脉硬化）、药物注射（如肾上腺素或奎宁注射）后产生局部组织坏死、恶性肿瘤（如淋巴组织增生性或邻近黏膜面的肿瘤等易引起局部血管阻塞、缺血缺氧、组织坏死以及黏膜破损而有利于厌氧菌的繁殖）、冷冻、休克、水肿、外伤（特别是腹部、盆腔和牙齿的外伤）、外科操作（如拔牙等）、异物等均有利于厌氧菌感染的发生。患有糖尿病、严重肝病、肝硬化、尿毒症、压疮溃疡、肢体坏疽等疾病，以及长期接受免疫抑制剂、氨基糖苷类抗生素、肾上腺皮质激素、抗代谢药物、放射治疗和器官移植等患者，发生厌氧菌感染的机会增多。

厌氧菌可借助其侵袭力和毒素致病，某些厌氧菌可借其产生的毒素、黏附因子、酶或代谢产物使其毒力增高，如梭状芽胞杆菌产生的 α 毒素为一强力的卵磷脂酶，具溶血和引致坏死的作用。某些菌株尚产生溶血素、弹力纤维酶、明胶酶、脱氧核糖核酸酶等。革兰阴性厌氧杆菌和需氧菌一样亦产生内毒素，但其化学构成不同于大肠埃希菌。某些厌氧菌还能产生神经氨酸酶、纤溶酶、丁二酸、透明质酸酶、胶原酶、纤溶酶等。多数产黑色素拟杆菌和其他一些厌氧菌具高度蛋白质分解活性，对多种蛋白质，包括酪蛋白、纤维蛋白、免疫球蛋白、胶原等均有作用。拟杆菌和消化链球菌等可产生肝素酶而加速凝血，因而易引起化脓性血栓性静脉炎，导致迁徙性脓肿。脆弱拟杆菌尚因含多糖荚膜，可促进脓肿的形成，具有较强的致病力，并可产生 β-内酰胺酶，对某些抗生素耐药。韦荣球菌、双歧杆菌、真杆菌、丙酸杆菌、乳酸杆菌等菌属为致病力较弱的条件致病菌。

【临床表现】

厌氧菌可引起任何部位和脏器的感染，但以口腔与上呼吸道感染、胸腔、腹部和盆腔感染为多见，占这些部位感染的 70%～93%，但 1/3～2/3 为混合感染。

（一）中枢神经系统感染

1. 脑脓肿　厌氧菌是脑脓肿的主要致病菌，入侵途径和原发病灶为：①中耳炎（常为慢性）和乳突炎最为常见，经直接蔓延而累及脑部。脑脓肿常位于颞叶或小脑等处，致病菌以拟杆菌为多见，其次为梭形杆菌和厌氧球菌或链球菌，梭状芽胞杆菌亦偶有所见。②血源播散致脑脓肿，常为多个，并常见于灰质和白质交界处，多位于额叶、顶叶和枕叶，很少见于颞叶或小脑。其感染可源于肺或胸腔感染，包括亚急性或慢性肺脓肿、支气管扩张、脓胸、坏死性肺炎等。最常见的致病菌为梭形杆菌，偶见梭状芽胞杆菌。③鼻窦

炎可经直接扩散而引起脑脓肿，后者主要见于额叶和颞叶，致病菌以拟杆菌为最多见。④其他尚有外伤、先天性心脏病(右向左分流)、口腔或牙齿感染、扁桃体或咽部炎症、感染性心内膜炎等。偶尔放线菌从鼻咽部沿嗅神经进入颅内引起三脑室近透明中隔或大脑前连合处损害。

临床表现主要为占位性病变症状，有头痛、精神障碍、脑神经麻痹、视乳头水肿等，偶尔可有偏瘫。毒血症症状可以不明显，亦不一定有发热。脑CT、脑磁共振成像(MRI)、脑血管造影等有助于诊断与定位。脑脊液检查可见蛋白质增加、糖正常，白细胞数可轻度增多。如脓肿溃破入脑室则可迅速出现化脓性脑膜炎和颅内压增高症状。

2. 脑膜炎　厌氧菌很少引起脑膜炎，厌氧菌脑膜炎仅约占细菌性脑膜炎的1%左右。原发病灶亦以慢性中耳炎和(或)乳突炎为最多见。其次为外科手术(或椎板切除术)。致病菌常为梭形杆菌、拟杆菌、厌氧球菌和梭状芽胞杆菌亦有所见。头颈部恶性肿瘤继发感染而诱致的厌氧菌脑膜炎以及外伤所引起者其致病菌均以梭状芽胞杆菌为多见。厌氧菌败血症可并发脑膜炎，其发生率不高，但新生儿厌氧菌败血症和脑膜炎的发生率较高，致病菌常来自母体产道。病理变化除脑膜炎症改变外，急性坏死性血管炎较为常见，可有血栓形成。其临床表现与一般化脓性脑膜炎无异，病情轻重不一。丙酸杆菌所致脑膜炎可呈卒中样或呈慢性脑膜炎型，脑脊液细胞增加以单核细胞为主。

(二) 口腔与呼吸系统感染

1. 口腔与上呼吸道感染　包括口腔及附属性结构的厌氧菌感染。牙髓炎、根尖周或牙龈脓肿、下颌周腔隙感染常呈连续性，通常先有牙髓炎，然后发展为根尖周炎，再发展至由沿下颌骨插入的筋膜形成的潜在腔隙。此外，扁桃体炎、扁桃体周脓肿、咽峡炎、颈静脉血栓性静脉炎、樊尚咽峡炎、慢性鼻窦炎、慢性中耳炎、乳突炎等也均与厌氧菌有关。常见的致病菌为梭形杆菌和消化链球菌，其次为拟杆菌。在牙和牙龈感染中，产黑色素普雷沃菌为重要的致病菌，但因其培养条件复杂而不易检出。

2. 胸腔内感染　厌氧菌肺和胸膜感染相当常见，但因不易取得适当的痰液标本，临床易被忽视。正常唾液中含大量的厌氧菌，包括韦荣球菌、消化链球菌和消化球菌、梭形杆菌、拟杆菌等。因神志改变以及局部防御功能削弱，如支气管阻塞性病变(异物、肺癌)、缺氧、吸烟、酒精中毒、食管病变或肠梗阻、上呼吸道化脓性病灶等情况下，易吸入分泌物或脓液而引起感染。除吸入性(最为常见)者外，肺部感染亦可为血源性，由远处感染灶(以盆腔或腹腔内者为多见)或脓毒性血栓脱落播散而来。厌氧菌胸腔感染大多为混合性，细菌种类自2～9种不等，其中包括需氧菌和兼性菌，但也可获厌氧菌纯培养。

肺部感染可表现为吸入性肺炎、肺脓肿、脓胸以及所引起的支气管胸膜瘘等化脓性并发症。吸入性肺炎有与急性肺炎相似的典型症状，难与一般细菌性肺炎鉴别，但病程相对慢性化，早期往往缺乏厌氧菌感染特征性症状如恶臭痰、组织坏死物的咳出。但病程后期一旦有脓肿形成和多发性肺坏死，常有高热、腐臭脓痰、大量腐肉组织的脱落随痰咳出。半数病者可伴有脓胸。病者每有体重下降、贫血等消耗性改变。肺脓肿病变多见于下坠肺叶段，如上叶的背段、下叶的尖段和后基段以及两肺的下叶底部等。致病菌多为混合性(半数可获得厌氧菌的纯培养)，常见厌氧菌为梭形杆菌、拟杆菌、消化链球菌、消化球菌、丙酸杆菌、真杆菌等，需氧菌为金黄色葡萄球菌、链球菌和大肠埃希菌等革兰阴性杆菌。尤其是医院内获得的吸入性肺炎以及肺脓肿等，其致病菌以厌氧菌合并革兰阴性菌或金葡菌更为多见。

纵隔炎常由食管穿透感染，咽后脓肿，化脓性腮腺炎，牙源脓肿引起。主要的致病厌氧菌包括拟杆菌属、消化链球菌属、紫单胞菌属、梭杆菌属。纵隔炎常为继发感染，大多数为心血管外科手术后，其次是食管穿孔。治疗包括外科手术、抗感染治疗和支持治疗。

(三) 腹腔内感染　正常肠道含有大量厌氧菌，腹腔内感染常伴有肠内容物的污染，故具有以下两个特征：①厌氧菌分离率高，常见者为脆弱拟杆菌和其他拟杆菌、梭形杆菌、梭状芽胞杆菌、消化链球菌和消化球菌、真杆菌等。病菌种类取决于感染或手术部位，上消化道以来自口咽部的兼性革兰阳性菌为多，回肠下部为过渡性区域，厌氧菌和兼性菌各半，结肠则以厌氧菌为多，尤其拟杆菌为多见。②常为多种细菌的混合感染，平均每个标本可分离到5种细菌，包括厌氧菌和需氧菌(或兼性菌)。厌氧菌的分离率高，主要厌氧菌为脆弱拟杆菌，其次为梭状芽胞杆菌、厌氧球菌等；需氧菌以大肠埃希菌、克雷伯菌属、铜绿假单胞菌等为多见。

诱发因素或原有疾病为外伤、结肠癌、胰腺癌和肾癌、肠道手术、阑尾穿孔、肝硬化伴原发性腹膜炎、腹膜透析术后感染、肠道血管性病变或肠梗阻、慢性溃疡性结肠炎、术前以氨基糖苷类抗生素作肠道消毒准备等。

腹腔内感染初起时可表现为腹膜炎(弥漫性或局限性)，继而局限化并形成脓肿，后者可位于腹腔内、腹膜后或内脏间。部分病例伴有菌血症，以拟杆菌为多见。

1. 肝脓肿　肝脓肿的脓液培养约40%～60%可无细菌生长，有关细菌学证实其中大多数为厌氧菌，其常见的致病菌为拟杆菌、梭形杆菌和厌氧链球菌、梭状芽胞杆菌等。临床表现和需氧菌肝脓肿雷同，基础疾病有胃肠道手术、炎症或穿孔、胆道感染、糖尿病等。脓液具臭味，脓腔内有气体，脓液涂片见细菌而常规培养多阴性。

2. 胆道感染　正常胆囊壁和胆汁一般无细菌生长或含少量非致病菌，但约50%结石症患者胆囊内可有细菌寄殖，主要为大肠埃希菌和肠球菌，老年者尤甚。结石引起胆总管梗阻时，细菌培养阳性率增高，在厌氧菌中以厌氧链球菌和梭状芽胞杆菌为多见，后者的检出率可达20%以上，尤其在胆囊积脓时，在老年糖尿病患者，胆囊炎可呈气肿

性,全身毒血症症状较重,X线检查可见胆囊内有明显气体形成或气液平,多数由梭状芽胞杆菌引起。

3. 阑尾炎 正常阑尾中可培养到大肠埃希菌、需氧链球菌、双歧杆菌和拟杆菌、梭形杆菌等。阑尾炎的致病菌以脆弱拟杆菌为多见,占25%～90%。

4. 肠道感染 主要由产气荚膜杆菌引起急性食物中毒性感染及艰难梭菌引起的假膜性肠炎,分别详见有关章节。

(四)女性生殖道和盆腔感染 几乎所有非性传播造成的女性生殖道感染均有厌氧菌参与,早期研究认为主要是革兰阳性厌氧球菌所致,嗣后的研究表明革兰阴性厌氧菌也相当常见,20世纪70年代以后的研究认为主要是脆弱拟杆菌和大肠埃希菌。有利于上述细菌入侵引起感染的诱发因素为:局部供血不足;存在损伤或坏死组织;存在异物如子宫内避孕器;外源性微生物生长繁殖造成组织破坏,为下生殖道正常菌群的入侵创造条件如妊娠、流产、恶性肿瘤和子宫纤维瘤、放射治疗、妇产科手术、子宫颈电烙术等。

厌氧菌引起的多种女性生殖道感染包括子宫内膜炎、子宫肌炎、子宫旁结缔组织炎、盆腔蜂窝织炎和脓肿、盆腔血栓性静脉炎、阴唇脓肿、巴氏腺炎和脓肿、阴道炎、阴道壁脓肿、输卵管炎或脓肿、卵巢脓肿、剖宫产后伤口感染、脓毒性流产、产褥热、绒毛羊膜炎等。多数为混合感染,厌氧菌和需氧菌掺杂。

(五)尿路感染 尿路远端、会阴、阴道和外生殖道可有厌氧菌寄殖,且易进入膀胱,但很少引起尿路感染(仅1%左右)。值得注意的是排出的尿标本检出厌氧菌可能系来自正常尿道,计数可达10^3～10^4/ml,甚至更多,故不能认为是感染的依据。尿液标本应自耻骨上膀胱穿刺取得。

厌氧菌引起的尿路感染有尿道炎、尿道周围炎、尿道周围蜂窝织炎和脓肿伴坏死或形成多发性瘘、尿道球腺炎、膀胱炎(包括坏死性和气肿性)、前列腺炎(偶尔呈坏死性并积脓)、迁徙性肾脏感染(有败血症时常伴积脓)、肾周脓肿、肾盂积脓、腹膜后积脓、肾切除伤口感染、肾移植感染、化脓性血栓性肾静脉炎、膀胱坏疽、会阴脓肿或坏疽、尿路各部位气性坏疽、睾丸脓肿等。

尿路厌氧菌感染常伴肾结石、恶性肿瘤、尿路梗阻、肾结核和先天性尿路解剖畸形。常见的致病菌为拟杆菌、消化链球菌和乳酸杆菌、梭形杆菌等,往往同时有需氧菌混杂。厌氧菌尿路感染的来源有:①尿路本身病变使内源性菌群入侵而引起感染;②由邻近器官如子宫、肠道等上升感染所致;③血源性播散、尿道损伤(如挤压尿道、留置导尿等)可促使细菌由尿道进入膀胱。休克和尿道梗阻均有利于厌氧菌的增殖。

(六)骨和关节感染 厌氧菌性骨髓炎较为少见,通常可分为放线菌性与非放线菌性两种。前者主要见于颌骨和脊椎骨,其次尚有肋骨、颅骨、长骨、短骨等,可同时伴有其他厌氧菌和需氧菌的混合感染。丙酸杆菌属感染往往有关节创伤、手术、假肢移植史,拟杆菌属感染常有远距离感染灶,梭杆菌属感染常有口咽部感染。感染过程常呈亚急性或慢性。在颌部或颈部有典型硬块,并有经常流脓并排出"硫黄颗粒"的窦道。非放线菌性厌氧菌骨髓炎以厌氧和微需氧链球菌所致者为多见,余依次为梭杆菌、脆弱拟杆菌、产黑色素普雷沃菌、其他拟杆菌、梭菌等。可由附近感染或血行传播而来。易发生于糖尿病患者。厌氧菌和需氧菌骨髓炎在临床上不易区别,但厌氧菌感染的全身症状较轻,有半数患者有恶臭分泌物,亦可有坏死组织脱落、软组织积气和脓肿形成等。

厌氧菌同样也较少引起化脓性关节炎,多由梭杆菌、脆弱拟杆菌与产黑色素普雷沃菌、消化链球菌、梭状芽胞杆菌等引起。多累及较大关节,依次为膝、髋、肘、胸锁骨、肩、骶髂关节等。与骨髓炎不同的是培养常获厌氧菌纯培养。胸锁骨和骶髂关节为厌氧菌关节炎的两个好发部位,因此在败血症过程中,如出现上述部位的关节炎症,尤其是口咽部感染灶为细菌入侵门户时,应考虑致坏死梭杆菌为可能致病菌。脓液腐臭或局部积气而常规培养阴性时常提示为厌氧菌所致。

(七)败血症和心内膜炎

1. 败血症 败血症的病原中,厌氧菌占1%～17%,新生儿厌氧菌败血症的发病率尤高。成人厌氧菌败血症易感因素有恶性肿瘤、血液系统疾病、器官移植、近期有胃肠道或产科手术、肠梗阻、糖尿病、脾切除术后、使用糖皮质激素或细胞毒性药物。

入侵途径以胃肠道及女性生殖道为主,其次为压疮溃疡或坏疽。致病菌以拟杆菌,尤以脆弱拟杆菌为多见,其他还有消化链球菌属,梭菌属,梭杆菌属,多数为混合感染。由胃肠道入侵者血培养多次阳性并常为多种细菌感染。而由女性生殖道入侵者血培养多次阳性者少见,但多种细菌感染则常见。

临床表现同需氧菌败血症,常有发热、白细胞计数增高、感染性休克(30%)和弥散性血管内凝血。黄疸发生率高,可达10%～40%。易并发迁徙性化脓性病灶(10%～28%)和脓毒性血栓性静脉炎(5%～12%)。败血症可呈暴发型伴高病死率,如产气荚膜梭菌败血症,常有溶血、黄疸、休克和肾衰竭,病情危重。近年来也发现部分败血症病情轻微,无严重的毒血症表现,而呈良性经过,病程自限,不经抗菌治疗可康复。部分女性患者及新生儿血培养证实为产气荚膜梭菌,但也呈轻症表现。不同原发感染部位和能否纠正潜在疾病,导致抗感染的疗程很大不同(3～10个月)。

2. 心内膜炎 厌氧菌引起心内膜炎发生率占心内膜炎的1.5%～10%不等,并有日益增多的趋势。常见的病原为拟杆菌、梭形杆菌、梭状芽胞杆菌、角化丙酸杆菌以及微需氧和厌氧链球菌。入侵途径主要为口腔,较少见的为胃肠道。临床表现不同于一般亚急性细菌性心内膜炎,多见于无原发心脏病患者。厌氧菌侵入正常的瓣膜,且常引

起栓塞、瓣膜破坏。更严重的并发症为心肌脓肿或瓣膜及其他支持结构的破坏或穿孔，常引起心力衰竭。如系厌氧或微需氧链球菌所致者则类似草绿色链球菌，也可入侵原有病变的瓣膜。

（八）皮肤和软组织感染 厌氧菌性皮肤和软组织感染的病原大多为混合性，常见于手术、创伤和缺血的部位，致病菌常为内源性者，在身体易受污染的解剖部位，如肠道或盆腔手术伤口、会阴、压疮等处受染机会较大。其特征为常有腐臭分泌物、产气、广泛组织坏死，并有延伸至皮下组织和筋膜面形成窦道的倾向。多数由需氧和厌氧菌协同引起，某些厌氧菌可引起下列特殊的临床综合征。如由微需氧链球菌和金葡菌协同作用引起的进行性细菌协同感染性坏疽；协同性坏死性蜂窝织炎（一种进行性软组织感染）；慢性窦道状溃疡多由微需氧链球菌引起；坏死性筋膜炎；链球菌肌炎（由厌氧链球菌引起的产气性坏死性肌炎）。

（九）口腔、面颊部感染 致病菌多为梭形杆菌、螺旋体和产黑色素普雷沃菌以及消化链球菌。以往报告的走马疳（坏死性口炎）主要见于口腔，但亦可累及鼻、耳道、阴唇、肛门、包皮等处。病初全身症状不显著，但随着走马疳的发生，症状突然加剧，高热，显著衰竭，神情淡漠，局部有腐臭味，牙龈及其邻近面颊内侧可见深墨绿色坏死区，周围红肿显著。病变迅速扩散，可累及骨膜和骨质，如不及时治疗可使整个面部毁损而死亡。由于局部血管内血栓形成，故很少出血，病程一般为5～10日。在抗生素问世前病死率极高，可达70%～100%。本病的诱因为全身性疾病，如麻疹、天花、疟疾、黑热病等，营养不良、口腔卫生不佳等。多见于儿童，成人极为少见，但在肿瘤患者有时偶可见到。随着抗生素的应用，本病已少见。

【实验室检查】

（一）标本的采集与运送 由于无芽胞厌氧菌为人体正常菌群，且在一定范围内为优势菌远多于需氧菌，因此一切可能污染正常菌群的标本都不宜做厌氧菌检测，如痰液、齿龈拭子、小肠内容物、咽喉内拭子、溃疡及阴道分泌物、排泄尿、粪便、洗胃液等。

不同部位的标本采集方法各有特点：①闭合性脓肿（包括胸腔）：用注射器抽取脓液后，注射针头插入无菌橡皮塞内以免空气侵入。但溃破的脓肿应先用棉签擦去表面脓液取深部脓液。②支气管：用Wimberg双层聚四氟乙烯套管绒毛刷，在利多卡因局部麻醉后取样。③尿液：严格消毒后经耻骨联合上方穿刺，但常规使用有困难，目前仍以清洁中段尿为主。④生殖道及盆腔：以吡咯烷酮碘消毒后，后穹隆穿刺取盆腔渗出液。子宫分泌物用双套管抽取，抽取后将取样管退回外套管后取出，以防阴道正常菌群污染。⑤阑尾脓肿和腹腔内脏器感染：无菌手术切开后抽取。⑥口腔：使用Newman带空气导管的倒刺或活动尖端的刮器采样，导管可抽回内管并充入无氧的CO_2，标本采集后退回外套管后取出。⑦血液：应在用抗菌治疗前短期内采血2～3次，采血量多，阳性率高，一般血液与培养液的比例以1∶10～1∶20为宜，抗凝剂以选择多聚茴香磺酸钠为宜。

标本采集后应尽量不接触空气，标本运送可采用下列方法：①针筒运送法：用无菌针筒抽取标本后，排出多余的空气，针尖插入无菌橡皮塞，隔绝空气，运送至实验室，此法适用于运送各种液体标本；②无氧小瓶运送法：以无菌青霉素小瓶采样，瓶内装培养基0.5ml，加少量亚甲蓝或刃天青（resazurin）作为氧化还原指示剂，加盖密封，此法适用于运送小量脓液；③大量液体标本运送法：装满标本瓶，即可驱除瓶中空气，加盖密封运送；④组织块运送法：组织块置密闭厌氧罐中运送，罐内放入一团以酸化硫酸铜浸泡处理过的铜丝绒以吸氧；⑤厌氧培养袋运送法：将标本床旁接种于预还原厌氧灭菌培养基，然后将平板放入厌氧袋中运送。棉拭最好勿用，如系棉签采集的标本，应直接插入预还原培养基如硫乙醇酸钠培养液中洗出、挤干，将洗出悬液再按上述吸出物（抽出物）接种培养基即可。

（二）培养 为使培养基在接种前处于无氧状态，初代培养用的平板应新鲜配制，4小时内用完或放入充以CO_2的不透气密封塑料袋中，4℃保存，1～2日内用完。也可将培养基在使用前放入无氧环境，预还原24～48小时。用预还原厌氧灭菌法配制的培养基，在整个配制和分装过程中均通入CO_2，使培养基不接触氧。液体培养液使用前煮沸10分钟，驱除溶解其中的氧气，迅速冷却后立即接种。

非选择性培养基目前最常用者为牛心脑浸出液和布鲁菌肉汤两种基础培养基。

选择性培养基利用其选择性，可在众多的细菌中，选出主要的致病菌。根据标本的来源，选择相应的培养基。目前常用的选择性培养基有：卡那霉素-万古霉素溶血平皿（KVLB）；拟杆菌胆汁七叶灵琼脂（BBE）；卵黄琼脂（EYA）；苯乙醇琼脂（PEA）；环丝氨酸、头孢西丁、果糖琼脂（CCFA）；改良Fm培养基等。在标本接种前，如能先进行直接涂片染色镜检，以了解细菌形态和染色法，初步估计标本中的可能细菌，再选用培养基将更具针对性。厌氧菌中的放线菌属、双歧杆菌属、乳杆菌属和消化链球菌属都有不少菌种或菌株为微需氧菌，通过用同一菌落分别在有氧、无氧或5%～10% CO_2环境中进行培养的耐氧试验（aerotolerance test），可测出各种细菌对氧的需求，而命名为需氧、厌氧、微需氧等不同类型的细菌。

厌氧菌接种后应放入厌氧培养装置和仪器中以维持厌氧环境。目前临床常用的厌氧培养装置有厌氧罐或厌氧缸、厌氧袋和厌氧箱或厌氧室三种系统，三者对厌氧菌检出率基本相同，但以厌氧罐最简便实用。培养一般需1周以上才能作出结论。

（三）鉴定

1. 厌氧菌的常规鉴定　包括菌落形态、溶血性、色素产生、经紫外线照射有无荧光现象、菌落涂片、染色和镜检。

生化反应、动力、毒力试验等；其中糖发酵试验为基本的生化反应，常规采用试管法，培养基用量大，需时长，目前已发展微量、快速、商品化的鉴定系统。对于一般的临床实验室，多使用 Finegold 厌氧的三级鉴定方法进行鉴定：①一级鉴定：又称初级鉴定，一般为对初代培养结果的鉴定，主要根据标本的来源、耐氧试验、选择性培养基生长和细菌菌落形态、溶血性、色素产生、镜下菌细胞特征等报告厌氧菌检出结果。一般只能鉴定到类、群或属及大种。如在七叶苷胆汁(BBE)平板上出现黑色带晕的大于 1mm，镜检为革兰阴性杆菌，染色不均、菌体可见未染色空泡、多形态可初步定为脆弱类杆菌。②二级鉴定：在一级鉴定的基础上结合细菌生长特性、生化试验结果等将厌氧菌的属和种作进一步鉴定。③三级鉴定：在一、二级鉴定的基础上，补充被鉴定菌的代谢产物的色谱分析，以正确定出菌属，并补充生化性状测定以及 DNA 中 G+C mol%测定或使用标准菌株进行杂交试验以确定菌种。

2. 气相色谱(与离子色谱)分析(gas chromatogram, gas chromatography, GC)　包括细菌代谢产物和细胞成分的分析。不同菌属与菌种的厌氧菌在代谢过程中可产生种类与数量各不相同的挥发性和非挥发性短链脂肪酸以及醇类产物，挥发性脂肪酸有乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、异戊酸、己酸、异己酸等可用气相色谱分析鉴定，而非挥发性脂肪酸如丙酮酸、乳酸、琥珀酸等不能直接进行气相色谱分析，必须先用甲醇或三氟乙硼等酯化，生成甲基衍生物再行氯仿提取进行气相色谱分析。临床标本(如脓液等)中也有脂肪酸累积，故可以乙醚或氯仿提取制谱分析，在收到标本1小时内即可作出有无厌氧菌的初步诊断，但为确诊是何种厌氧菌仍需作进一步鉴定。

11

也可作厌氧菌细胞成分的气相色谱分析，将细菌细胞皂化释出脂肪酸，加入甲醇甲基化后进行气相色谱分析，鉴定结果客观，重复性好。

3. 免疫学检查及其他　荧光抗体技术(包括直接与间接)能成功地识别各种厌氧菌(如拟杆菌、梭菌、梭杆菌、丙酸杆菌等)。临床厌氧感染中，致病菌以脆弱拟杆菌(B. f)最为常见，国外虽有荧光抗体商品，但价格昂贵。国内学者从分离得的 B. f 中，精筛出一株 B. f，制备得高价免疫血清，以荧光标记后，检测 B. f，阳性率达 100%，而非 B. f 菌荧光抗体染色均为阴性。间接免疫荧光法用于诊断产气荚膜梭菌(Cp)、B. f、产黑色素普雷沃菌、核梭杆菌等感染的研究，并与细菌培养法比较，两者的符合率相当高；用免疫酶标组化诊断 Cp 与培养法和荧光抗体染色法的结果进行比较，三者的阳性率基本一致，有快速诊断的价值。国内亦已开始应用 Bf DNA 探针于临床，其敏感性为 89.8%，特异性为 97.3%。基因扩增技术(PCR)亦已用于研究，采用 16S rRNA 的方法进行分类的准确度远高于表现型分类方法，同时还是鉴定一些常规检测方法难以区分的有效方法。

【诊断】

厌氧菌感染诊断的确立有赖于特征性临床表现及可靠的细菌学检查结果。在临床上提示厌氧菌感染的线索是：

1. 脓液或渗出液有腐败性臭味或甜味，此为最重要的临床线索。以往认为腐败性臭味是由大肠埃希菌所引起的，但菌并无臭味。但必须提到的是某些厌氧菌如革兰阳性厌氧菌可不产生臭味，厌氧菌感染灶不与体外相通时也可以不具有臭味。

2. 某些特殊部位的感染如拔牙后下颌蜂窝织炎、牙感染、吸入性肺炎、肺脓肿、脑脓肿、腹膜炎、腹腔内脓肿、肠道或产道手术或创伤后伤口感染、宫颈炎、输卵管卵巢脓肿、产后感染、感染性流产、肛周脓肿、人或动物咬伤后感染，以及接近黏膜面的感染，均应高度怀疑为厌氧菌或混合感染。

3. 感染时有组织坏死、坏疽、气体形成、假膜形成或在恶性肿瘤坏死的基础上发生感染，或在渗出物中有硫黄颗粒(放线菌)，或血性渗出物呈黑色，在紫外光下显示荧光(产黑色素普雷沃菌可产生黑色素)。

4. 伴有脓毒性栓塞性静脉炎，易招致远处脏器单个或多发的迁徙性脓肿。

5. 某些特异的临床综合征如气性坏疽、放线菌病、破伤风、肉毒中毒和假膜性肠炎等。

细菌学检查提示厌氧菌感染的线索是：

1. 脓性标本常规培养无细菌生长，但革兰染色却见到大量细菌，且形态上较一致。

2. 在硫乙醇酸钠液体或琼脂深处的厌氧带有菌落生长，常提示为厌氧菌生长。

3. 培养物产气并有腐败的恶臭。

4. 在含有 100μg/ml 卡那霉素或新霉素的培养基中有革兰阴性杆菌生长。

5. 在厌氧琼脂平板上有典型菌落，刚长出的产黑色素普雷沃菌菌落在紫外光下呈红色荧光。

【治疗】

厌氧菌感染的治疗应根据其临床表现、感染的部位、细菌种类决定其治疗方案，然其共同的原则为建立不利于厌氧菌生长繁殖的环境(包括外科治疗)和选择有针对性的抗菌药物。对少数产外毒素的厌氧菌感染如破伤风、肉毒杆菌食物中毒，宜同时应用抗毒素，详见有关的章节。对严重感染患者应加强支持疗法、酌情输血浆或全血，积极治疗原发疾病。

(一) 破坏厌氧环境　包括局部病灶的切开引流、坏死组织的清除、明显肿胀伴气体形成病变组织的减压，以及并存的恶性肿瘤、异物、梗阻、血栓的去除等。为控制感染扩散和减轻毒血症，必要时施行截肢、子宫切除等手术。浅表厌氧菌感染局部可用过氧化氢溶液冲洗。高压氧治疗适用于骨及软组织厌氧菌感染患者。

(二) 抗菌治疗　抗菌药物的选用应根据细菌培养及药物敏感试验的结果而定，但由于厌氧菌培养需要一定的时间和条件，临床上常在获得实验室结果以前医生已作出抗厌氧菌治疗的重要决定，故国际临床实验室厌氧菌药敏试验标准化工作组委员会认为厌氧菌的药物敏感试验不应列为常规，只有在以下几种情况下才做：①确定新抗菌药物的抗菌活性；②监测不同地区厌氧菌对常用抗菌药物敏感性的差异；③在某些特殊感染中如厌氧菌脑脓肿、心内膜炎、骨关节感染、难治性复发性菌血症等作为治疗药物选择的指导。厌氧菌感染抗菌药物的选择可根据感染部位的不同作出初步的推断，一般横膈上下的致病菌有较大差别，膈以上（包括中枢神经系统、头颈部和胸膜肺）的致病菌对青霉素大多敏感；膈以下的感染如腹腔内和女性生殖道感染，脆弱拟杆菌为常见致病菌。现将常用的抗厌氧菌药物分别介绍如表 11-10-14 所示，作为治疗时药物选择的参考。

表 11-10-14　抗厌氧菌药物表

药物与抗菌活性	说　明
厌氧菌敏感率 98%以上	
甲硝唑等咪唑类衍生物	对大多数菌属均有杀菌作用，体外试验对丙酸杆菌及放线菌的活性较差
氯霉素	几乎对所有临床分离到的厌氧菌均有良好的抗菌活性
亚胺培南等碳青霉烯类	对大多数产β-内酰胺酶拟杆菌有抗菌作用，但从 350 株的脆弱拟杆菌中发现 2 株能产生抑制亚胺培南的新型β-内酰胺酶
替卡西林/克拉维酸或氨苄西林/舒巴坦	仅亚胺培南与头孢西丁能拮抗脆弱拟杆菌产生的β-内酰胺酶的水解作用，加入β-内酰胺酶抑制剂后可明显地提高其体外抗菌活性
厌氧菌敏感率为 85%以上	
克林霉素	10%～20%脆弱拟杆菌株耐药，某些梭状杆菌特别是产气荚膜梭菌耐药
头孢西丁	10%～20%脆弱拟杆菌株耐药，疗效差异至少部分是取决于使用方法，对梭状芽胞杆菌疗效差
大剂量抗假单胞菌属青霉素类	对脆弱拟杆菌的β-内酰胺酶相对地有拮抗作用，应用必须大剂量
敏感率不确定	
青霉素	对产酶厌氧菌无效，对所有脆弱拟杆菌、对多数产黑色素普氏菌及一些梭状芽胞杆菌无效
其他头霉素类（头孢替坦等）、氧头孢烯类（拉氧头孢）	对大多数厌氧菌感染的疗效较青霉素差，目前发表证明其疗效的文献尚少
四环素类	对大多数厌氧菌及绝大多数脆弱拟杆菌无活性，米诺环素、多西环素作用稍强
万古霉素类	对革兰阳性厌氧菌有效，对革兰阴性菌无效
红霉素等大环内酯类	对大多数梭杆菌及多数脆弱拟杆菌无效
耐药	
氨基糖苷类	
单环β内酰胺类	

1. 甲硝唑　本品属咪唑类化学合成药，为杀菌剂，对大多数厌氧菌均有杀菌作用。厌氧菌的低氧化还原电势能还原甲硝唑的硝基，产生细胞毒物质，抑制细菌 DNA 的合成，促使细菌死亡。甲硝唑被还原的中间产物对氧十分敏感，在有氧环境下易失活，故只对厌氧菌发挥作用，对微需氧菌的作用不稳定，对兼性菌和需氧菌则无效。在临床上，甲硝唑对腹腔内感染、女性盆腔感染、脑脓肿和厌氧菌骨髓炎等常有良好疗效。对某些胸膜肺部厌氧菌感染疗效差，可能与微需氧菌混合感染有关。厌氧球菌对甲硝唑亦较敏感。甲硝唑浓度为≤8mg/L 时，能抑制 95%的脆弱拟杆菌和几乎全部产黑色素普雷沃菌；浓度为≤2mg/L 时，对梭状芽胞杆菌有抑制作用；浓度为≤1mg/L 时可抑制梭杆菌。放线菌属、乳酸杆菌、丙酸杆菌对甲硝唑大多耐药。

甲硝唑的组织分布好，能透过血脑屏障。其给药途径与剂量：静脉滴注剂量 7.5mg/kg，每 6 小时 1 次，1 日量不能超过 4g。疗程一般可为 7～10 日，也可视病情而定。口服生物利用度高，剂量 0.4～0.6g，每日 3 次，疗程同前。

替硝唑与奥硝唑的抗厌氧菌谱与甲硝唑基本相同。但口服相同剂量后的血药浓度略高，半衰期稍长，不良反应较少。

2. 克林霉素和林可霉素　克林霉素是林可霉素的半合成衍生物，其抗菌作用与临床疗效均优于林可霉素。克林霉素对大多数厌氧菌包括消化球菌、消化链球菌、拟杆菌、梭杆菌、真杆菌、丙酸杆菌以及大多数放线菌属均有良

好的抗菌活性。已报告20%～30%脆弱拟杆菌对本品耐药，某些梭杆菌特别是产气荚膜杆菌亦耐药。克林霉素对大肠埃希菌和兼性革兰阴性菌很少有活性，故在治疗混合性感染时应加用其他抗菌药物如氨基糖苷类抗生素。厌氧菌腹腔感染、女性盆腔感染、皮肤和软组织感染、骨和关节感染均可采用克林霉素治疗，对厌氧菌引起的胸膜肺部感染，克林霉素的疗效优于青霉素类。本组药物难以透过血脑屏障；长期应用易引起腹泻和艰难梭菌所致的假膜性肠炎，林可霉素的发生率为高。常用剂量为1.2～1.8g/d，分2～3次静脉滴注，疗程可视病情而定。

3. 氯霉素　体外试验表明氯霉素对需氧菌与厌氧菌的抗菌谱广，除少数产气荚膜梭菌外，对拟杆菌和大多数其他厌氧菌均有良好的抗菌活性，且易透入各种体液、组织中，包括脑脊液。对大肠埃希菌等肠杆菌科细菌、链球菌也有一定活性。故临床上本品常用于病原未明的严重厌氧菌感染，其疗效肯定。尤其是中枢神经系统感染，本品仍不失为良好的选用药物，本品也可用于治疗呼吸道和腹腔内的厌氧菌感染和混合感染。常用剂量为每日2g，分次静滴，疗程视病情而定。

4. β-内酰胺类抗生素　消化球菌、产气荚膜梭菌、梭杆菌、放线菌等对青霉素和头孢菌素较敏感，而脆弱拟杆菌对青霉素、羧苄西林、替卡西林、头孢唑林及二代、三代、四代头孢菌素如头孢噻肟、头孢哌酮等均耐药，故这些药物的疗效均令人失望，此与多数脆弱拟杆菌存在β-内酰胺酶有关。使用β-内酰胺酶抑制剂（如克拉维酸和舒巴坦）联合制剂可使阿莫西林、替卡西林、氨苄西林、头孢哌酮等抗生素的抗菌谱扩大，抗菌作用显著增强，从而对多种产β-内酰胺酶的细菌产生明显协同作用，现有制剂有阿莫西林/克拉维酸、替卡西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦、头孢哌酮/舒巴坦等，可用于脆弱拟杆菌等感染。根据美国8个医学中心1981—1986年对脆弱拟杆菌的体外药敏检测，发现在β-内酰胺类抗生素中活性最强的为亚胺培南、替卡西林-克拉维酸联合制剂、头孢西丁等，上述药物能耐厌氧菌产生的β-内酰胺酶，故对拟杆菌有较好的活性。

5. 大环内酯类　本类的抗菌作用逊于克林霉素，两者有交叉耐药性。主要作用于厌氧球菌，仅用于口咽部感染。

6. 万古霉素和去甲万古霉素　对各种革兰阳性菌包括球菌与杆菌均有强大抗菌作用，最低抑菌浓度（MIC）大多为0.06～5mg/L，为快效杀菌剂。口服对艰难梭菌所致的假膜性肠炎具极好的疗效。成人剂量每日2g，分次口服，疗程7～10日。

7. 四环素类　抗厌氧菌作用较氯霉素、克林霉素和甲硝唑差，对放线菌属和痤疮丙酸杆菌则有较强的抗菌活性，其中半合成四环素作用稍强，因此除放线菌病外临床上一般不用于厌氧菌感染的治疗。

8. 氟喹诺酮类　对厌氧菌的作用多数认为较差或不稳定，国外合成了若干氟喹诺酮新品种，对所有290株厌氧菌（包括脆弱拟杆菌和其他拟杆菌、梭菌、梭杆菌、消化链球菌、丙酸杆菌等）均有良好活性（对≤2mg/L的浓度均敏感），但有待临床验证。近年有研究显示莫西沙星在治疗厌氧菌感染中有显著疗效且较少产生耐药菌株。

9. 氨基糖苷类　对厌氧菌是无效的，而且某些厌氧菌感染的发生和本类应用有关，由于氨基糖苷类抑制了一些有益菌，助长了厌氧菌的发生。

厌氧菌感染部位的不同，其致病菌种类也不相同，故治疗药物选择上有一定的特殊性，不同部位感染的药物选择分列如下：

1. 口腔厌氧菌感染　致病菌为口腔寄殖菌群，主要为消化球菌、消化链球菌、梭杆菌属、韦荣球菌属、口腔拟杆菌及真杆菌属等，首选青霉素，次选红霉素等大环内酯类或克林霉素。

2. 呼吸系统厌氧菌感染　主要致病菌为消化链球菌、产黑色素普雷沃菌、梭杆菌属、梭菌属和脆弱拟杆菌，多数为混合感染。首选克林霉素，次选氯霉素或甲硝唑，均宜与氨基糖苷类抗生素联合。

3. 腹腔内厌氧菌感染　常见致病菌为脆弱拟杆菌、产气荚膜梭菌和厌氧球菌，常与兼性菌混合。首选甲硝唑或克林霉素，次选为氯霉素，均宜与庆大霉素等氨基糖苷类联合。

4. 妇产科厌氧菌感染　主要致病菌为厌氧链球菌、拟杆菌、梭杆菌和梭菌，可有兼性菌混合感染。首选青霉素类，次选克林霉素或甲硝唑，可与氨基糖苷类联合。也可选用头霉素类、β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂复合制剂等。

5. 中枢神经系统感染　常见致病菌为消化链球菌、梭杆菌、脆弱拟杆菌，部分呈混合感染。首选氯霉素加青霉素类，或甲硝唑加青霉素类。剂量均宜大。

6. 骨与关节厌氧菌感染　较少见，致病菌以拟杆菌为主，首选克林霉素，次选氯霉素或甲硝唑。

7. 皮肤软组织厌氧菌感染　常由产气荚膜梭菌、厌氧球菌引起。首选青霉素，次选克林霉素。

8. 艰难梭菌所致假膜性肠炎　首选万古霉素类（口服）或甲硝唑。

（三）其他支持与对症治疗　包括维持水、电解质平衡，输血，纠正休克，患肢的固定等亦属重要。并发血栓性静脉炎或DIC时有应用肝素等抗凝剂的指征。局部可用3% H_2O_2冲洗和全身给氧，重症患者可考虑高压氧舱治疗。

【预防】

应防止体内正常厌氧菌群或体外厌氧菌带入伤口、闭合空腔或其他可能招致感染的部位。对外伤伤口，最有效的预防感染措施是尽快彻底清创、去除异物与死腔、重建良好的血供。如患者需要转送，不能立即进行清创，可予以预防性应用抗厌氧菌药物；腹部贯穿性外伤，尤其是累及结肠

时，有应用抗厌氧菌药物预防的指征。慢性病灶如慢性中耳炎、鼻窦炎、乳突炎的积极治疗可预防颅内厌氧菌感染。体弱、神志不清或有吞咽困难者进食时应注意防止吸入。有瓣膜病变的心脏病者行牙齿外科手术或瓣膜修复术时应给予预防性抗厌氧菌药物。为预防产后败血症应注意胎膜早破、产程延长和产后出血的处理。

参考文献

1. 王左，蒋栋能. 厌氧菌内源性感染的临床研究. 检验医学与临床，2010，14(7)：1517-1519.

2. Mandell GL，Bennett JE，Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York：Churchill Livingstone Inc，2010.

3. Woo PC，Chung LM，Teng JL，et al. In silico analysis of 16S ribosomal RNA gene sequencing-based methods for identification of medically important anaerobic bacteria. J Clin Pathol，2007，60(5)：576-579.

4. Itzhak Brook. The role of anaerobic bacteria in bacteremia. Anaerobe，2010，16(3)：183-189.

5. Itzhak Brook. The Role of Anaerobic Bacteria in Mediastinitis. Therapy in Practice，2006，66(3)：315-320.

6. Itzhak Brook. Microbiology and management of joint and bone infections due to anaerobic bacteria. Orthopaedic science，2008，13(2)：160-169.

7. Löfmark S，Edlund C，Nord CE. Metronidazole Is Still the Drug of Choice for Treatment of Anaerobic Infections. Clin Infect Dis，2010，50 (1)：S16-23.

第三十节　败　血　症

朱利平

败血症（septicemia）是指病原菌侵入血流并快速繁殖后，其组分、毒素及代谢产物等所引起的全身炎症反应综合征（systemic inflammatory response syndrome，SIRS）。病原菌通常指细菌，也可为真菌、分枝杆菌等。血培养多为一种病原菌，但也可以有两种或两种以上病原菌。临床表现一般为急性起病，寒战、高热，呼吸急促，心动过速，以及皮疹、关节肿痛、肝脾大等。严重者可出现急性器官功能障碍，称之为重型败血症。病情进一步加重后可发展为感染性休克、弥散性血管内凝血（DIC）和多器官功能衰竭。败血症是一种严重的血流感染（blood stream infection，BSI），即使给予合理的抗菌药物治疗，病死率仍较高。关于败血症、菌血症、SIRS、脓毒症有关分类及诊断标准详见第十篇第二章第二节“感染性休克”。

【病原】

（一）致病菌的流行特征

1. 致病菌的分布　在不同时期、不同地区以及抗菌药物应用情况不同，败血症的致病菌所占比例有很大差异。20世纪最常见致病菌为大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌（金葡菌）、肺炎链球菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌，其中以革兰阴性杆菌为主，在致病菌中所占比例高达70%以上。而21世纪初临床分离细菌中，最常见的致病菌则为金葡菌、大肠埃希菌、凝固酶阴性葡萄球菌、肠球菌属、克雷伯菌属，革兰阳性菌败血症呈显著上升趋势。而近年医院血流感染监测结果显示，最常见病原菌依次为凝固酶阴性葡萄球菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金葡菌及鲍曼不动杆菌，革兰阳性菌和革兰阴性菌几乎各占一半。虽然各地不同时期败血症的致病菌有很大差异，但总的来说，革兰阴性菌仍以大肠埃希菌多见，革兰阳性菌则以葡萄球菌为主。此外，厌氧菌败血症也不容忽视，虽然所占比例曾一度下降，但近年来又开始增多，除了腹腔感染、外科手术、妇产科疾病等过去常见基础疾病外，又出现了一些新的特点，如老年人居多，且半数为恶性肿瘤患者，尤以血液系统和消化道恶性肿瘤多见，其次为泌尿系统肿瘤，可能与免疫抑制剂的大量使用及易涉及厌氧菌有关。病原菌仍以脆弱拟杆菌为主，但梭菌属及消化链球菌属也开始增多，而消化链球菌属对甲硝唑的敏感性在下降。更值得注意的是20世纪90年代以来，国内外医院真菌败血症呈显著增多趋势，可占到5%～12%，以白念珠菌为主，但非白念珠菌（如光滑念珠菌、近平滑念珠菌、热带念珠菌等）的构成比正在显著上升，如骨髓移植等患者非白念珠菌所占比例甚至大大超过白念珠菌，已引起高度重视。

2. 致病菌的耐药性　随着抗菌药物的广泛应用，致病菌的耐药性也呈显著增加趋势。在20世纪70年代初，由于广谱青霉素和第1代头孢菌素的应用，临床开始出现革兰阴性杆菌产生β-内酰胺酶及其所致的耐药性问题，20世纪80年代以后，因各种头孢菌素及超广谱β-内酰胺类的广泛应用，又导致革兰阴性菌产生新的β-内酰胺酶，出现多重耐药菌株，在医院内迅速传播。以产超广谱β-内酰胺酶（ESBLs）和头孢菌素酶（AmpC酶）者最为突出，ESBLs可以破坏大多数β-内酰胺类抗生素，通常对SMZ、氨基糖苷类、氟喹诺酮类等呈交叉耐药。产ESBLs细菌以克雷伯菌属、大肠埃希菌及其他肠杆菌最为常见，我国大多数地区均有检出，经济发达地区检出率更高。产AmpC酶细菌往往表现为对所有的第3代头孢菌素、头霉素、氨曲南等耐药，克拉维酸、舒巴坦和三唑巴坦3种酶抑制剂对AmpC酶的抑制作用也很差。AmpC酶高产的细菌有肠杆菌属、枸橼酸菌属、沙雷菌属、不动杆菌属及铜绿假单胞菌等。近年来还出现一些包括对碳青霉烯类也耐药的严重耐多药革兰阴性杆菌，如铜绿假单胞菌、不动杆菌等非发酵菌；与此同时，革兰阳性球菌中葡萄球菌和肠球菌耐药性亦有变化，约半数菌株对苯唑西林耐药。尤其是近年来出现的对万古霉素中介的金葡菌（VISA）以及耐万古霉素金葡菌（VRSA），给临床医师带来极大的挑战。地区或医院不同，其耐甲氧西

林金葡菌(MRSA)所占比例差异较大。如美国报告耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)占凝固酶阴性葡萄球菌的73%~86%，MRSA占金葡菌的27%~31%，自20世纪70年代以来该比例呈逐年上升趋势。国内近来有报道医院感染金葡菌败血症中50%左右为MRSA，凝固酶阴性葡萄球菌中MRCNS仍占80%左右。肠球菌耐药性也呈上升趋势，尤其是出现了耐万古霉素肠球菌(VRE)，以屎肠球菌为多见，给临床治疗带来了困难。肺炎链球菌、草绿色链球菌和溶血性链球菌对青霉素敏感性也呈下降趋势，三者对青霉素敏感率分别降至63.9%、79.4%和84.3%，部分草绿色链球菌对万古霉素也耐药，对大环内酯类的敏感性也在下降。真菌败血症主要是由念珠菌所致，其中白念珠菌大多对氟康唑、两性霉素B、氟胞嘧啶敏感，而非白念珠菌对氟康唑的敏感性在下降，克柔念珠菌对氟康唑天然耐药。总之，各种致病菌的耐药性均在增加，但不同时期、不同地区(包括医院、病区)的菌株耐药水平各不相同。

(二) 常见致病菌特点

1. 致病菌的种类与原发感染病灶、入侵途径有着密切关系　通常由皮肤软组织、手术后伤口感染引起的败血症，以葡萄球菌属最为常见；泌尿道感染所致败血症常见病原菌为大肠埃希菌、变形杆菌属、金葡菌、肠球菌属等；若为留置导尿、尿路手术后败血症，可能致病菌为肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌、肠球菌属和真菌；腹腔、盆腔、肝胆系统的可能致病菌为肠杆菌科细菌和厌氧菌。严重烧伤后败血症致病菌以葡萄球菌属、铜绿假单胞菌多见，也可为肠杆菌科细菌及真菌等。应用导管及输液装置者可能有葡萄球菌属、肠杆菌属、念珠菌属。肺部感染所致败血症因感染方式不同，其致病菌也有所不同，社区获得性肺炎者致病菌为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、金葡菌等；医院获得性肺炎者致病菌主要为革兰阴性杆菌；而医院吸入性肺炎的致病菌还应包括厌氧菌；若为气管切开或使用机械通气患者，可能致病菌为肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌和金葡菌。

2. 不同人群感染的致病菌也有所不同　由于成人的肺部、泌尿生殖系统及胆系感染多见，所以肠杆菌科细菌、肠球菌属及厌氧菌所致败血症较小儿多见；儿童中则以肺炎链球菌、金葡菌、大肠埃希菌败血症更为常见；新生儿免疫功能不完善，细菌入侵门户多，其病原菌以表皮葡萄球菌、金葡菌、B组溶血性链球菌、大肠埃希菌多见；女性由于尿路感染多于男性，因此大肠埃希菌败血症明显较男性为多。而糖尿病伴有菌尿患者易发生肠杆菌科细菌败血症。严重烧伤或免疫功能严重低下者还可见由两种或两种以上致病菌同时或先后感染的复数菌败血症。医院散发感染败血症的病原菌主要为凝固酶阴性葡萄球菌、金葡菌、肠杆菌属、肠球菌属、铜绿假单胞菌、念珠菌属等所致；医院局部流行菌株败血症主要为铜绿假单胞菌、克雷伯菌属、沙雷菌属、肠杆菌属、不动杆菌属、凝固酶阴性葡萄球菌、金葡菌、肠球菌、念珠菌，其耐药性也最显著，尤其是重症监护室(ICU)中获得的病原菌。免疫缺损患者特别是粒细胞缺乏患者，易发生耐药的革兰阴性杆菌、葡萄球菌属和真菌败血症。

【发病机制与病理】

致病菌经各种途径进入血液循环后是否能引起败血症，与致病菌的数量、毒力、人体的免疫防御功能及遗传易感多态性相关。少量病菌进入血液循环后，如人体的免疫功能正常，可迅速被吞噬细胞、中性粒细胞等吞噬而清除，一般无明显毒血症表现。当人体抵抗力因各种慢性病、免疫缺陷等而减弱，或侵入的细菌毒力强、数量多，则细菌可在血液中大量生长繁殖而产生败血症。

(一) 病原菌的致病力　金葡菌具有多种酶和毒素，如血浆凝固酶、α溶血素和肠毒素等，有助于细菌的生长、繁殖和扩散，导致严重的败血症，其产生的肠毒素F与中毒性休克综合征有关。大肠埃希菌等革兰阴性杆菌的内毒素能刺激炎症介质的释放，损伤血管内皮细胞和心肌、启动凝血系统、激活补体，因此可导致休克、DIC等。铜绿假单胞菌分泌内、外毒素及蛋白分解酶，可造成坏死性皮肤损害及严重的脏器损伤。肺炎链球菌及肺炎克雷伯菌等具有荚膜，可对抗吞噬及体液中的杀菌物质。

(二) 人体的免疫防御反应

1. 皮肤及黏膜的防御作用　完整的皮肤和黏膜是防止细菌入侵的天然屏障。由于皮肤和黏膜的血管和淋巴组织丰富，局部如有炎症，细菌易从此处进入淋巴和血液循环。挤压皮肤炎症或脓肿，可使局部防御功能破坏，细菌更易入侵。严重烧伤时皮肤创面为细菌入侵敞开门户，皮肤坏死和血浆渗出又为细菌繁殖创造了良好的环境，因此败血症的发生率较高。尿路、胆道或胃肠道黏膜的破损除易引起细菌感染外，如同时有机械性梗阻如结石嵌顿、通道狭窄等则可因内容物或排泄物积滞、内脏压力增高、管壁紧张等而使细菌易于侵入血液循环。

2. 全身性免疫反应　各种不同的原发疾病可造成相应的免疫功能异常，不同的免疫功能缺陷有利于某些致病菌感染的发生，如：①各种黏膜分泌物中分泌型免疫球蛋白(IgA)减少，可使细菌易入侵呼吸道或肠道等而发生感染，低丙种球蛋白血症者易发生肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、金葡菌等感染；②急性白血病及肿瘤化疗时颗粒细胞减少，吞噬细胞功能障碍，易发生革兰阴性杆菌、金葡菌及真菌感染；③多发性骨髓瘤及慢性淋巴细胞性白血病者体液免疫受损，易感染有荚膜的细菌；④霍奇金病、AIDS和器官移植者细胞免疫功能缺损，易造成细胞内生长的微生物，如单核细胞增多性李斯特菌、念珠菌、隐球菌和军团菌等的感染；⑤脾切除及镰形细胞病患者因补体功能受损，也易感染有荚膜细菌。

各种慢性疾病，如肝硬化、糖尿病、肾病综合征等由于代谢紊乱、免疫球蛋白合成减少、粒细胞吞噬功能和单核-

吞噬细胞系统功能减弱等而易招致细菌感染。肝硬化者因出现侧支循环，从肠道入侵的细菌可直接进入体循环而引起败血症。

3. 医源性因素　抗肿瘤药、糖皮质激素等免疫抑制剂以及放射治疗等均可削弱细胞免疫和体液免疫功能。广谱抗菌药物可使体内菌群失调，导致耐药的条件致病菌繁殖而造成严重的二重感染。各种原因引起的粒细胞减少是导致败血症的重要原因。各种创伤性诊断和治疗手段如插管检查、内镜检查、长期留置静脉导管、透析疗法和各种手术等都可导致细菌进入血液循环。由于接受这些检查及治疗的患者病情多数较重，机体防御功能差，而医院感染的细菌又常为耐药菌。因此，医源性血流感染是当前的重要问题。

（三）败血症的病理生理　败血症的病理生理过程为多因素综合作用的结果，微生物及其胞壁产物包括革兰阴性菌的脂多糖（LPS）、革兰阳性细菌的肽聚糖、胞壁酸复合物及真菌的多肽等，可激活细胞因子、补体、凝血系统，激肽、内啡肽，交感神经等系统，产生各种生物活性物质并相互作用，引起一系列病理生理效应，其作用的靶器官是血管内皮细胞和微循环。当 LPS 等与宿主效应细胞，如中性粒细胞、单核细胞、吞噬细胞等接触数分钟至数小时，即可诱导一些细胞因子，如肿瘤坏死因子（TNF-α）、白介素 1（IL-1）、干扰素（IFN）和各种集落刺激因子的产生。其中，TNF-α 在革兰阴性杆菌败血症病理生理改变中起关键性作用。

TNF-α 等细胞因子通过血小板活化因子（PAF）使白细胞趋化、聚集、活化、黏附血管内皮细胞、损伤血管内皮细胞、造成毛细血管壁完整性破坏及血管内液外渗导致微循环障碍。补体系统 C3a 及 C5a 的激活加重了微循环障碍。此时早期心搏出量增加，外周阻力降低，有效循环血容量减少，细胞缺氧，心、脑、肾等器官受损，出现乳酸酸中毒等。血容量减少又反射性地兴奋交感-肾上腺髓质系统，使外周阻力增加，加重了微循环障碍，使组织缺氧加重，此种情况常见于重症革兰阴性败血症及感染性休克患者。败血症可发展为重型感染性休克、DIC 及多器官功能障碍的机制见第十篇第二章第二节“感染性休克”。

（四）病理　病原菌的毒素可致组织和脏器细胞变性、坏死，心、肝、肾等脏器的实质细胞有混浊肿胀，灶性坏死和脂肪变性。毛细血管受损造成皮肤黏膜瘀点、皮疹和肺间质水肿。有些细菌如化脓性球菌引起的败血症，可形成肺、肝等迁徙性脓肿，并可引起骨髓炎、心内膜炎等。重型败血症可进一步发展为感染性休克、DIC、多器官衰竭，并出现相应的病理改变。

【临床表现】

败血症多起病急骤，发病前常有原发感染灶或引起感染的诱因，多无特异的临床表现，轻者仅具全身性感染症状，重者可造成心、肝、肾、肺等脏器损害及感染性休克、DIC 发生。各种致病菌所造成的败血症，既具有相同的临床表现，彼此间又有一定的差异性。

（一）主要临床表现

1. 毒血症　发热和寒战是败血症的常见症状，热型以弛张热和间歇热多见，少数呈稽留热、不规则热或双峰热，后者多见于革兰阴性杆菌败血症。部分患者体温不升甚至低于正常，以老年体弱者、慢性重症疾病及免疫力严重低下者多见，且预后不佳。一般全身感染症状严重，可伴有全身不适、肌肉酸痛，食欲缺乏、恶心、呕吐、腹胀、腹泻，头晕、头痛、神志淡漠、烦躁、谵妄或昏迷，贫血、肝脾大，严重者可出现黄疸、中毒性心肌炎、急性肾衰竭、DIC 等。

2. 过度换气和精神状态改变　过度换气是败血症极其重要的早期体征，甚至可出现在发热和寒战前，由于过度换气，可导致呼吸性碱中毒。早期精神状态改变仅表现为定向障碍或性格改变，后期可出现显著的感觉迟钝，甚至昏迷。常无神经系统的定位体征，精神状态改变尤易发生于婴幼儿、老年人及原有中枢神经系统疾病者。

3. 皮疹　部分患者可出现皮肤损害，表现多种多样，以瘀点最为多见，多分布于躯干、四肢、眼结膜、口腔黏膜等处，为数不多。葡萄球菌和链球菌败血症可有瘀点、猩红热样皮疹、脓疱疹等。铜绿假单胞菌败血症可出现“牛眼样”皮损，称为坏疽性深脓疱（ecthyma gangrenosum），从水疱发展而来，皮损呈圆形或卵圆形，直径 1～5cm，边缘隆起，周围皮肤呈红斑和硬结或红晕样改变，中心为坏死性溃疡。

4. 关节症状　多见于革兰阳性球菌、脑膜炎球菌、产碱杆菌等败血症，表现为大关节红、肿、热、痛和活动受限，少数患者出现关节腔积液、积脓。

5. 肝脾大　多数患者仅出现轻度肝脾大，中毒性肝炎或肝脓肿时肝大显著，伴触痛，有压痛和叩击痛，部分患者有轻至中度黄疸。

6. 迁徙性病灶　为细菌栓子栓塞于身体各组织器官所致。多见于病程较长的革兰阳性化脓性球菌和厌氧菌败血症，少数革兰阴性杆菌如肺炎克雷伯菌、鼠伤寒沙门菌等所致败血症也可引起迁徙性病灶或损害。较常见迁徙性病灶有皮下脓肿、肺脓肿、肝脓肿、化脓性关节炎、骨髓炎等。金葡菌、念珠菌等败血症还可发生感染性心内膜炎，伴有心脏扩大、心功能不全及血管栓塞等表现。

7. 感染性休克　约见于 1/5～1/3 败血症患者，有些败血症起病时即表现为休克或快速（数小时内）发展为休克，但多数先有血流动力学改变（如血压不稳），数小时后才出现休克。表现为烦躁不安，面色苍白，口唇发绀，皮肤花斑，四肢厥冷，脉搏细速，尿量减少及血压下降。

（二）常见败血症的临床特点

1. 金葡菌败血症　较常见（20%～30%），约半数以上为医院感染。原发病灶常为疖、痈、皲裂等皮肤及伤口感染或留置导管，而从呼吸道入侵者多数为机体防御功能低下的医院感染。常在原发病灶出现后一周内发生，急性起病，

寒战高热，皮疹多见，形态多样，可有瘀点、荨麻疹、猩红热样皮疹及脓疱疹等。关节症状比较明显，主要为大关节，有疼痛，局部有时伴红肿。迁徙性损害是金葡菌败血症的特点，常见多发性肺部浸润，甚至脓肿形成，其次有肝脓肿、骨髓炎、关节炎、皮下脓肿等。有文献结合尸检报告，金葡菌败血症并发心内膜炎者可高达8%，多累及主动脉瓣。由于急性心内膜炎可侵犯正常心脏瓣膜，病理性杂音的出现不及亚急性者为多。因此，如患者发热不退，有进行性贫血、反复出现皮肤瘀点、有内脏血管栓塞、血培养持续阳性等，应考虑心内膜炎的存在，需进一步做超声心动图等检查以明确诊断。对于那些小的赘生物，或发生在右侧的心脏瓣膜赘生物，经食管心脏超声更易发现。感染性休克较少见。

2. 凝固酶阴性葡萄球菌败血症　约占10%～15%，其中70%以上为医院感染，尤其多发生于大医院，常见于体内异物留置者，如静脉导管，人工关节、人工瓣膜、起搏器等。血浆凝固酶阴性的葡萄球菌正常存在于人体皮肤、黏膜表面，同时可黏附于人工假体装置及导管表面并繁殖，且分泌一种黏质覆盖在表面，黏附性强且具有抵抗吞噬细胞及抗菌药物的作用。

由于凝固酶阴性葡萄球菌为正常皮肤表面的细菌，血培养阳性常难以鉴别是污染还是感染所致。如患者有人工假体装置或免疫缺陷者，应多考虑感染；如假体装置局部疼痛、有压痛、导管进入皮肤处有红肿，人工关节功能障碍、人工瓣膜者有新出现的心脏杂音或多发性血栓形成，都是感染的有力证据。

3. 肠球菌败血症　在医院感染的败血症中可占10%左右，其中约77%为医院感染。泌尿生殖道、消化道及血管导管是其常见的入侵途径，易发生于消化道肿瘤及腹腔感染的患者。由于好发于免疫力低下患者，且对多种抗菌药物耐药，病情多危重。

4. 革兰阴性杆菌败血症　约占40%，好发于医院感染。以胆道、呼吸道、泌尿道、肠道和大面积烧伤感染时多见。一般以突起寒战开始，发热以间歇热或弛张热多见，部分患者可有体温不升、双峰热、相对缓脉等，40%左右的患者可发生休克，约1/3患者于病程早期（1～5日）出现，持续时间长，有低蛋白血症者更易发生。严重者出现多器官功能障碍，伴有心律失常、心力衰竭、ARDS、急性肾衰竭、DIC等，病情危重。肺炎克雷伯菌败血症还可出现迁徙性病灶。铜绿假单胞菌败血症以继发于严重免疫力低下及大面积烧伤者更为多见，临床表现较一般革兰阴性杆菌败血症凶险，可有较特征性中心坏死性皮疹。休克、DIC、黄疸等的发生率均较高。而关节痛、皮疹及迁徙性损害较革兰阳性菌败血症少见，多无转移性脓肿。

5. 厌氧菌败血症　约占7%～10%，常因厌氧培养不普及而漏诊。易与需氧菌掺杂一起，引起复数菌败血症。患者多为新生儿及严重免疫低下患者，主要为腹腔感染，其次为女性生殖道、压疮及呼吸道感染。临床表现与需氧菌败血症基本相似，可有高热毒血症症状重，部分患者出现黄疸（10%～40%）和贫血，其脓性分泌物呈腐败性臭味，含有气体，并可有假膜形成。临床上也易发生感染性休克与DIC，易引起血栓性静脉炎，所产生的肝素酶可使肝素降解而促凝，有利于脓毒性血栓形成，脱落后可致迁徙性病灶。可引起较严重的溶血性贫血、心内膜炎等。

6. 真菌性败血症　好发于医院感染和免疫力低下人群，主要是念珠菌。诱因为长期应用广谱抗菌药物、糖皮质激素、免疫抑制剂、留置导管、腹部外科手术以及侵袭性检查等。病初进展常缓慢，临床表现无特异，早期全身毒血症症状较轻，常被原发病及伴发细菌感染表现所掩盖。当真菌播散时，全身各脏器、组织可有多发性小脓肿，病情常会迅速恶化，出现神志淡漠、嗜睡和感染性休克。检眼镜检查视网膜和脉络膜上常有小的、白色发亮的圆形隆起。除血培养外，痰、尿、咽拭子等培养常可获同一真菌。

7. 其他　单核细胞增多性李斯特菌引起的败血症常见于新生儿、老年人、孕妇和免疫功能缺陷者。健康带菌者可通过粪-口传播。孕妇受染后可通过胎盘或产道传播给胎儿或新生儿，前者引起流产，后者导致新生儿严重的全身播散性感染。近年来发现婴幼儿鼠伤寒沙门菌败血症的病死率高达40%，以腹泻为早期症状，以后有多脏器损害，出现感染性休克、DIC、呼吸衰竭、脑水肿等临床表现。

（三）特殊类型的败血症

1. 新生儿败血症　指出生后第一个月内的感染。葡萄球菌、大肠埃希菌、B组溶血性链球菌等为常见病原。由母亲产道感染、吸入受感染的羊水、通过脐带或皮肤等感染而入侵。

2. 老年人败血症　好发于医院内感染，以革兰阴性杆菌常见，肺部感染后发生败血症的机会较青年人多，从压疮入侵者也不少。起病急骤，发热为主要表现，热型多样，可为稽留热、弛张热或不规则热，易出现神志改变，如谵妄、表情淡漠等；一旦出现少尿、低血压等休克表现或DIC征兆，往往提示预后欠佳。若发生心内膜炎，预后更差。

3. 烧伤后败血症　常于烧伤后36小时组织液由外渗开始回收时细菌随之而入。国内有学者对1800余例烧伤患者进行了调查，败血症发生率为2.5%，多发生于急性感染期（23.4%），创面修复期（42.5%）和残余创面期（24.1%）。耐药的金葡菌和铜绿假单胞菌是主要病原菌，且常发生混合感染。临床表现较一般败血症为重，可出现过高热、休克、中毒性心肌炎、中毒性肝炎等，部分患者体温不升，病死率较高。

4. 医院感染败血症　不同时期、大小不同的医院，其医院感染败血症所占比例可有较大的差异。在1组843例败血症的文献报告中，医院感染败血症占败血症总数的47.9%，其中绝大多数有严重的基础疾病，部分为医源性感染，如免疫抑制剂的应用、气管切开、导尿、静脉内留置导

管、透析疗法和各种手术等。常见的病原菌为凝固酶阴性葡萄球菌、金葡菌、铜绿假单胞菌、不动杆菌等。由于患者的基础健康情况差，免疫功能低下，感染往往危重，且耐药情况严重，治疗效果差。

其中粒细胞缺乏者发生败血症较多，多数为血液系统肿瘤化疗或骨髓移植引起粒细胞缺乏者，感染入侵途径有肺炎、齿龈炎、皮肤软组织炎、肛周炎等，致病菌以不动杆菌属、铜绿假单胞菌、葡萄球菌及真菌多见。由于机体免疫明显低下，感染后病情进展迅速，病死率高。因此，持续粒细胞缺乏伴发热的患者需及时行血培养检查，并积极给予经验性抗菌药物治疗。

输液引起的败血症常与所输液体被污染或留置导管感染有关。液体内细菌以肺炎克雷伯菌及聚团肠杆菌生长最快，24小时内细菌数可达 10^5/ml（>10^6/ml 时液体可变混浊）。静脉高营养液中含有丰富的葡萄糖，真菌易于生长。全血则因存在抗体且保存于低温，细菌不易生长，若发生污染则多为耐药细菌，如大肠埃希菌或铜绿假单胞菌，病情极为严重。

导管相关性血流感染（catheter related blood stream infection，CRBSI）是指有留置血管内导管的患者临床出现脓毒症的表现，同时外周静脉血培养和导管尖端培养出相同的细菌或真菌；或者从导管内采集静脉血培养和外周静脉血培养出相同的细菌或真菌，且导管内采集静脉血标本定量培养的菌落计数是外周静脉血培养菌落计数的5倍以上，或导管内静脉血培养出现阳性结果早于外周静脉血培养2小时以上，则可诊断为CRBSI。病原菌以凝固酶阴性葡萄球菌为最多，鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌以及念珠菌的分离率近年来有所增加。

【辅助检查】

（一）一般检查 外周血常规检查通常可见白细胞总数明显升高，一般为（10～30）×10^9/L。中性粒细胞百分比增高，可出现核左移及细胞内中毒性颗粒。嗜酸性粒细胞减少或消失。机体反应较差者和少数革兰阴性杆菌败血症的白细胞总数可不升高，甚至降低，但中性粒细胞分类多数增高，此类患者预后往往较差。少数败血症患者可有血小板减少及凝血机制异常，此时应警惕DIC的发生。重型患者可出现脏器功能障碍，其检查指标可参见第十篇第二章第二节“感染性休克”。

（二）病原学检查 血培养是确诊败血症的主要依据，目前血培养方法已由手工、半自动发展到全自动血培养监测系统，不仅减少标本污染机会，还提高检测阳性率和缩短检测时间。目前国内已有多种全自动连续监测血液培养系统，如BacT/Alert 3D、VersaTREK、Mini Vital及BACTEC 9000系列等。常用培养瓶种类有标准需氧培养瓶、标准厌氧培养瓶、树脂或活性炭需氧培养瓶、树脂厌氧培养瓶、树脂儿童培养瓶及真菌培养瓶等。由于患者血液中病原菌浓度水平很低，为获得较高的阳性率，宜在抗菌药物应用前及寒战、高热时，于10分钟内从不同部位采集血液标本2次，每次20～30ml分送需氧菌和厌氧菌培养，必要时还可送真菌培养，4～6小时后可再采集1次血标本。厌氧血培养不仅可培养专性厌氧菌，还能培养出兼性厌氧菌，而部分兼性厌氧菌在需氧培养瓶中生长不佳。此外，如果患者使用过抗菌药物，要用含树脂或活性炭的中和抗生素培养瓶采样。儿童、婴幼儿采血量最大不超过总血容量的1%。对于导管相关性败血症，若为外周导管，应在无菌状态下拔除导管，并剪下5cm导管头端进行半定量培养。若使用中心静脉导管或静脉留置管，可经导管和外周静脉同时采血做细菌定量培养。骨髓培养有较高的阳性率。脓液、胸腔积液、腹水等均应做涂片和培养，均有参考价值。分离到细菌后应做药敏试验，体外细菌药敏试验与临床疗效的符合率一般为80%。

值得注意的是，阳性血培养的意义一定要结合临床来判断。国外学者曾对1585份阳性血培养的临床意义进行了前瞻性分析，发现其中791（42.9%）份为污染或导管定植，109份（5.9%）的临床意义难以辨别，通常认为污染可能性大的细菌有类白喉棒状杆菌、微球菌、丙酸杆菌属等，凝固酶阴性葡萄球菌也易造成污染，如果多次血培养中仅1次阳性的污染可能大（阳性预测值仅5%～20%），如果2次或2次以上血培养阳性，提示感染的可能性大（阳性预测值达98%）。穿刺部位严格的消毒措施仍是防止污染的关键；另一方面，血培养阴性也不能完全除外败血症，尤其是采血前已用过抗菌药物者。多次血培养可增加阳性检出率，如果1次血培养，阳性率仅为65.1%，连续2次血培养的阳性率可增加至80.4%，3次血培养的阳性检出率可高达95.7%。当普通血培养阴性又疑似败血症时需采用特殊培养基，以培养出某些特殊病原，如L型细菌、军团菌、分枝杆菌、巴通体及真菌等。

（三）其他检查 近年来发现一些感染早期诊断相关的生物标志物，如血清降钙素原（procalcitonin，PCT）和中性粒细胞CD64的测定对全身严重感染和败血症的早期判断有一定临床参考价值，血清（1→3）-β-D葡聚糖检测有利于念珠菌败血症的诊断。另实时PCR技术以及应用气相色谱测致病菌代谢产物方法，均有助于败血症的快速诊断。病程中如出现迁徙性病灶或心、肝、肾等损害及休克等，超声波、核素、X线、心电图等相应检查也有助于诊断。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断依据 凡急性发热患者，白细胞总数及中性粒细胞明显升高，而无局限于某一系统的急性感染；或有胆道、尿路等原发感染灶，但不能用以解释患者全身严重毒血症症状时，应考虑败血症的可能。凡新近有皮肤感染、外伤，尤其是有挤压疮疖史者；或有尿路、胆道、呼吸道等感染病灶；或各种局灶感染虽经有效抗菌药物治疗，而体温仍未

能控制者，均应高度怀疑有败血症的可能。若病程中出现皮疹、肝脾大、迁徙性脓肿或感染性休克等时，则败血症的临床诊断基本成立。血或骨髓培养阳性为败血症确诊的重要依据。

（二）鉴别诊断

1. 成人 Still 病　青少年多见。属变态反应性疾病，以发热、皮疹、关节痛和白细胞增多四大表现为特点，临床表现酷似败血症。但与败血症不同之处有：①体温虽高，热程虽长，可长达数周至数月，但无明显毒血症症状，且可自行缓解；②皮疹虽短暂，但可反复多次出现；③血象中白细胞总数及中性粒细胞虽增多，但嗜酸性粒细胞一般不减少，也不消失；④发热时血沉增快，黏蛋白增高；⑤反复血培养阴性，抗菌药物治疗无效；⑥糖皮质激素及吲哚美辛（消炎痛）等非甾体类抗炎药物治疗有效。但该病没有特异性诊断手段，须除外其他疾病后尚可考虑。

2. 恶性淋巴瘤　多见于青壮年，起病急，有不规则发热伴畏寒，常进行性消瘦、贫血及衰竭，肝脾进行性肿大，出血倾向较明显。外周血三系明显减少，血培养阴性，血液和骨髓涂片及淋巴结活检有助于诊断。

3. 其他　尚需与风湿热、伤寒、粟粒性肺结核、部分病毒感染、淋巴瘤、系统性红斑狼疮、皮肌炎、疟疾、血小板减少性紫癜等鉴别。

【预后】

病死率达 30%～40%。影响预后的因素主要有：①老年人和儿童病死率高；②医院感染败血症的病死率较高；③真菌败血症和复数菌败血症的病死率较高；④有严重并发症患者的病死率较高，如发生感染性休克者病死率为 30%～50%，并发肾衰者病死率高达 61.5%，发生迁徙感染者病死率也较高；⑤有严重基础疾病患者，如恶性肿瘤、肝硬化、糖尿病、AIDS 等均增加了预后的严重性；⑥在药敏报告之前及时选用正确的抗菌药物可显著降低病死率。

11

【治疗】

败血症是全身性感染，病情发展迅速，损害遍及各组织和脏器，因此，除积极控制感染和治疗原发疾病之外，尚须针对其并发症如感染性休克、DIC、肾功能不全、ARDS 等而采取相应的综合治疗措施。

（一）一般治疗和对症治疗　卧床休息，给予高热量和易消化的饮食；高热时以物理降温为主，补充适量维生素，维持水、电解质和酸碱平衡，纠正低蛋白血症，必要时给予输新鲜全血、血浆和白蛋白等支持治疗。加强护理，尤其是口腔的护理，以免发生真菌性口腔炎。同时，还应注意继发性肺炎和压疮等防治。

（二）抗菌药物的治疗

1. 抗菌药物应用的原则及方法　败血症诊断一旦成立，在未获得病原学结果之前，应尽快给予经验性抗菌药物治疗，以后再根据病原菌种类和药敏试验结果调整给药方案。败血症的抗菌药物治疗可根据病情选用单药或两种有协同作用的抗菌药物联合应用，为了保证适当的血浆和组织的药物浓度，原则上应选用杀菌剂，静脉给药，剂量要足，疗程要长，一般在体温恢复正常、临床症状消失后，再继续用药 7～10 日，真菌性败血症则继续用药至少 14 日。如有迁徙性病灶或脓肿，则除穿刺、切开引流外，疗程须适当延长。

2. 抗菌药物的选择

（1）经验性治疗：由于败血症病情危急，而病原菌常无法在短期内检出。因此，在败血症临床诊断初步确定，留取血或其他标本送培养后，应根据患者的基础疾病、原发感染灶、致病菌入侵途径和临床特征，并结合当地致病菌的流行和耐药情况，尽早给予经验性抗菌药物治疗。而一旦病原菌明确，应根据药敏结果再适当调整用药。通常给予抗菌谱较广的一种或两种药物联合治疗，可选择一种合适的广谱青霉素或第二～四代头孢菌素，或与 β-内酰胺酶抑制剂的复合剂如哌拉西林/三唑巴坦、替卡西林/克拉维酸或头孢哌酮/舒巴坦等，也可以再联合应用氨基糖苷类或氟喹诺酮类抗菌药物。若为严重免疫功能低下患者的医院感染，尤其是考虑到铜绿假单胞菌或肠球菌感染可能时，更应联合用药。对于持续粒细胞缺乏伴发热患者，疑有金葡菌感染时，还应加用万古霉素或去甲万古霉素治疗，治疗 4～7 天无效者，尚需考虑真菌败血症可能，而选用卡泊芬净、米卡芬净、伊曲康唑注射液、伏立康唑或两性霉素 B 脂质体等抗真菌药物经验性治疗。

（2）葡萄球菌败血症：葡萄球菌败血症的治疗应采取个体化方案，应根据药敏结果、患者基础情况以及有无迁徙性病灶、药物过敏史等，而选用合适药物治疗。一般对于甲氧西林敏感株，应首选半合成青霉素如苯唑西林或氯唑西林；若对青霉素过敏，可选用万古霉素或第 1 代头孢菌素中的头孢唑林；若有严重青霉素类过敏史者，可选用万古霉素（或去甲万古霉素）、替考拉宁、夫西地酸钠、克林霉素、磷霉素等药物治疗。对于耐甲氧西林金葡菌（MRSA）及耐甲氧西林表皮葡萄球菌（MRSE）败血症首选万古霉素（或去甲万古霉素），当抗菌治疗效果不佳时，应监测血药浓度，并根据血药浓度调整剂量；必要时可联合用药；同时需明确有无感染性心内膜炎和（或）其他部位迁徙性病灶，如果有迁徙性病灶宜延长治疗 4 周以上，或考虑外科手术治疗（心脏瓣膜置换术、脓肿引流术等）。如果持续血培养阳性，且万古霉素 MIC>2μg/ml，提示万古霉素的抗菌活性降低，应换用其他抗菌药物治疗或联合用药。目前一些新药如噁唑烷酮类的利奈唑胺（linezolid）、脂肽类的达托霉素（daptomycin），以及链阳菌素类新药奎奴普丁-达福普汀（quinupristin/dalfopristin）有较好的疗效，如达托霉素可作为治疗 MRSA 败血症的选用药物，也适用于万古霉素治疗失败、糖肽类不能耐受，或肾功能不全患者。国内临床已有利奈唑胺供应。

（3）其他革兰阳性球菌败血症：以链球菌和肠球菌多见。A组溶血性链球菌通常对青霉素敏感，B组链球菌的敏感性略差，因此，治疗A组链球菌败血症时可单用青霉素G或阿莫西林，亦可选用第一代头孢菌素、红霉素或克林霉素等，而治疗后者宜加用氨基糖苷类。对青霉素敏感的肺炎链球菌首选青霉素G或阿莫西林，耐青霉素肺炎链球菌首选第三、四代头孢菌素、新喹诺酮类药物或万古霉素单用，或联合利福平治疗。肠球菌常对多种抗生素耐药，治疗时需联合用药，对青霉素敏感菌株，首选氨苄西林或青霉素与氨基糖苷类的联合；对青霉素耐药菌株可选择万古霉素（去甲万古霉素）或替考拉宁联合氨基糖苷类，但应警惕肾毒性的发生。对万古霉素耐药菌株，可试用大剂量氨苄西林治疗。对于难治性或多重耐药的革兰阳性球菌败血症还可选用新药利奈唑胺、达托霉素、奎奴普丁-达福普汀等治疗。

（4）革兰阴性菌败血症：应参照体外药敏试验结果选择合适抗菌药物。临床常选用青霉素类（哌拉西林、替卡西林、美洛西林）、第三代头孢菌素（头孢曲松、头孢噻肟、头孢哌酮、头孢他啶等）、第四代头孢菌素（头孢吡肟）、氨曲南、碳青霉烯类（亚胺培南、美罗培南、帕尼培南）或β-内酰胺类抗生素/酶抑制剂复合制剂（氨苄西林/舒巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/三唑巴坦），可联合应用氨基糖苷类或氟喹诺酮类抗菌药物。但铜绿假单胞菌、不动杆菌等非发酵菌多为医院感染，对哌拉西林及羧苄西林大多耐药，对多黏菌素很敏感，不少对头孢哌酮/舒巴坦等β-内酰胺酶抑制剂复合制剂、环丙沙星、阿米卡星等敏感。ESBLs革兰阴性杆菌，可选用碳青霉烯类（如亚胺培南、美罗培南、帕尼培南），部分患者还可根据药敏选用头霉素类（如头孢美唑、头孢西丁）治疗。而β-内酰胺类抗生素/酶抑制剂复合制剂对产ESBLs细菌的抗菌活性因药物种类不同有一定差异，在我国较早应用的氨苄西林/舒巴坦、阿莫西林/克拉维酸、替卡西林/克拉维酸等，细菌的耐药率较高，而近年开始应用的哌拉西林/三唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦等体外活性尚好，因此，在选择β-内酰胺类抗生素/酶抑制剂复合制剂时，也应参照体外药敏试验结果。产AmpC酶革兰阴性杆菌对β-内酰胺类抗生素中只有第四代头孢菌素与碳青霉烯类敏感，对氨基糖苷类、喹诺酮类的敏感率可在70%左右，而现有β-内酰胺类抗生素/酶抑制剂复合制剂、头霉素对产AmpC酶细菌感染无效。

（5）厌氧菌败血症：首先要清除病灶或行脓肿引流以改变厌氧环境。抗菌药物可选用甲硝唑、替硝唑、氯霉素、克林霉素、头孢西丁或亚胺培南。由于多为需氧菌或兼性厌氧菌的混合感染，因此，需同时对需氧菌进行有效的抗菌治疗。

（6）真菌败血症：白念珠菌败血症可选用两性霉素B及其脂质制剂、氟康唑、伊曲康唑注射液、伏立康唑、卡泊芬净、米卡芬净、氟胞嘧啶等药物治疗，仍以两性霉素B抗菌作用最强，但因其毒性大，常限制其使用，氟胞嘧啶不宜单独使用。非白念珠菌则应根据药敏选用两性霉素B脂质制剂、卡泊芬净、米卡芬净等药物治疗，严重者可联合用药。

（7）其他：单核细胞增多性李斯特菌对青霉素高度敏感，常选用青霉素或氨苄西林与庆大霉素联合。鼠伤寒沙门菌易耐药，宜根据药敏结果选择用药，一般对第二、三代头孢菌素、氟喹诺酮类药物高度敏感。

（三）治疗局部感染病灶及原发病　及早处理原发感染灶。化脓性病灶无论为原发性或迁徙性，应尽可能地给予切开引流，清除伤口内坏死组织和异物。胆道或泌尿道感染具有梗阻者应给予手术治疗。如果患者的免疫抑制状态是由于药物或疾病所致，则需停用或减量使用免疫抑制剂或有效治疗这些基础疾病（如白血病等）。如考虑败血症由静脉留置导管而致，目前主张对于外周静脉导管和短期使用的中心静脉导管，则应及早拔除或更换。对于长期留置导管而病情严重或有并发症者，也应拔除导管。多数导管相关性败血症患者经拔除导管，并应用合适抗菌药物治疗后，24小时内体温会降至正常。对于长期留置或永久留置导管者，也可考虑抗菌素封管治疗，即采用高浓度的敏感抗菌药物封闭在导管内，但其有效性和安全性还有待于进一步观察。

【预防】

（一）控制传染源　对于医院高危患者MRSA、MRSE及其他多重耐药病原菌行常规监测，以期早期发现和及时隔离携带者，由此可显著减少交叉感染及败血症的发生。对于医护人员慢性带菌者，也应暂时调离病房并给予积极治疗。避免滥用抗菌药物和免疫抑制剂，减少耐药菌株的产生及二重感染的发生。抗菌药物应用期间严密观察口腔、消化道、呼吸道、尿道等处有无真菌感染，如有发生，需及时处理。对于化脓性感染及已感染的伤口应积极治疗；疖、痈等皮肤感染切忌针挑或挤压，加强压疮的防治。

（二）切断传播途径　医护人员必须严格执行消毒隔离制度及无菌操作规程，勤洗手，防止致病菌及条件致病菌在医院内的交叉感染。严格规范各种侵袭性操作，包括严格掌握各种导管应用的指征，对留置血管导管应常规局部消毒、保持无菌防护和定期更换等。应尽量缩短患者住院时间，住院时间越长，发生医院感染败血症的危险性越大。

（三）保护易感人群　对糖尿病、慢性肝病、艾滋病等易继发感染的原发疾病应积极治疗。及时处理局部损伤，以免发生感染。加强围生期保健工作，产前应进行阴道分泌物检查，如培养发现B组溶血性链球菌应及时治疗，以免新生儿受染。对新生儿室、烧伤病房及血液恶性肿瘤接受化疗者或骨髓移植者宜采取防护性隔离，防止耐药金黄色葡萄球菌及铜绿假单胞菌等医院感染的发生。加强营养

支持，提高机体免疫力。

（四）病原菌及其耐药性监测　建立和完善医院感染监控系统，通报各地区或单位细菌、真菌感染及其耐药情况，限制及轮替使用敏感的抗菌药物，减少耐药菌株的发生。建立全国性细菌、真菌耐药监测网，及时掌握细菌耐药性变迁动态，制定与指导临床合理使用抗菌药物，及追踪和控制多重耐药菌株的流行。

参考文献

1. 马序竹，吕媛，薛峰. 2010年度卫生部全国细菌耐药监测报告：血流感染细菌耐药监测. 中华医院感染学杂志，2011，21(24)：5147-5151.

2. 魏泽庆，沈萍，陈云波等. Mohnarin 2010年报告：血流感染细菌构成及耐药性分析. 中华医院感染杂志，2012，22(3)：465-470.

3. Wisplinghoff H，Bischoff T，Tallent SM，et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals：analysis of 24179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis，2004，39(7)：309-317.

4. Mermel LA，Allon M，Bouza E，et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection：2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis，2009，49(1)：1-45.

5. Riedel S，Carroll KC. Blood cultures：key elements for best practices and future directions. J Infect Chemother，2010，16(5)：301-316.

6. Liu C，Bayer A，Cosgrove SE，et al. Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. Clin Infect Dis，2011，52(3)：e18-55.

7. Arendrup MC，Sulim S，Holm A，et al. Diagnostic issue，clinical characteristics，and outcomes for patients with fungemia. J Clin Microbiol，2011，49(9)：3300-3308.

8. van Hal SJ，Jensen SO，Vaska VL，et al. Predictors of mortality in staphylococcus aureus bacteremia. Clin Microbiol Rev，2012，25(2)：362-386.

9. Deen J，von Seidlein L，Andersen F，et al. Community-acquired bloodstream infections in developing countries in south and southeast Asia：a systematic review. Lancet Infect Dis，2012，12(6)：480-487.

11

第三十一节　破　伤　风

潘孝彰　沈银忠

破伤风（tetanus）是破伤风杆菌及其所产毒素所致的急性疾病，其临床特征为牙关紧闭、强直性痉挛（tonic spasm）、阵挛性痉挛（clonic spasm），累及的肌群主要有咬肌、背棘肌、腹肌、四肢肌等。

【病原】

破伤风杆菌属梭菌属，广泛分布于自然界。菌体呈细长杆状，培养24小时几乎所有菌体都产生芽胞。芽胞的抵抗力强，能耐煮沸15～90分钟，如不受日光直接照射，则在土壤中可生存数年之久；但在5%苯酚、1%升汞和2%过氧化氢中可分别于10～15小时、2～3小时和24小时内被杀灭。培养早期革兰染色阳性，24小时后往往变成阴性，芽胞不着色，无荚膜，大部分有鞭毛，能运动。破伤风杆菌严格厌氧，可在普通琼脂平板上成长，在血琼脂上产生溶血环。最适宜的生长温度为35～37℃，最适pH为7.0～7.5。

【流行病学】

破伤风杆菌的分布极广，家畜粪便中含菌很多，某些人粪中也常带菌。有2%～3%的土壤含有该菌芽胞，污泥和尘埃中也含有。

发展中国家由于新法接生和破伤风主动免疫不普及，本病成为新生儿主要死因之一。估计每年全球病例为100万，其中80万为新生儿，后者也是我国内地新生儿死亡原因之一，常与接生时未使用消毒产包，断脐后残端不消毒等有关。

各种类型和大小的创伤均可污染破伤风杆菌，儿童以手脚刺伤为多见。以泥土、积尘、香灰、柴灰等敷伤口，尤易致病。中耳炎、粪便污染、压疮以及拔牙、宫内放环等均有引起本病的机会。产妇可因人工流产或分娩而感染。近年因静脉注射海洛因而患破伤风者日益增多。

各年龄均易感，温暖季节因户外活动多，受伤患病也较常见。患本病后无持久免疫力，故可再次感染。

【发病机制与病理】

破伤风的发病需有入侵门户，如各种创伤等；而芽胞只在缺氧条件下生长，伤口小而深，或有坏死组织、混杂泥土或其他异物，或伴需氧菌如葡萄球菌等的混合感染，即可造成适于破伤风杆菌繁殖的环境。

该菌产生两种毒素：溶血毒素（tetanolysin）和破伤风痉挛毒素（tetanospasmin）。溶血毒素可破坏血细胞和其他一些细胞，造成创口局部溶血和组织损伤，而局部缺氧环境，有利于细菌生长，但与致病性无太大关系。痉挛毒素即破伤风毒素，是最强烈的细菌毒素之一，为破伤风杆菌致病的主要因素。破伤风痉挛毒素是一种蛋白质，56℃ 30分钟可破坏该毒素。肠道的蛋白酶可将其降解。痉挛毒素含一条多肽链（分子量55 000）和一条重链（分子量105 000），两条肽链分开后，毒性消失，重新联合时毒性恢复。

破伤风痉挛毒素的传递扩散方式视创伤部位、机体免疫状态、毒素量的多寡等而定。毒素产生后，首先向周围扩

散,侵入肌肉组织,进而与神经节苷酯结合并沿着与神经冲动相反的方向,向上传递,传递速度每天为75～250mm不等。创伤若在四肢或躯干,毒素则经前根、前角进入脊髓节段,最终进入大脑。创伤若位于头部或颈部,毒素则可直接通过运动神经进入脑神经核。如果毒素量过大,还会经淋巴和血流扩散,部分进入血液循环的毒素又进入组织,但只有进入肌肉的毒素才能同运动神经末梢接触,进而抵达靶位,与神经节苷酯结合后,毒素得以进入神经细胞。毒素与神经细胞结合,一方面引起过度兴奋,造成肌肉的持续紧张强直和腺体的过多分泌,另一方面形成许多高度敏感的兴奋灶,稍受刺激便发出兴奋冲动,从而产生阵发性的剧烈痉挛等症状。

破伤风产生的病理变化较少,且缺乏特异性。脑及脊髓充血或出血,偶有脑水肿。大脑半球可见广泛散在性血管周围髓鞘脱失和神经胶质增多。运动神经细胞水肿,核周染色质溶解,肝浊肿、肾充血、心包和胃肠道黏膜出血等也有所见。

【临床表现】

潜伏期因伤口与中枢的距离、感染情况和免疫状态而异,平均为1～2周,可短至1～2日,15%的患者短于3日,10%的患者在14日以后发病,长者达2个月余,新生儿破伤风的潜伏期为5～7日。

临床表现有两组症状,即神经系统脱抑制的表现及自主神经失调。

神经系统脱抑制:起病急缓不一,早期可有全身不适、头痛、颈痛、肩痛、肢痛、咀嚼不便等,继而出现肌强直和肌痉挛。肌强直表现为张口困难和牙关紧闭、腹肌坚如木板、角弓反张等。肌痉挛系阵发性,自每日数次小发作至频繁严重发作不等,全身肌群均可受累;可自发,也可由外界刺激而引起。面肌出现特征性的痉挛(苦笑脸),此时口角向上、外牵引,双眉上举,前额出现皱纹,说话不清。咽肌和胸肌痉挛导致吞咽困难、饮水咳呛、喉头阻塞、发绀等,并影响通气功能。肛门和膀胱括约肌痉挛常引起顽固性便秘和尿潴留。剧烈痉挛每伴有全身抽搐、呼吸困难,可导致窒息及心力衰竭等。肌强直在痉挛间歇期仍继续存在,此乃本病的特征之一。

自主神经失调:表现为不稳定的高血压、心动过速、心律不齐、周围血管收缩、大汗及发热等。

如新生儿破伤风发生于出生后12小时内,角弓反张等出现于48小时内,易发生窒息致死。

除重症者外,患者的神志始终清醒,体温正常或仅有低热。大多病例经10日左右的积极治疗后好转,痉挛发作次数减少,肌强直程度减轻,张口困难一般最后消失。病程1周至2个月不等,大多为2～4周。

根据病情可把本病可分为轻、中、重三型。

(一) 轻型　潜伏期10日以上,症状于4～7日内逐渐发展,每日肌痉挛发作不超过3次。牙关紧闭及颈肌强直均较轻,无吞咽困难。

(二) 中型　潜伏期7～10日,症状于3～6日内较快地发展至高峰,有明显的牙关紧闭、吞咽困难和全身肌肉强直性痉挛,后者频繁(1日3次以上)而剧烈。

(三) 重型　潜伏期短于7日,症状于3日内即发展至高峰,本型与中型的主要区别在于有呼吸困难,另外可有窒息、高热及交感神经功能亢进如多汗、肢端发冷、血压升高、心动过速、阵发性期前收缩等。肌痉挛发作频繁,每数分钟发作一次或呈持续状态,且于发病后24～48小时内即可发生。

破伤风有三种临床表现类型:①局限性破伤风,见于创伤部位或面部咬肌。②头面部破伤风,头部外伤所致。面、动眼及舌下神经瘫痪者为瘫痪型;而非瘫痪型则出现牙关紧闭、面肌及咽肌痉挛。③全身性破伤风,后者包括新生儿破伤风。

【并发症】

并发症有吸入性肺炎、各种继发性感染、肺不张、过高热、心力衰竭、血栓栓塞现象(肺栓塞等)、胃肠道出血、脊椎压缩骨折、低凝血酶原血症、代谢性碱中毒及交感神经功能亢进等。

【诊断与鉴别诊断】

本病的诊断大多无困难,如有外伤史、曾以柴灰等敷伤口、旧法接生等经历有参考价值。牙关紧闭、角弓反张(opisthotonos)、肌痉挛等的出现即可确诊。创伤分泌物培养虽也有助于诊断,但临床表现更为重要。诊断并非依赖实验室病原学检查,临床分离阳性率约为30%,无破伤风者也可分离出此菌。成人破伤风偶尔缺乏外伤史,临床表现极不典型,临床很易误诊。破伤风应与下列疾病相鉴别。

(一) 引起张口困难或肌疼痛强直的局部疾病　扁桃体周脓肿、咽后壁脓肿、牙及牙龈病变、颞颌关节病、腮腺炎等可引起张口困难,但这些病例并不伴有颈肌强直及全身肌肉强直性痉挛,局部则可找到炎症病灶。

(二) 各种化脓性脑膜炎、脑炎　化脓性脑膜炎常有全身性痉挛(阵发性抽搐),但脑脊液有变化、新生儿的前囟饱满均可供鉴别。脑炎患者可出现全身性痉挛、张口困难,但神志不清、脑脊液变化、免疫学检测等均有助于诊断。

(三) 马钱子碱中毒　其发病机制和临床症状与破伤风相似,不同的是痉挛间歇期肌肉完全松弛。服药史、牙关紧闭出现较晚也有参考价值。

(四) 其他　手足搐搦症的强直性痉挛主要发生于手足等部位,且血钙常降低,缺钙试验多阳性。狂犬病虽可有咽肌痉挛及吞咽困难,但一般无全身肌痉挛,有恐水症状而无牙关紧闭。子痫、癔症等亦需与本病区别。

【预后】

破伤风的平均病死率(包括各型及各年龄组)为20%～30%,重症患者的病死率可高达70%,新生儿及老人的病死率较高。未经积极抢救的新生儿破伤风,其病死率可达70%以上。新生儿破伤风远期随访表明,智力及体格发育均受影响。病死率高低与起病急缓成正比,而与潜伏期长短成反比;潜伏期超过10日者,其病死率较低。

以下情况常提示预后不佳,即:阵发性痉挛频繁,于发病后48小时内即出现者;在开放性骨折、深刺伤、严重烧伤、坏疽、流产等基础上发生者;过高热,或有交感神经功能亢进、中毒性心肌炎等。

呼吸道并发症,如窒息、吸入性肺炎、肺不张、气道内分泌物阻塞等可致死。其他致死原因尚有继发感染、顽固性痉挛所致的全身衰竭和心力衰竭、肺栓塞等。

【治疗】

包括:①伤口处理;②中和毒素;③防止窒息;④防治并发症;⑤减轻患者痛苦;⑥防止复发。

(一)伤口处理　伤口未愈合者需及时彻底清创,一切坏死组织、异物、碎骨等均应清除,以防止破伤风杆菌在腐败的组织内繁殖。扩创宜在镇静剂、肌肉松弛剂、抗生素等应用后1～2小时进行。术后用3%过氧化氢或1∶4000高锰酸钾溶液湿敷,伤口不宜缝合或包扎。伤口深者可在伤口周围用1万～2万U破伤风抗毒素浸润后再行扩创。

(二)免疫制剂应用　受伤后是否应用破伤风类毒素或破伤风免疫球蛋白(TIG),见表11-10-15。

表11-10-15　受伤后免疫制剂的应用

破伤风类毒素应用史	轻伤或清洁伤口		严重创伤、伤口污染	
	Td	TIG	Td	TIG
不详或注射不足3次	用	不用	用	用
注射3次以上	不用	不用	用	用

注:Td:破伤风及白喉类毒素

TIG使用方法:我国用量较国外为大,剂量一次500～3000U,分3等分注入3个不同部分,一般认为加大剂量并不能增效。鞘内或脑池内给药的疗效并不肯定。TIG过敏反应低,效价高,半衰期长(3～4周),国内已广泛应用。

以往沿用的破伤风抗毒素(TAT)发生过敏率达5%～30%,有人认为TAT的危险性比破伤风本身还大,许多国家已禁用。

(三)抗菌治疗　青霉素G每日剂量为1000万～1200万U,静脉滴注,疗程10日,有报告称加用甲硝唑每日2g可提高存活率。头孢菌素、广谱青霉素类、大环内酯类均可选用。

(四)控制肌肉痉挛　地西泮剂量为40～60mg,分4～6次肌注,中、重型患者的用量可增至100～400mg(2～8mg/kg),分次静脉内缓注或滴注。破伤风患者对该类药物的耐受性较大,所需剂量较大。儿童每次量为0.5～1.0mg/kg,1日3～4次。劳拉西泮(lorazepam)及咪达唑仑(midazolam)也可选用,两者需静脉滴注。其他药物可选用:①苯巴比妥,是安全而较有效的镇静剂,成人每次为0.1～0.2g(儿童为3～5mg/kg),每8～12小时肌注1次;②氯丙嗪,每次成人量为25～50mg,儿童为0.5～1.0mg/kg,肌注或静脉滴注,每日3～4次,可与地西泮、苯巴比妥等交替使用;③10%水合氯醛,痉挛严重者可临时加用,成人每次10～20ml,儿童0.5ml/kg或每岁1ml,口服或保留灌肠。还可选用丙泊酚(propofol)起效速,维持时间短。

虽然深度镇静可导致患者死亡率增加,是破伤风高死亡率的独立因素,但在治疗重症破伤风常规镇静剂不能有效控制持续性痉挛性抽搐时,给予深度镇静并结合大剂量肌松剂可帮助患者度过危急状态,尤其是在ICU中,在机械通气呼吸支持下相对安全,可提高救治成功率。

减少痉挛发作:病室宜保持宁静、温暖,避免各种刺激如阵风、强光、声响等。已应用大剂量中枢抑制剂和肌肉松弛剂者,则不必置患者于暗室内。各项治疗宜在使用镇静剂、肌肉松弛剂后集中进行。

(五)呼吸道的监护　牙关紧闭、喉头痉挛均会造成无效通气,插管及气管切开均属必要,以改善通气功能。

(六)纠正交感神经兴奋　因交感兴奋而致心动过速、心律失常、多汗等的治疗仍无固定方案,可选用可乐定(clonidine)静注,为每次3～4μg/kg置20～40ml 5%葡萄糖液内缓慢注射,能吞咽者可予口服,每次0.075～1.5mg,每日3次。另可用艾司洛尔(esmolol),开始剂量为2.5μg/(kg·min),每隔5分钟增加50μg/(kg·min),直至心率减慢15%,最大量为300μg/(kg·min)。拉贝洛尔(labetalol)也可用,但有发生猝死的报告。

(七)防治并发症　破伤风患者常因吞咽困难而合并营养不良,必要时可用静脉插管给予高营养。为防止坠积性肺炎,应勤翻身和清洗口腔。尿潴留时采用留置导尿管,腹胀者可安置肛管导气。监护肾脏功能防止压疮,功能锻炼以防止肌肉挛缩等均很重要。

(八)其他　肾上腺皮质激素可用于重型而伴有高热、心肌炎等患者,每日氢化可的松200～300mg。

【预防】

进行预防接种是预防本病的主要措施,同时推广新法接生,外伤后伤口正确处理等措施均有助于预防本病。

(一)基础免疫　儿童用吸附百日咳、白喉及破伤风类毒素混合剂皮下或肌注,第一年2剂,各0.5ml,间隔4～8周,第三剂于第二剂后6至12个月完成。

(二)加强免疫　每10年注射0.5ml,如15、25、35岁时各加强一次。

参考文献

1. 徐兵，葛奎，庄育刚等. 重症破伤风感染的救治. 同济大学学报(医学版)，2010，31(5)：56-58，62.

2. 赵辉，李宝金，龙宏刚等. 成人破伤风首诊误诊 48 例分析. 中外医学研究，2011，9(20)：21-22.

3. 钟和悦. 新生儿破伤风 80 例治疗分析. 中国医药科学，2011，1(8)：59，70.

4. 周海云. 人破伤风免疫球蛋白及其应用. 微生物免疫学进展，2006，34(2)：84.

5. Weng WC，Huang WY，Peng TI，et al. Clinical characteristics of adult tetanus in a Taiwan medical center. JFormos Med Assoc，2011，110(11)：705-710.

第十一章 真菌性疾病

第一节 概 述

朱利平

临床真菌感染可根据侵犯的部位不同而分为浅部真菌感染和深部真菌感染两大类。浅部真菌病是由皮肤癣菌侵犯皮肤、毛发和指(趾)甲，寄生或腐生于表皮角质、毛发和甲板的角蛋白组织中所引起的一类疾病，简称为癣，其中包括头癣、体股癣、手足癣、甲癣和花斑癣等。而深部真菌病则是指侵犯角质层以下的皮肤、皮下组织或全身各系统组织器官的真菌感染。根据其致病性的特点，又可分为条件致病菌和非条件致病菌，条件致病菌主要好发于免疫力低下人群，尤其是在医院内的危重病患者。

随着骨髓移植、实体器官移植、肿瘤化疗、大剂量广谱抗菌药物的长期应用，以及糖皮质激素、免疫抑制剂的广泛应用等因素，临床深部真菌感染的发病率和死亡率近年来均显著上升。目前引起深部真菌感染的条件致病菌主要是念珠菌、曲霉和新生隐球菌，而接合菌、尖端赛多孢和多育赛多孢、暗色丝孢酵母等少见致病菌的感染也屡有报道。随着国内和国际间人员的频繁互动，一些在南美等地区多见的非条件致病菌所致感染，如组织胞浆菌病、皮炎芽生菌等也屡见诸报道。此外，在艾滋病患者中隐球菌病和马尔尼菲病等机会性真菌感染也相当多见，而 HIV 感染在我国近年来也有一定数量患者。因此，深部真菌感染是我们目前所面临的重大挑战。但值得庆幸的是，已有较多新型抗真菌药物不断问世，如两性霉素 B 的脂质制剂、伊曲康唑的水溶制剂、伏立康唑、泊沙康唑、卡泊芬净、米卡芬净、阿尼芬净等，为深部真菌感染的有效治疗带来了希望。在此基础上，欧美、澳洲、日本等国家和地区相继出台并更新真菌感染治疗指南，我国血液病学、呼吸学科及危重病学科也先后制定和更新相应的治疗原则和指南，为提高对深部真菌感染的认识与交流，降低其发病率和死亡率起到关键性作用。

（一）深部真菌感染的临床诊断策略 深部真菌病如侵袭性肺曲霉病等病情凶险，进展迅速，早期诊断、早期治疗已成为降低病死率的关键。但因传统培养耗时较长，且敏感性和特异性不够，组织病理活检也因病情危重而受到很大限制。早期研究证实近 75% 的播散性念珠菌病会被漏诊，侵袭性肺曲霉病常在尸解时才被发现，因此目前提出分级诊断的理念，主要根据宿主高危因素(如持续粒细胞缺乏、实体器官移植等)、临床特征[临床症状、体征、及影像学特征性改变(晕轮征、新月征)等]、微生物学检查[痰和肺泡灌洗液的真菌涂片、培养、血清曲霉特异性抗原半乳甘露聚糖试验(GM 试验)、血清真菌特异性抗原(1→3)-β-D-葡聚糖试验(BG 试验)等]和组织病理学改变(病理切片和组织真菌培养)的结果，制订出相应的临床诊断策略，具体如下：①拟诊(possible)：同时符合宿主发病危险因素、临床特征或微生物学检查依据者；②临床诊断(probable)：同时符合宿主发病因素、临床特征和微生物学检查依据者；③确诊(proven)：无菌体液培养阳性或组织病理检查阳性者。此外，还需与肺部细菌、结核或其他真菌如接合菌感染等相鉴别，需与非感染性疾病如恶性肿瘤等相鉴别。

（二）抗真菌药物的合理选择 近年来随着抗真菌药物的不断面世，包括两性霉素 B 脂质制剂、新吡咯类和棘白菌素类药物，人们对深部真菌的治疗有了更为深入的认识，对降低深部真菌感染的病死率有了更多的机会。然而，每个抗真菌药物都有其独特的抗菌谱、药代和药效动力学特点，以及不同程度的毒副作用，加之许多真菌感染高危患

者常合并其他疾病，需要接受多种药物治疗，因此抗真菌药物的合理选择和应用尤为重要。两性霉素B仍然是我们不可或缺的一线抗真菌药物，如隐球菌脑膜炎的治疗，尽管氟康唑能很好地透过血脑屏障，但迄今为止两性霉素B依然是隐球菌脑膜炎治疗的首选药物，同时也是唯一对接合菌有效的药物（国外新近上市的泊沙康唑对接合菌也有效），但其不良反应大大制约其广泛应用，特别是危重患者都存在不同程度的重要器官功能障碍。两性霉素B脂质制剂虽能显著降低其不良反应，但费用相对昂贵，使其应用受到一定限制。目前治疗侵袭性真菌常用的还有三唑类、棘白菌素类和嘧啶类抗真菌药物，但有一点是值得注意的，即现有的任何一种抗真菌药物都不能对所有真菌具有抗菌活性，每种药物的局限性就应注意规避。如克柔念珠菌对氟康唑天然耐药，该药对光滑念珠菌抗菌活性差，对丝状真菌不具抗菌活性；伏立康唑对接合菌无效，两性霉素B对葡萄牙念珠菌、土曲霉活性差；卡泊芬净、米卡芬净对隐球菌、镰刀霉、接合菌无效。选择合适的抗真菌药物时还需考虑抗菌活性以外的诸多因素。如同治疗细菌感染一样，给药途径和药物清除途径通常是药物选择时重要考虑因素，尤其是真菌感染明确时更是如此。在真菌易感的患者中，经常存在胃肠道黏膜不完整、肝肾功能不全和静脉通路受限等问题。令临床上选择药物更加复杂化的是，抗真菌药物的可用剂型并不相同。由于可溶性和口服生物利用度的差异，许多药物要么只有静脉注射液（如两性霉素B和棘白菌素类），要么只有口服制剂（如泊沙康唑和氟胞嘧啶）。对于有多种给药途径的药物（如氟康唑、伊曲康唑和伏立康唑），给药时也常常遇到毒性、药物相互作用、不同制剂生物利用度差异等难题。因此，正确评价这些药物的吸收、分布、代谢、排泄等药代动力学特点至关重要。

（三）抗真菌药物的治疗策略　我们在具体选择时主要根据两方面来考虑：首先，应在感染部位留取标本，进行真菌涂片、培养，一旦明确病原菌即可根据感染部位、感染严重程度、患者基础情况及病原菌种类等情况来确立个体化的治疗方案。对于严重感染患者，在病原菌未明确前，可给予经验性抗真菌治疗，待明确病原菌后，可根据经验治疗的疗效和药敏试验结果调整用药。严重感染者应选择静脉给药，必要时可联合用药。在应用抗真菌药物的同时，应积极治疗可能存在的基础疾病，增强机体免疫功能。有指征时需进行外科手术治疗。其次，根据前述分级诊断，采取相应的抗真菌药物分级治疗策略，包括预防治疗（prophylaxis）、经验性治疗（empirical therapy）、抢先治疗（preemptive therapy）和确诊治疗（target therapy），由此参照指南选择相应治疗药物。相对而言，预防治疗和确诊治疗的指征把握相对较易，而经验性治疗和抢先治疗的选择有时较为困难。近年来，由于在诊断技术上有了新的认识和提高，如肺部高分辨CT的早期特征性改变（晕轮征等）、血清曲霉特异性抗原GM试验、血清真菌特异性抗原BG试验，以及PCR等分子生物学方法的特异性检测，抢先治疗要较经验性治疗针对性更强，可避免过早治疗很有可能并非真菌感染而导致的过度治疗，所以目前更倾向于抢先治疗。但有时若等到完全明了后再治疗，会错过治疗窗口，达不到满意的疗效，甚或延误病机导致死亡，因而在临床实践中治疗时机的把握有时确实很难。对于极度高危且病情危重患者，由于一旦出现侵袭性真菌感染，病死率极高，而早期诊断又非常困难，此时宜采用经验性治疗，可起到事半功倍的效果。而对于病情并非十分凶险的患者，应尽可能多收集一些临床真菌感染的微生物学证据，积极开展呼吸道等临床标本的真菌涂片、培养，以及肺部CT的动态监测，有条件的单位还可进行GM试验和BG试验，由此所采用的抢先治疗针对性更强。但值得注意的是，当应用GM、BG试验时，对于非血液系统粒细胞缺乏或骨髓移植患者，其敏感性和特异性都有很大的差异，应结合临床综合考虑其结果，以免误诊或漏诊。对于一些病情相对较轻的患者，或慢性疑难病例，更应充分寻求确诊依据，尤其是病理组织培养和真菌病理学诊断，以达到精确治疗的目的。因此，指南中所提出的经验性治疗和抢先治疗两者并不矛盾，而是很好的有机统一。正如美国感染病协会（IDSA）2008年版曲霉病的治疗指南中所指出的那样，抢先治疗是经验性治疗的一部分或其延伸，而如何将两者有机地统一，把握好时机则是临床医生的一门艺术。

参考文献

1. 翁心华，朱利平. 在指南与实践中加深对危重病人侵袭性真菌感染的认识. 中华内科杂志，2008，47（12）：974-975.

2. Ostrosky-Zeichner L. Invasive mycoses：diagnostic challenges. Am J Med，2012，125（S1）：S14-24.

第二节　念珠菌病

李光辉　汪复

念珠菌病（candidiasis）指念珠菌属所引起的急性、亚急性或慢性感染，通常累及皮肤、黏膜，亦可累及内脏和各个系统器官而造成严重后果，是目前发病率最高的深部真菌病。

【病原与流行病学】

念珠菌属于酵母菌，又称假丝酵母。念珠菌属有300余种，其中能引起人和动物感染的约有10余种，主要为白念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌、克柔念珠菌、近平滑念珠菌、伪热带念珠菌、吉利蒙念珠菌、葡萄牙念珠菌、挪威念珠菌、皱褶念珠菌等，以白念珠菌毒力最强，也最为常见。念珠菌属广泛存在于人体和环境中，是人体正常菌群之一，定植于人体与外界相通的各个器官，包括口咽部、鼻咽部、胃

肠道、前尿道和阴道等。在念珠菌属中引起人类感染常见者为白念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌、近平滑念珠菌、克柔念珠菌等。内源性感染是主要的感染途径，也存在人与人之间的传播，可以引起皮肤黏膜感染或涉及某些脏器的侵袭性念珠菌病。在侵袭性真菌病（IFD）中念珠菌是最常见的机会性真菌。在ICU患者、实体器官移植和造血干细胞移植受者的IFD中念珠菌属所致者占42%，在医院获得血流感染（BSI）中念珠菌属占病原菌的9%。侵袭性念珠菌病对患者的预后影响显著，美国报道侵袭性念珠菌病的死亡率为每年0.4/10万，有报道其归因病死率成人为15%～25%，新生儿和儿童为10%～15%。侵袭性念珠菌病可使入住ICU和住院时间分别增加12.7日和15.5日，并增加了医疗费用。发生侵袭性念珠菌病的主要危险因素包括念珠菌定植、接受广谱抗菌药治疗、使用中央静脉导管、全胃肠外营养、胃肠道或心脏外科手术、住院时间延长、入住ICU、烧伤、早产、中性粒细胞减少、糖皮质激素应用、HIV感染、糖尿病等。

念珠菌病中以白念珠菌所致者最多见，近年来在临床分离的念珠菌属中，白念珠菌所占比例呈下降趋势。自41个国家共142个中心参加的ARTEMIS全球念珠菌属耐药监测研究结果显示在1997—2007年的10.5年期间白念珠菌在念珠菌属中所占比例自70.9%降至62.9%～65.0%，而近平滑念珠菌、热带念珠菌和光滑念珠菌等非白念珠菌略上升。在该系列报道中白念珠菌对氟康唑仍保持敏感，耐药率为0.9%～1.4%。参加ARTEMIS的中国5所医院2001—2005年间念珠菌耐药监测结果显示其菌种变迁与全球资料相仿，白念珠菌占念珠菌属分离菌的61.5%，光滑、热带、近平滑和克柔念珠菌分别占16.0%、14.0%、1.6%和1.9%。对氟康唑的耐药率白念珠菌为2.2%，光滑、热带、近平滑和克柔念珠菌分别为17%、5.6%、6.8%和82%，亦与全球ARTEMIS报道相仿。然而在某些科室和人群中白念珠菌所占比例下降明显。如ICU和某些免疫缺陷人群中的资料显示非白念珠菌检出率上升明显，据报道在ICU念珠菌血症患者中，白念珠菌仅占40%，近平滑念珠菌、光滑念珠菌和热带念珠菌各占23%、15%和9%。另一免疫缺陷者念珠菌属血流感染的报道中非白念珠菌占54%。非白念珠菌检出比例上升可能与氟康唑应用、手术和年龄>65岁有关。

【发病机制】

念珠菌感染的来源可以是外源性的，如新生儿分娩时自母亲的阴道中获得念珠菌，念珠菌阴道炎通过性交可传染给男方引起念珠菌龟头炎。念珠菌感染亦可自医院环境获得。但大部分感染属于内源性感染，即自身口咽部、消化道、阴道等处的念珠菌正常菌群因内外环境改变和人体免疫功能下降而转为致病相，从而引起感染。念珠菌本质上是条件致病菌。感染的发生取决于病原体、宿主及环境多种因素相互作用的结果。

病原体的入侵因素包括念珠菌的数量、毒力、入侵途径等。入侵体内的第一步需念珠菌菌体黏附于宿主的上皮细胞上。随后菌体产生芽管，进入细胞内。芽管延长形成菌丝，同时释放多种因子、念珠菌毒素及蛋白酶等，引起组织损伤。宿主因素包括皮肤黏膜屏障是否完整有效。烧伤、大面积创伤、皮肤黏膜局部环境的改变特别是pH的变化、外界各种理化因子的刺激都可破坏皮肤黏膜的屏障作用。使用糖皮质激素、广谱抗菌药引起的菌群失调、应用免疫抑制剂、放疗、化疗；恶性肿瘤、白血病、器官移植等所引起的机体免疫功能的损伤增加了患者对念珠菌的易感性。此外，一些疾病如糖尿病、氮质血症、肝病、锌缺乏等也有利于发生念珠菌感染，特别是HIV感染所致的CD4淋巴细胞缺乏，可导致患者完全丧失对念珠菌的抵抗力。

【临床表现】

念珠菌感染无性别差别，可累及任何年龄组，包括未出生的胎儿。感染可侵犯人体几乎所有的组织和器官。累及多个系统或脏器时称播散性念珠菌病，包括念珠菌血流感染。现分述如下：

（一）黏膜念珠菌病

1. 口咽部念珠菌病　以白念珠菌口炎最为常见，亦称急性假膜性念珠菌病、鹅口疮。白念珠菌口炎常见于舌、软腭、颊黏膜、齿龈、咽部等处。黏膜表面覆盖灰白色的假膜，边缘清楚有红晕。假膜易刮取，留下湿润的红色糜烂面，可轻度出血，严重者可产生局部溃疡或坏死。患者自觉疼痛、吞咽困难、食欲缺乏。白念珠菌口炎以儿童和老年人最为多见。新生儿多在出生1周后出现。假膜可长满整个舌面，引起肿胀，影响吞咽甚至呼吸。向下可延及气管、食管，向外延至口角。成人白念珠菌口炎少见。长期使用广谱抗菌药、皮质激素、免疫抑制剂、化疗、放疗以及白血病、恶性肿瘤等患者，若出现白念珠菌口炎，应高度警惕可能伴有呼吸道、消化道甚至播散性念珠菌感染，应及时作进一步真菌检查。据统计，42% HIV感染者伴有口腔念珠菌病。至少80%以上的HIV阳性患者在病程中的某一阶段会出现口腔念珠菌感染。特别是口腔毛状黏膜白斑为特异性的艾滋病早期体征，表现为口腔、舌部假膜性白斑，稍隆起，尤多见于两侧舌缘，表面呈毛状。

2. 食管念珠菌病　念珠菌食管炎主要见于恶性肿瘤和艾滋病患者。表现为食管痉挛、吞咽困难、胸骨后灼痛感，偶可引起上消化道大量出血。食管镜检可见黏膜上白色斑块及广泛炎症。

3. 阴道念珠菌病　为仅次于细菌性阴道炎的阴道感染。表现为阴道壁充血水肿，阴道黏膜覆盖灰白色假膜，形态同念珠菌口炎。阴道分泌物增多，白而黏稠，也可稀薄甚至脓性，典型者伴有豆渣样白色小块。累及外阴时可见红斑、糜烂、溃疡和皲裂。病变可扩展至肛周甚至整个会阴

部。外阴部红肿、烧灼感和剧烈瘙痒是本病的突出症状。日久可因搔抓刺激而产生湿疹样变。阴道念珠菌病更多见于妊娠期妇女，也常见于糖尿病患者，其他诱因包括穿着不透气的紧身裤和使用广谱抗菌药物等。可通过性交感染男方，引起念珠菌龟头炎或包皮龟头炎，包皮过长者易感染。

（二）播散性念珠菌病　为危及生命的严重真菌感染。由于多个脏器受累，临床表现多种多样。

1. 念珠菌血症　单次或多次血培养念珠菌阳性但无器官受累的证据。多见于粒细胞缺乏者或其他高危患者，留置静脉导管也可能是一个原因。最常见的临床表现为发热，常可超过38℃。偶有寒战和血压降低。

2. 急性播散性念珠菌病　临床表现为持续发热、广谱抗菌药治疗无效。依累及部位不同可表现为脑膜炎、脑脓肿、脑炎、心肌炎、心内膜炎、骨髓炎、关节炎、肌炎（肌压痛）等。30%非粒细胞缺乏者出现眼内炎，表现为视力模糊、眼疼痛。眼科检查可见视网膜炎、脉络膜炎、玻璃体脓肿甚至前房脓肿等，单侧或双侧，可导致失明。约10%的患者可累及皮肤，表现为边缘清楚的痛性红色丘疹，可伴坏死性焦痂，还可有深部脓肿、坏疽性深脓疱样损害、蜂窝织炎、结节等，血小板减少者可有紫癜。皮损真菌检查阳性。静脉注射被白念珠菌污染的海洛因液，会出现类型特别的播散性念珠菌病。表现为注射后数小时突然寒战、发热、伴头痛和肌痛，发热时间约持续1～3天。90%患者随后出现皮肤损害，2周至数月后20%～30%的患者可出现骨、关节病变，以肋软骨受累为特征性表现。40%～60%的患者于发热后的1～2周出现眼内炎。

3. 慢性播散性念珠菌病　又称肝脾念珠菌病。当白血病患者经治疗缓解白细胞数恢复正常而体重持续下降时则应高度怀疑本病。常同时累及其他器官。患者肝脾大，自觉腹痛。血碱性磷酸酶可明显升高，其余肝功能试验正常或轻度异常。CT、MRI或超声检查可见肝脏和（或）脾脏中有小的、周边分布的、靶状脓肿（牛眼征）。

（三）深部器官念珠菌病

1. 泌尿道念珠菌病

（1）肾念珠菌病：约80%播散性念珠菌病累及肾脏，少数为泌尿道的上行感染所致。主要症状为发热、寒战、腰痛和腹痛，常导致肾脓肿形成或因菌块阻塞导致肾盂积水或无尿。婴儿常有少尿或无尿。尿常规检查可见红细胞、白细胞、蛋白和管型。尿液直接镜检和培养念珠菌阳性。若中性粒细胞减少患者伴发热和念珠菌尿，应高度怀疑播散性念珠菌病的可能。

（2）念珠菌膀胱炎：念珠菌性膀胱炎症状与细菌性膀胱炎相似，可出现尿频、尿痛、尿急及血尿等。尿液念珠菌检查阳性。膀胱镜检可见膀胱壁上白色假膜，除去后易出血。

2. 下呼吸道念珠菌病　原发性支气管和肺部念珠菌病罕见。念珠菌肺炎多为血源播散性念珠菌病波及肺部的表现。详见第十七篇第八章第一节“肺念珠菌病”。

3. 念珠菌性骨髓炎和关节炎　念珠菌性骨髓炎主要见于中性粒细胞减少及低体重新生儿所患播散性念珠菌病的血行播散，偶可见于外伤或外科手术的直接接种。临床表现与细菌性骨髓炎相似，表现为局部疼痛，可形成瘘管，有溶骨现象，但常无发热。好发于腰椎和肋骨。念珠菌性关节炎可见于行关节治疗术后如抽吸关节液、关节内注射或人工关节植入手术等，但多为播散性念珠菌病的血行播散。临床表现同急性细菌性关节炎。

4. 念珠菌心内膜炎　多见于心脏瓣膜病、静脉注射毒品、接受心脏手术或心导管检查的患者。起病突然或隐匿。有发热、食欲减退、乏力和体重下降、贫血等。50%～90%患者出现心脏病理性杂音，30%～50%患者脾脏肿大。

5. 念珠菌脑膜炎　多见于已有念珠菌感染的低体重新生儿、衰弱者或神经外科手术者，但更多见于播散性念珠菌病患者。病程慢性，临床表现与细菌性脑膜炎相似，本病诊断困难，关键是脑脊液应送真菌室检查。

6. 念珠菌眼内炎　可通过血行播散或手术时直接接种感染。表现为视力模糊、漂浮盲点和眼痛。视网膜检查见源于脉络膜视网膜的眼内白色棉花球样损害，且进展迅速累及玻璃体。

【实验室检查】

包括常规微生物学方法、组织病理学检查、免疫生化方法和分子生物学方法。

（一）常规微生物学方法　①镜检见假菌丝或菌丝与芽胞并存是念珠菌属的特征。非无菌部位临床标本直接镜检见假菌丝及芽胞，提示该菌处于生长繁殖较旺盛状态，虽不可据此诊断念珠菌感染，但综合患者的宿主因素、临床表现、影像学和其他实验室检查结果仍可作为考虑侵袭性念珠菌病疑似病例因素之一。②临床标本真菌培养：无菌部位所取标本如血液、脑脊液、胸腔积液、腹水、关节腔液、活检组织等培养阳性有诊断意义。开放部位标本如痰液、粪便、尿液、支气管肺泡冲洗液等培养阳性应结合直接镜检结果判断。若两者皆阳性，一般可将培养分离的念珠菌视为致病菌。若直接镜检未见假菌丝，则应对培养阳性的结果进行慎重考虑，不可简单地视为病原菌。

（二）组织病理学检查　深部念珠菌病的组织反应不具特征性。一般呈急性化脓或坏死，可有多个脓肿或微小脓肿，内含大量中性粒细胞、假菌丝和芽胞。正常无菌部位组织病理显微镜检有典型念珠菌假菌丝及芽胞，培养呈阳性者可确诊为侵袭性念珠菌病。

（三）免疫生化方法　包括组织胞浆抗原检测、甘露聚糖检测和β-D葡聚糖检测等。国内现有的血清1,3-β-D葡聚糖检测（G试验）可作为诊断念珠菌病的辅助指标之一。假阳性见于输注白蛋白或球蛋白、血液透析、输注抗肿瘤的多糖类药物、外科手术后早期等。

（四）分子生物学方法 念珠菌菌种鉴定可采用PCR方法，但方法的标准化尚待建立。

【诊断】

根据患者是否有宿主高危因素、临床表现和真菌学依据，诊断患者是否患有深部真菌感染。依据真菌感染的可能性将诊断分为：确诊病例（proven）、拟诊病例（probable）和疑似病例（possible）。确诊病例为经组织穿刺或活检标本的组织病理学或细胞病理学检查见念珠菌假菌丝或真菌丝。或用无菌方法自正常无菌部位或临床、影像学诊断为感染的部位取得的标本培养念珠菌阳性，除外尿液、鼻窦和黏膜。确诊患者的诊断，可有或无宿主因素或者其他临床特征。但血培养有念珠菌属的患者需有与分离真菌感染相符的临床症状和体征。如果患者有宿主因素，也有临床特征表现，同时有真菌学诊断依据（标本取自人体非无菌部位），则为拟诊患者。如果患者有宿主高危因素，也有临床特征表现，但缺乏真菌学诊断依据，则为疑似患者。

【治疗】

（一）治疗原则 对念珠菌病的抗真菌治疗原则是综合考虑罹患念珠菌病部位（病种）、感染念珠菌菌种、患者的基础病及危险因素和药物的抗真菌作用和药动学/药效学（PK/PD）特点进行抗真菌治疗并优化给药方案。治疗策略包括对念珠菌病病原菌已明确的确诊和拟诊病例，可进行针对病原菌的抗真菌治疗；对疑似侵袭性念珠菌病病例可予以经验治疗；对具有侵袭性真菌病（IFD）高危因素的患者，如有迹象提示IFD存在时，可予先发抗真菌治疗；对某些高危患者则有指征予以预防性抗真菌治疗。

（二）念珠菌病的治疗策略

1. 预防性治疗 预防性抗真菌治疗可用于以下高危人群：①实体器官移植受者，肝脏、胰腺、小肠移植受者中具高危因素者。肾脏、心脏移植后发生侵袭性念珠菌病的风险较低，不需常规预防用药。②血液系统恶性肿瘤接受化疗的中性粒细胞减少者。③同种异基因干细胞移植受者。④侵袭性念珠菌病高发的ICU的高危患者。

2. 经验治疗 对疑似侵袭性念珠菌病患者可予抗真菌经验治疗。经验治疗方案的选择需考虑以下因素：①患者血流动力学是否稳定；②感染严重程度；③是否存在中性粒细胞减少；④可能的病原真菌念珠菌对唑类耐药的可能性。对于血流动力学稳定、非中性粒细胞减少的非危重感染，先前并无使用唑类药物史者，首选氟康唑。血流动力学不稳定或中性粒细胞减少，且可能为光滑念珠菌或克柔念珠菌感染者选用两性霉素B或棘白菌素类。

3. 先发治疗 在具有侵袭性真菌病高危因素患者中，如有IFD的临床影像学或实验室检查中替代指标呈阳性，提示IFD存在时，可予先发抗真菌治疗。

4. 病原治疗 对已明确病原菌患者的抗真菌治疗，念珠菌菌种的不同是选择治疗药物的重要考虑因素之一。因为不同菌种对各类抗真菌药药敏情况存在差异（表11-11-1）。

表11-11-1 念珠菌属药物敏感性

菌种	氟康唑	伊曲康唑	伏立康唑	泊沙康唑	氟胞嘧啶	两性霉素B	棘白菌素类
白念珠菌	S	S	S	S	S	S	S
热带念珠菌	S	S	S	S	S	S	S
近平滑念珠菌	S	S	S	S	S	S	S-R[2]
光滑念珠菌	S-DD-R	S-DD-R	S-DD-R	S-DD-R	S	S-I	S
克柔念珠菌	R	S-DD-R	S	S	I-R	S-I	S
葡萄牙念珠菌	S	S	S	S	S	S-R	S

注：①I：中介；R：耐药；S：敏感；S-DD：剂量依赖性敏感
②棘白菌素类药物耐药现象在近平滑念珠菌分离株中少见

白念珠菌对唑类药氟康唑耐药者少见，可选用。非白念珠菌中，大部分菌株对氟康唑敏感，但光滑念珠菌呈剂量依赖性敏感且部分耐药，克柔念珠菌呈固有耐药，后两种念珠菌感染不宜选用氟康唑或伊曲康唑，除非药敏试验显示敏感，宜选用两性霉素B去氧胆酸盐（AmB）或棘白菌素类。伏立康唑体外对克柔念珠菌有良好抗菌活性，对光滑念珠菌作用不如克柔念珠菌。在侵袭性念珠菌病治疗中应权衡利弊后将伏立康唑作为克柔念珠菌感染的备选药物，但宜避免用于对氟康唑高度耐药的光滑念珠菌病患者。棘白菌素类对所有念珠菌属，包括光滑念珠菌、克柔念珠菌均具有良好抗菌活性，因此是上述念珠菌所致感染的首选药物之一，但其对近平滑念珠菌抗菌活性较低。

（三）各种念珠菌病的抗真菌治疗方案

1. 深部器官念珠菌病

（1）心血管系统念珠菌病：

1）念珠菌血症：

A. 非中性粒细胞减少成人患者念珠菌血症，首选治疗：初始治疗选用氟康唑或棘白菌素类。对于重度和重症患者，或最近使用过唑类的患者，推荐使用棘白菌素类。氟康唑推荐用于轻症患者或未使用过唑类的患者。对于分离

菌对氟康唑敏感病情稳定的患者在棘白菌素类初始治疗后换为氟康唑。备选治疗：不能耐受氟康唑或棘白菌素类者或不能获得上述药物者可选用 AmB-D 或含脂类两性霉素 B(LFAmB)，对于分离菌可能对氟康唑敏感者，在病情稳定后建议将 AmB-D 或 LFAmB 换为氟康唑。伏立康唑可作为克柔念珠菌或对该药敏感的光滑念珠菌血症转为口服时的治疗药物。疗程均为首次血培养转阴，感染症状体征消失后继续治疗 14 日。念珠菌血症有留置血管内导管者，应尽可能拔除导管。

B. 中性粒细胞减少患者念珠菌血症，大多数患者首选棘白菌素类和 LFAmB，对近期未使用过唑类药物的非危重感染者，推荐使用氟康唑。在念珠菌血症治疗同时需覆盖曲霉时可选用伏立康唑。如条件许可，需考虑拔除静脉导管。

2）念珠菌心内膜炎：自身瓣膜心内膜炎（NVE）患者首选 AmB-D 或 LFAmB 联合氟胞嘧啶（FC）。备选药物为卡泊芬净。对于病情稳定、血培养已转阴，念珠菌为氟康唑敏感者，可转为氟康唑继续治疗。建议进行瓣膜置换，抗真菌治疗需持续至瓣膜置换术后 6～8 周，如有瓣膜周围脓肿等迁徙病灶者疗程需更长。人工瓣膜心内膜炎（PVE）治疗方案同 NVE，在不能经受换瓣手术的患者需在初治后以氟康唑作终生抑菌治疗。

（2）中枢神经系统念珠菌病：初始治疗宜予 AmB-D 联合 FC。氟康唑可用于病情控制后的维持治疗或长期抑制治疗。推荐 LFAmB 替代 AmB-D 作为初始治疗药物。疗程需持续至临床症状、体征、脑脊液及影像学异常消失。神经外科术后的中枢神经系统感染者除抗真菌治疗外尚需去除脑室引流等人工装置。

（3）念珠菌眼内炎：治疗需全身给药。对病变呈进展性或危及黄斑者，首选 AmB-D 联合 FC；病情不太严重者可选用氟康唑。AmB-D+FC 或氟康唑治疗无效或不耐受者可选用 LFAmB，或伏立康唑，或棘白菌素类。全身给药疗程至少 4～6 周。对眼内炎或玻璃体炎重症患者需采用手术治疗。

（4）念珠菌骨关节感染：首选氟康唑全程治疗，或 AmB-D 或 LFAmB 治疗至少 2 周，继以氟康唑完成疗程。骨髓炎总疗程 6～12 个月。关节炎疗程至少 6 周。棘白菌素类可作为备选药物，治疗至少 2 周后转为氟康唑治疗完成疗程。骨髓炎患者常需进行外科清创治疗，关节炎患者需充分引流，人工关节患者常需摘除假体。

（5）慢性播散性念珠菌病：初始首选 AmB 治疗 1～2 周，继以口服氟康唑数月，AmB 可用 AmB-D 或 LFAmB。如患者病情较为稳定，也可初始治疗选用氟康唑。备选治疗为先以棘白菌素治疗数周后继以氟康唑治疗。疗程应持续至病灶消散，以防复发，常需数月。进行化疗或干细胞移植者需在免疫抑制期全程予以抗真菌治疗。

（6）泌尿道念珠菌病：

1）无症状念珠菌尿：一般为定植，不需予抗真菌治疗。如属高危人群，或将接受泌尿外科手术的患者，在念珠菌定植情况下易发生播散性念珠菌病，可在术前、术后予以数日氟康唑或 AmB-D。

2）膀胱炎：首选氟康唑，备选药物 AmB-D 或 FC。氟康唑疗程 2 周，对氟康唑耐药念珠菌所致者，可选用 AmB-D 或 FC，疗程 7～10 日。一般不推荐 AmB-D 膀胱冲洗，仅在克柔念珠菌或光滑念珠菌等难治性唑类耐药菌感染时应用。

3）肾盂肾炎：首选氟康唑，疗程 2 周，备选 AmB-D±FC，疗程 2 周，如疑有播散性念珠菌病时，治疗同念珠菌血症。

（7）肺念珠菌病：呼吸道分泌物分离到的念珠菌极少提示侵袭性念珠菌感染，不需要抗真菌治疗。血行播散性念珠菌病继发的肺炎应按播散性念珠菌病予以抗真菌治疗。

2. 黏膜念珠菌病

（1）口咽部念珠菌病：轻症患者推荐口咽部局部用制霉菌素混悬液或制霉菌素锭剂，或克霉唑锭剂；中、重度感染者首选氟康唑口服或泊沙康唑混悬液口服。对其他药物治疗无效的病例，使用口服伏立康唑或 AmB-D 口服混悬液。对难治病例也可用静脉棘白菌素类或 AmB-D。

（2）食管念珠菌病：需进行全身性抗真菌治疗，氟康唑为首选药物。口服氟康唑疗程 14～21 天，不能耐受口服治疗者可静脉应用氟康唑，也可给予 AmB-D 或棘白菌素类。对氟康唑难以控制的感染患者，备选用药为伊曲康唑口服液，或泊沙康唑混悬液，或伏立康唑静脉/口服制剂，疗程均为 14～21 天。上述备选治疗药物以及 AmB-D、棘白菌素类宜选用于顽固性难治病例。

（3）外阴阴道念珠菌病：单纯性病例予抗真菌药局部应用，各种局部用抗真菌药疗效相仿；亦可单剂口服氟康唑。对于复发性病例，推荐先予以局部外用药或口服唑类药治疗 10～14 天，继以口服氟康唑每周 1 次，治疗 6 个月。

参考文献

1. 中华医学会"念珠菌病诊治策略高峰论坛"专家组. 念珠菌病诊断与治疗——专家共识. 中国感染与化疗杂志，2011，11(2)：81-95.

2. Mandell GL，Bennett JE，Dolin R. Mandell，Douglas，and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia：Churchill Livingstone，2010.

3. Rodloff C，Koch D，Schaumann R. Epidemiology and antifungal resistance in invasive candidiasis. Eur J Med Res，2011，16(4)：187-195.

4. De Pauw B，Walsh TJ，Donnelly JP，et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study

Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis, 2008, 46 (12):1813-1821.

5. Kullberg BJ, Verweij PE, Akova M, et al. European expert opinion on the management of invasive candidiasis in adults. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(5):1-12.

6. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2009, 48 (5):503-535.

7. Gilbert DN, Mollering RC, Eliopoulous RC, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 41th ed. Sperryville VA: Antimicrobial Therap Inc, 2011.

8. Karthaus M, Rüping MJ, Cornely OA, et al. Current issues in the clinical management of invasive candida infections—the AGIHO, DMykG, ÖGMM and PEG web-based survey and expert consensus conference 2009. Mycoses, 2011, 54(5):e546-556.

第三节 隐球菌病

潘孝彰 沈银忠

隐球菌病(cryptococcosis)是由隐球菌所引起的亚急性或慢性真菌病，主要侵犯中枢神经系统和肺，但亦可侵犯骨、皮肤和黏膜或其他内脏。

【病原与流行病学】

隐球菌属包括17个种和8个变种，临床上分离出的致病菌主要是新生隐球菌和格特隐球菌，已报道可引起人类疾病的还有浅黄隐球菌、浅白隐球菌和罗伦隐球菌等，但很少见。新生隐球菌包含新生变种(var neoformans)和格卢必变种(var grubii)两个变种。新生隐球菌在组织中呈圆形或椭圆形，直径4～20μm，约为红细胞的2～3倍，能保留革兰染色，PAS染色菌体呈红色，菌体被宽厚的荚膜所包裹见图11-11-1。隐球菌的主要成分荚膜多糖是确定抗原血清型的基础，与毒力、致病性及免疫性密切相关。

新生隐球菌按血清学分类可分为A、B、C、D及AD等

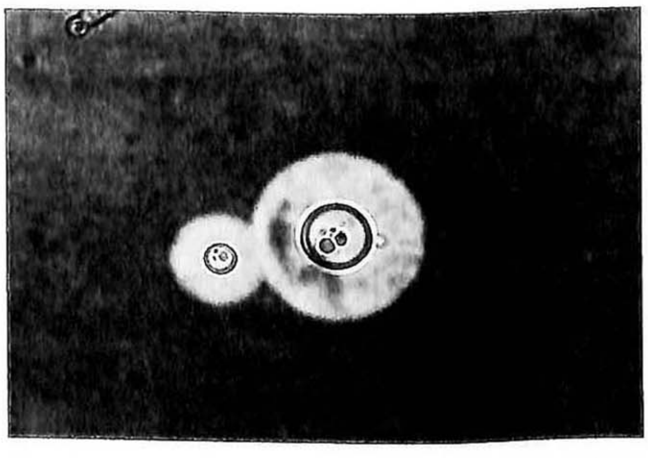


图11-11-1 新生隐球菌(在墨汁涂片中，显示荚膜)

5型，此外尚有少量不确定型，其中A/D归为一组，B/C归为另一组。A、D型呈全球性分布，艾滋病患者对该组病原菌易感，B、C组隐球菌感染较为少见，主要分布于热带和亚热带地区，易侵犯免疫功能正常者，侵犯脑实质后乃形成隐球菌结节。我国有A、B、D及AD型存在，以A型最多见，尚未发现C型。

隐球菌病呈世界性分布，在一些艾滋病发病率较高的地区隐球菌病的发病率为5/10万，近年来隐球菌感染发病率随艾滋病患者人数增多而升高。而无明显真菌感染高危因素、免疫功能正常者中隐球菌病病例亦呈上升趋势。我国自1948年首次由上海医学院附属红十字会医院报道隐球菌以来，全国各地陆续有报道，发病率总体呈上升态势。

【发病机制与病理】

隐球菌存在于土壤和鸽粪中，在隐球菌感染的传播环节中，鸽粪被认为是最重要的传染源，可能的感染途径：①吸入空气中的孢子，此为主要途径。隐球菌到达肺部可引起肺部感染，常为一过性，不易被发现，继而全身播散，也可引起严重的肺部病变。②皮肤伤口接种。动物口服大量新生隐球菌可导致感染，但尚无证据证实人可以通过消化道感染。

存在于土壤及鸽粪中的隐球菌，可随尘埃一起被吸入呼吸道内。干燥的隐球菌直径仅1μm，能进入肺泡。隐球菌在体外无荚膜包裹，进入体内后很快形成荚膜具有致病力。侵入人体的隐球菌能否致病取决于隐球菌的致病因子和人的免疫功能。人存在一定的自然免疫能力，很多健康人群可能吸入隐球菌但并不致病，机体抗隐球菌作用以细胞免疫为主。发生于免疫功能正常的隐球菌病可表现为自限性、亚急性或慢性经过，进行性播散性隐球菌病多发生在免疫抑制者中。隐球菌感染发病的易感因素包括：HIV感染、糖尿病、使用激素、肺部疾病、肾衰竭、原发性CD4淋巴细胞减少症、实体器官移植患者、淋巴瘤及免疫性疾病等。

隐球菌的荚膜多糖是最主要的致病因子之一，体外研究证实荚膜多糖能抑制中性粒细胞的吞噬作用，削弱T细胞特异性抗隐球菌的应答，并诱导产生抗原特异性免疫耐受，从而使其能在体内存活，荚膜多糖还能促进HIV的复制。

另一致病因子是黑色素，系由隐球菌的酚氧化酶将人体内的左旋多巴、多巴胺等酚化而来，黑色素缺如的隐球菌致病性明显低下，易被宿主细胞吞噬。黑色素能清除宿主效应细胞产生的过氧化物和其他氧化物，以保护隐球菌免受攻击。

人体中枢神经系统的星形胶质细胞是构成血脑屏障、脑-脑脊液屏障的重要部分，可阻止隐球菌进入脑实质，该细胞能产生大量细胞因子和一氧化氮以抑制隐球菌生长。脑血管周围的小神经胶质细胞、巨噬细胞在防御隐球菌感染方面也起着重要作用。隐球菌易侵犯中枢神经系统的原

因可能为：血清中的可溶性抗隐球菌抗体在脑脊液中可能缺乏；脑脊液缺乏补体激活系统；脑脊液中的多巴胺成为隐球菌产黑色素的底物，使其致病性增强。隐球菌侵犯中枢神经系统时首先累及脑底池引起脑膜炎，然后经血管周围Virchow-Rolin(V-R)间隙扩散至脑实质引起脑膜脑炎。

免疫功能正常的患者，感染隐球菌后出现迟发性变态反应，病理改变较为局限。而免疫功能低下者，特别是艾滋病患者，炎症反应虽较轻，但感染常呈多灶性，脑实质损害明显，病变组织可见大量巨噬细胞浸润，胞内有病原菌生长。

组织病理学改变：通常见到大量的隐球菌，中枢神经系统的病变大致可分为胶质性和肉芽肿性两类；病变可侵犯脑脊膜，也可侵犯大脑的各部位以及间脑、脑干、小脑等。隐球菌性脑膜炎在颅底软脑膜的病变较显著。蛛网膜下腔有广泛的渗出物积聚，内含单核细胞、淋巴细胞及隐球菌等。局限性肉芽肿的形成，是机体反应较强的表现，该肉芽肿由组织细胞、巨细胞、淋巴细胞及成纤维细胞组成；隐球菌大多存在于巨细胞及组织细胞内。病原菌还可沿血管周围鞘膜侵入脑实质，引起脑干的血管炎，导致局部脑组织缺血和软化，脑实质内亦可形成肉芽肿。隐球菌也可在血管周围间隙中增殖并在灰质内形成许多肉眼可见的囊肿，囊肿中充满隐球菌，称为假性囊肿，并可进一步发展成为隐球菌瘤。

【临床表现】

（一）中枢神经系统感染 2/3以上的隐球菌病病例存在中枢神经系统感染，如隐球菌性脑膜炎、脑膜脑炎、脑脓肿或脑和脊髓的肉芽肿，以脑膜炎最为多见。本病起病常隐匿，表现为慢性或亚急性过程，起病前可有上呼吸道感染或肺部感染史。少数接受免疫抑制治疗的患者或免疫缺陷者可急性起病，病死率高。根据中枢神经系统隐球菌感染的症状、体征和头颅影像学改变，临床分为三型：

1. 脑膜炎型 病变主要侵犯脑（脊）膜，临床表现为脑膜刺激征及颅内高压症状。多数起病缓慢，头痛为初发症状，开始为阵发性，后为持续性，并日益加重；偶可有突然发作。剧烈头痛，伴以眩晕、恶心和呕吐。患者发热一般在38℃左右，亦有高达40℃左右者，少数病例无发热。体征有颈项强直、凯尔尼格征与布鲁津斯基征阳性，眼底检查可发现视乳头水肿、眼底出血和渗出物。亦可出现脑神经损害，包括视力减退、失明、眼球外展受限、面瘫、听力减退、耳聋等。

2. 脑膜脑炎型 因隐球菌沿着血管周围鞘扩展进入脑实质而引起，也可由脑血管栓塞所造成。除了脑膜炎症状外，尚可出现脑实质病变部位相应的症状和体征，如抽搐、瘫痪等。

3. 脑瘤型 少见，位于大脑、间脑、脑桥、小脑、中脑或延髓的隐球菌性肉芽肿可产生相应部位占位病变的症状与体征，如意识障碍、精神症状、抽搐、瘫痪、眼球震颤等，除非在脑脊液中找到新生隐球菌，一般手术前很难作出正确的判断。

（二）肺部感染 见第十七篇第八章第三节“肺隐球菌病”。

（三）皮肤和黏膜隐球菌病 有10%～15%的全身性隐球菌病患者有皮肤、黏膜损害，其中以黏膜病变较多见，常发生于鼻中隔、牙龈、舌、硬腭、软腭、扁桃体及咽喉等处。皮肤损害好发于面颈部、胸背及四肢。初为软疣样或粉刺状丘疹、结节或脓肿，边界清楚，无红晕，继而中央溃破，溃疡可有隆起的乳头瘤样边缘；流出少量带黏液血性的脓液，内含隐球菌。数个溃疡可以融合，很少继发细菌感染。

（四）骨和关节隐球菌病 大多为全身感染的一部分，很少单独发生；全身骨骼均可累及，但以骨突、颅骨及脊椎为多。关节很少受累，每继发于邻近的骨骼病变。患处肿痛，可有瘘管形成，排出蛋白样脓液。X线示多发性溶骨性改变，病变进展缓慢。

（五）隐球菌败血症 隐球菌可入血液，引起寒战、发热、谵妄、昏迷等败血症表现。常表现为全身各器官播散性感染，常见的是肾脏，其他的如脑、肺、肾上腺、肝、脾、淋巴结、肌肉、胰腺、前列腺等。病情凶险，预后差。一般血、尿、脑脊液培养可同时有隐球菌生长，痰、粪也可有隐球菌生长。

【辅助检查】

（一）常规实验室检查 外周血白细胞数正常或轻度增高，个别患者明显增高，且以中性粒细胞增多为主。脑脊液压力明显增高，大多数超过20cmH_2O以上，甚至超过30cmH_2O。脑脊液外观清澈、透明或微混。90%以上患者有细胞数轻至中度增高，半数在(100～500)×10^6/L，淋巴及单核细胞增多为主。脑脊液蛋白含量往往呈轻至中度增高。脑脊液糖含量通常降低，甚至为0。值得注意的是在长期应用大剂量糖皮质激素的患者以及艾滋病患者中，即使是在隐球菌脑膜炎活动期，脑脊液细胞数可极低甚至正常。

（二）病原学检查 在各种真菌性脑膜炎中，通过脑脊液最易作出诊断的是隐球菌脑膜炎。通过墨汁涂片镜检可迅速作出诊断，约70%隐球菌脑膜炎可获阳性结果。脑脊液培养阳性率较高，一般可达75%左右，艾滋病患者合并隐球菌脑膜炎时，培养阳性率可达90%。增加脑脊液检查次数可增加病原菌的检出率。

（三）抗原检测 抗原检查对于早期诊断隐球菌感染甚为重要，其中乳胶凝集试验的敏感性与特异性均达到90%以上。在感染早期一般就能检测到抗原，但应除外肿瘤、系统性红斑狼疮、结节病等，血清类风湿因子阳性时也会造成假阳性。血清和脑脊液均可用于抗原检测。在免疫功能正常宿主患有隐球菌脑膜炎时，血清抗原滴度一般阴

性或低于脑脊液中的抗原滴度；而在严重免疫缺损患者，特别是艾滋病患者中，血清抗原检查往往呈阳性结果，此时血清抗原滴度往往较高。

（四）影像学检查 中枢神经系统隐球菌感染的影像学表现多种多样，在不同的病程或病理阶段，其改变亦有所差异，但缺乏特异性，头颅 CT 主要呈以下几种改变：弥漫性脑水肿；颅内脑实质等密度、略高密度块影或低密度片状影；颅内多发片状低密度区；脑积水；假性囊肿等。

【诊断与鉴别诊断】

隐球菌病的诊断需结合患者临床表现及辅助检查结果综合分析，确诊有赖于从各种标本分离出隐球菌或病理检查发现隐球菌，其中脑脊液或其他标本墨汁染色镜检是确诊隐球菌病的常用方法。

隐球菌性脑膜炎应注意与结核性脑膜炎、化脓性脑膜炎、病毒性脑膜炎及脑肿瘤等相鉴别。肺隐球菌病应与肺结核、肺念珠菌病、肺曲霉病等肺部感染疾病相鉴别。皮肤隐球菌应与孢子丝菌病、着色霉菌病及各种慢性溃疡相鉴别。一般通过病原学检测以及影像学检查等来进行鉴别。

【治疗】

本节重点讨论中枢神经系统隐球菌感染的处理，其他各型隐球菌感染的病原治疗参照轻型中枢神经系统感染的疗法。

（一）对症治疗

1. 降颅压治疗 降低颅内压是降低早期病死率的关键。常用的降颅压药物是 20%的甘露醇快速静滴，病情严重时可加用呋塞米（速尿）与白蛋白等，糖皮质激素不宜常规应用。对于顽固性颅高压者，可每日或隔日行腰穿放脑脊液以直接减低脑压。若颅压持续升高且脑室扩大者可考虑予以行脑室外引流术，部分患者可能需要行脑脊液脑室-腹腔分流术（VP 分流术）。

2. 纠正电解质紊乱 在治疗过程中以低钾血症发生率最高，由于患者食欲缺乏，钾盐摄入减少，大量使用脱水药以及两性霉素 B 可引起低钾等原因，患者常存在顽固性低钾血症。在治疗过程中应密切监测血钾，及时补充钾离子。

（二）抗真菌药物治疗 目前常用药物有两性霉素 B、两性霉素 B 脂质体、5-氟胞嘧啶、氟康唑等。

1. 两性霉素 B 两性霉素 B 与真菌细胞膜上的麦角固甾醇结合，使细胞膜通透性增加，核苷酸和氨基酸等外渗，并最终导致真菌死亡。两性霉素 B 治疗隐球菌脑膜炎的疗效肯定，但不良反应也较突出，主要包括：①输注反应：静滴过程中或静滴后发生寒战、高热、严重头痛、食欲缺乏、恶心、呕吐，有时可出现血压下降、眩晕等。②25%的患者可出现心肌损害和肝功能异常。使用两性霉素 B 总量超过 4g 的患者，约有 75%会出现永久性肾功能不全。静脉滴注本药前，先静脉输注 500ml 生理盐水，可减轻药物所致的急性肾脏毒性。③由于远端肾小管酸中毒，尿中排出大量钾离子致低钾血症，发生率在 40%以上。④静脉炎，严重时可导致血栓性静脉炎。⑤正常红细胞性贫血，偶尔有白细胞或血小板减少。⑥鞘内给药可发生暂时性下肢感觉丧失、尿潴留及下肢瘫痪等。

为减轻或防止两性霉素 B 的副作用，应采取以下措施：新鲜配制，避光静滴；不宜用生理盐水稀释，以免产生沉淀；最初静滴时加入地塞米松 2～3mg，随疗程延长可减量；静滴速度宜慢，每日静滴持续时间应在 6～8 小时；定期检测肝、肾功能与心电图，及早发现相应器官的损害，一旦出现重要器官受损的表现则应减量或停药；定期检查电解质；为维持长时间注射，宜选用深静脉留置导管。

2. 两性霉素 B 脂质体 两性霉素 B 脂质体是两性霉素 B 与脂质体的结合物。其突出优势在于副作用低于两性霉素 B，尤以两性霉素 B 含脂复合制剂（L-AmB）为优。脂质体增加了对真菌细胞膜内麦角固醇的亲和力，降低对宿主细胞膜胆固醇的亲和力，可提高抗真菌活性，降低对宿主器官的损伤，与两性霉素 B 相比，该药半衰期长（26～38 小时），在肝脏、脾脏和肺脏中的药物浓度高，在血浆、肾脏、淋巴结、脑组织及心脏中浓度低，肾内药物浓度较两性霉素 B 低 3～8 倍，肾毒性也大大下降，两性霉素 B 脂质体通过抑制中性粒细胞、巨噬细胞炎症介质的释放，减少其所致高热、寒战、血栓形成等不良反应。不能耐受两性霉素 B 的患者可选用脂质体，但脂质体不可鞘内给药。

3. 5-氟胞嘧啶（5-FC） 该药在脑脊液浓度可达血清浓度的 75%。该药通过抑制真菌细胞内核酸合成而达到杀菌目的。本药不宜单独应用，单用易诱导耐药，临床常与两性霉素 B 联合应用。

4. 吡咯类药物 目前该类药物较多，作用机制均是通过影响细胞膜的生物合成来发挥作用。①氟康唑，对血脑屏障的通透性良好，在中枢神经系统中的半衰期长。副作用有粒细胞减少、消化道症状以及皮疹等。通常不主张单用氟康唑作为诱导阶段的治疗，而常作为巩固期和维持期治疗选择。②伏立康唑，对隐球菌的作用较强，脑脊液浓度较高。③伊曲康唑，该药为亲脂性制剂，在脑脊液中浓度低，但在脑膜与脑组织中浓度可达有效水平。

5. 治疗方案 目前美国感染病学会推荐的治疗方案是：对 HIV 阴性患者隐球菌脑膜炎的治疗，首先联合使用两性霉素 B[0.7～1.0mg/(kg·d)]和 5-FC[100mg/(kg·d)]进行至少 4 周的诱导治疗，再使用氟康唑（400～800mg/d）进行 8 周的巩固治疗。治疗 2 周后进行脑脊液检查以明确脑脊液是否达到无菌，如果 2 周后脑脊液培养仍为阳性则应延长诱导治疗的时间。而后可继续使用氟康唑（200mg/d）进行 6～12 个月维持治疗。对于 HIV 感染者尽快给予抗反转录病毒药物（ART）作为基本治疗，要求更为积极的抗真菌治疗以及延长巩固或维持治疗的时间，

并应根据患者免疫状态个体化给药，因为 HIV 感染者合并隐球菌感染极易复发。我国学者目前主张的隐球菌治疗方案与上述方案类似，不同之处在于诱导期主张为 8 周。两性霉素 B 静脉从小剂量开始，首次 1～5mg，以后每天增加 5mg(儿童 1～2mg)，直至每天 0.7～1mg/kg。鞘内注射从 0.1mg 开始，渐增至 0.5～1mg，稀释后缓慢注入，并与 1～2mg 地塞米松同时注入，每周 1～2 次为宜，由于不良反应多，故应慎用。研究显示伏立康唑和伊曲康唑在隐球菌脑膜炎治疗中有一定作用，值得临床继续研究和积累经验。

参考文献

1. 中国真菌学杂志编辑委员会. 隐球菌感染诊治专家共识. 中国真菌学杂志，2010，5(2)：65-68，86.

2. 卢洪洲. 艾滋病及其相关疾病临床路经. 上海：上海科技出版社，2011.

3. Perfect JR，Dismukes WE，Dromer F，et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease：2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis，2010，50(3)：291-322.

4. Brizendine KD，Pappas PG. Cryptococcal meningitis：current approaches to management in patients with and without AIDS. Curr Infect Dis Rep，2010，12(4)：299-305.

第四节　曲　霉　病

朱利平

曲霉病(aspergillosis)是由各种曲霉所致的感染。曲霉可侵犯皮肤、黏膜、肺、脑、眼、耳等全身各部位，但以肺和鼻窦最为常见。由于免疫状态不同，其临床表现也各不相同。免疫功能正常者以非侵袭性曲霉病为主，如曲霉可成为致敏原引起变应性疾病，或寄生后形成慢性肉芽肿病，曲霉毒素也会引起急性中毒或癌变。免疫功能低下者，以侵袭性曲霉病为主，可呈现急性或慢性侵袭性病变，尤其是骨髓或器官移植、高强度化疗等患者常引起严重的侵袭性曲霉病，病死率高达 63%～92%，但该病经早期诊断和积极治疗可明显提高患者的生存率。

11

【病原与流行病学】

曲霉属(*Aspergillus spp.*)是一种腐生丝状真菌，广泛存在于自然环境中，易在土壤、水、食物、植物和空气中生存。曲霉属的半知菌亚门、丝孢菌纲、丝孢菌目、丛梗孢科仅有无性期。曲霉属的子囊菌亚门，不整子囊菌纲、散囊菌目、散囊菌科存在有性期。目前已知曲霉属有近 200 种，其中致病性曲霉至少有 30 余种，临床菌株主要为烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*)、土曲霉(*A. terreus*)、黄曲霉(*A. flavus*)、构巢曲霉(*A. nidulans*)、黑曲霉(*A. niger*)等。曲霉特征性结构为分生孢子头和足细胞，前者包括分生孢梗茎、顶囊、瓶梗、梗基和分生孢子，后者为转化的厚壁、膨化菌丝细胞。分生孢子可大量释放到空气中，孢子直径为 2～10μm，容易悬浮在空气中并存活很长时间。

曲霉最适生长温度为 25～30℃，而致病性曲霉能在 35～37℃生长，烟曲霉耐热性更高，在 40～50℃也能生长。多数致病性曲霉繁殖力强，培养仅需 36～48 小时，少数菌种则需数日或数周。在培养基中均形成丝状菌落，菌落和分生孢子的形态、颜色以及有性孢子的形态各不相同，常以此进行菌种的鉴定。曲霉在组织内常见为无色分隔的菌丝，典型者呈 45°分枝，菌丝分隔有助于与接合菌相鉴别。

曲霉感染的病原菌以烟曲霉最为常见，可引起各种类型的曲霉病。鼻窦曲霉感染通常为烟曲霉和黄曲霉所致。播散性曲霉病病原主要为烟曲霉、黄曲霉等。曲霉球常由黑曲霉、烟曲霉等所致。土曲霉偶可引起脑曲霉病。变应性曲霉病的病原菌包括烟曲霉、黄曲霉、赭曲霉、构巢曲霉、黑曲霉、土曲霉和棒状曲霉等。黑曲霉以定植方式更为多见，外耳道感染也可见。

近 20 余年来，由于干细胞移植、实体器官移植、肿瘤化疗、大剂量广谱抗菌药物的长期应用，以及糖皮质激素、免疫抑制剂的广泛应用等原因，侵袭性真菌感染的患病率和病死率均呈显著上升趋势。目前侵袭性曲霉菌感染已成为粒细胞缺乏患者继发感染的重要死亡原因，尤其是白血病、骨髓移植或实体器官移植患者，侵袭性曲霉病感染发病率和病死率都显著上升。近年资料还显示，非烟曲霉(*non-fumigatus aspergillus*)如黄曲霉、黑曲霉、土曲霉等引起的侵袭性曲霉病有明显上升趋势，对传统抗真菌药物的敏感性在下降。

【发病机制与病理】

曲霉为条件致病菌，主要经空气传播，所产生的分生孢子进入上呼吸道后，可长期黏附和寄生于鼻腔、鼻咽和口咽部的黏膜上，而不引起任何症状。当鼻窦局部有慢性炎症、外伤、窦腔内有病理性分泌物潴留、或鼻内通气引流受阻时，就可以发生各种曲霉病。与此同时，曲霉的分生孢子吸入后可沿气道寄生，并可侵入肺泡，形成各型肺曲霉病。

曲霉致病主要有两种方式，一种为变应性疾病，如变应性曲霉性鼻-鼻窦炎，由于具有特异性变应性体质的个体，暴露于有曲霉存在的外部环境中，曲霉抗原刺激机体产生 IgE 介导的Ⅰ型和 IgG 介导的Ⅲ型变态反应，引起大量嗜酸性粒细胞聚集并释放炎症介质，使黏膜水肿导致窦口阻塞，有鼻中隔偏曲和鼻甲肥大的患者尤易发生。窦内缺氧状态又有利于曲霉繁殖，进一步刺激鼻窦黏膜而加重炎症反应，形成一个恶性循环。窦腔内变应性黏蛋白逐渐增多、扩张，可压迫破坏骨质。变应性支气管肺曲霉病也有类似的病理过程，属于曲霉特异性 IgE、IgG 介导的变态反应，气道黏膜受损，黏液产生过多，两者导致黏液嵌塞，中心性支气管扩张等。另一种则为侵袭性致病方式，如侵袭性鼻-鼻窦炎、侵袭性肺曲霉病等，由于皮肤、黏膜等完整的防御屏

障受损，和(或)机体免疫功能低下(尤其是中性粒细胞缺乏和吞噬细胞功能减退)，导致吸入的曲霉孢子和菌丝不能被杀灭而发生侵袭性病变。与此同时，曲霉及其在体内外生长繁殖过程中产生的多种代谢产物，如黏帚霉毒素、烟曲霉素、烟曲霉酸等均具有致病性。一方面增强曲霉的识别、黏附和穿透组织作用，另一方面又能降低呼吸道黏膜纤毛运动及损害其上皮细胞，并通过非特异性抑制单核-吞噬细胞的吞噬、杀菌功能，降低调理作用来逃避宿主的防御系统，有利于曲霉的繁殖和侵袭。侵入组织的菌丝具有嗜血管特性，导致血管栓塞和组织梗死。当机体免疫力严重低下或缺陷时，更可发生播散性病变，侵犯胸膜、心包膜，形成胸腔、心包积液，也可经血流播散至其他器官，如心脏瓣膜、肝脏、肾脏、脑、骨骼、胃肠道等。

组织病理改变：急性侵袭性病变以凝固性坏死和血管炎性改变为主，在坏死组织中可见菌丝，凝固性坏死往往是病情迅速进展的标志。慢性侵袭性病变包括慢性非特异性炎症、肉芽肿反应、凝固性坏死、化脓性炎症及血管炎性病变等，但以慢性化脓性炎症及肉芽肿反应为主；在化脓灶或多核巨细胞中往往能找到真菌菌丝和孢子，在嗜酸性坏死组织周围可见真菌菌丝及巨细胞等炎性细胞等；肉芽肿改变提示患者对真菌有一定的免疫力，疾病进展缓慢。变应性曲霉性鼻-鼻窦炎患者的变应性黏蛋白有其特征性病理改变，可见大量嗜酸性粒细胞和 Charcot-Leyden 结晶，真菌菌丝散布于黏蛋白周围。

【临床表现】

曲霉病可发生在任何年龄、性别和种族，尤以农民、园艺工人及免疫力低下人群多见。临床分为：

(一)肺曲霉病　由非侵袭性曲霉病和侵袭性肺曲霉两大类组成，前者包括外源性变应性肺泡炎、变应性支气管肺曲霉病、曲霉致敏的支气管哮喘、肺曲霉球、寄生性支气管曲霉病。后者包括急性、亚急性和慢性坏死性肺曲霉病、侵袭性曲霉性气管支气管炎和阻塞性支气管曲霉病等，详见第十七篇第八章第二节“肺曲霉病”。

(二)曲霉性鼻-鼻窦炎　在真菌性鼻-鼻窦炎中以曲霉感染最为常见，最常侵犯上颌窦、筛窦，偶可累及额窦和蝶窦等。临床分型与肺曲霉病相似，包括非侵袭性和侵袭性曲霉病两大类。

1. 非侵袭性曲霉病

(1) 变应性曲霉性鼻-鼻窦炎：最为常见，好发于具有特异性变应性体质的青壮年，常有反复发作的鼻窦炎、鼻息肉或哮喘史。通常出现间歇性单侧或双侧鼻塞、头痛；鼻腔、鼻窦内存在含变应性黏蛋白、呈黄绿色、极其黏稠的分泌物；真菌涂片或培养阳性，是该病的重要特征。CT 扫描显示鼻窦中央密度增高影。随着变应性黏蛋白的不断堆积，可导致窦壁骨质变薄、变形和扩张。病变波及眼眶时可出现突眼症状，波及颅内可引起相应定位体征。

(2) 鼻窦曲霉球：女性多见，病程较长，多为单发，常有头痛、鼻塞、流脓涕、鼻分泌物恶臭味等。鼻内镜检查可见黏膜肿胀，黏稠或块状分泌物，CT 扫描可见鼻窦内全部或大部分为密度不均的结节状或团块状高密度影，部分患者可见钙化灶。

(3) 寄生性鼻-鼻窦曲霉病：多无临床症状，常在鼻内镜检查时发现鼻腔和鼻窦内黏膜样痂皮堆积，取其作组织病理学检测可见到真菌菌丝，培养为曲霉生长，进一步可发展为曲霉球。

2. 侵袭性曲霉病

(1) 急性侵袭性曲霉性鼻-鼻窦炎：主要见于骨髓移植、粒细胞缺乏，或高强度肿瘤化疗等免疫力严重低下者。多急性起病，常有发热、流涕、头面部肿痛，30%～50%患者会出现骨质破坏，硬腭和鼻甲出现坏死性损害等，向上可蔓延至眼眶，累及眼球，导致突眼、视力丧失，并可进入脑内，迅速昏迷。向外可造成面组织的毁形性破坏，临床酷似鼻毛霉病，应注意鉴别。

(2) 慢性侵袭性鼻-鼻窦曲霉病：多见于糖尿病等免疫力低下患者，病变进展缓慢，早期症状类似于慢性鼻炎、鼻窦炎，有顽固性鼻塞、流脓涕、涕中带血、有时鼻分泌物还带有黑色痂块或灰绿色曲霉团块，自觉鼻内有异样臭味，并伴有单侧面部不适、头痛等。数月或几年后才出现严重侵袭性病变，当侵犯眼眶时会出现眶周肿胀、突眼、眼眶疼痛等。侵犯颅底时会出现头痛，甚至意识模糊、癫痫、偏瘫等。鼻窦黏膜内、血管内或骨质内可见曲霉菌丝。

(三)播散性曲霉病　本病可发生于任何年龄，常继发于急性白血病、骨髓移植、系统性红斑狼疮、实体器官移植，或长期使用糖皮质激素或细胞毒药物的患者，偶有发生在免疫正常患者，系曲霉大量暴露所致。曲霉主要自肺部病灶侵入血液循环，也可经烧伤创面、消化道病灶、破损的皮肤黏膜侵入血流，继而播散至全身各器官。国内学者曾报道 41 例经尸解证实为播散性真菌感染的病例，其中最为常见致病真菌为曲霉 14 例，念珠菌 12 例，隐球菌 5 例，接合菌 1 例，此外还有 7 例念珠菌和曲霉混合感染，2 例念珠菌和接合菌混合感染。2002 年 Hori 等回顾性分析 1980—1998 年间 107 例经尸体解剖证实的恶性血液系统疾病伴侵袭性曲霉病病例，结果发现高达 51.4%(50/107)患者发生肺外播散，常见播散部位依次为心脏(28.0%)、肾脏(23.4%)、中枢神经系统(20.6%)、上消化道(19.6%)、脾脏(15.9%)、肝脏(15.0%)，其他还有骨骼、甲状腺、下消化道、胰腺等。

1. 曲霉菌性心内膜炎　在真菌性心内膜炎中占 20%～30%，以烟曲霉、黄曲霉多见，病死率极高。临床表现以发热常见，由于曲霉多累及主动脉瓣和二尖瓣，赘生物通常大而质脆，故大多数患者会出现大动脉栓塞，包括肺、脑、肾等脏器的血管栓塞，甚至为首发表现。心脏超声检查有助于早期发现，血培养阳性有临床诊断价值，但阳性率仅

为8%。

2. 脑曲霉病　脑曲霉病相对较少，在侵袭性曲霉病中约占10%～25%，但病死率高达85%～100%。入侵途径主要经鼻-鼻窦曲霉感染直接蔓延所致，亦有患者经肺曲霉病血行播散所致，少数患者由颅脑外伤或手术直接侵入造成。由鼻窦、乳突来源的曲霉颅内感染，患者往往有鼻窦炎、中耳炎、乳突炎病史，并可引起相邻部位颅底骨质的破坏，影像学上可见硬脑膜脓肿及局部硬脑膜强化。如果是由肺部来源的曲霉感染者，多有免疫力低下的基础原因，且肺部有相应的临床症状及影像学改变。脑曲霉病的症状、体征无特异性，可表现为脑膜炎、脑炎、脑脓肿、肉芽肿和曲霉性动脉炎等，主要有头痛、癫痫发作、偏瘫或意识障碍等脑神经定位体征或感觉异常，病初甚至无发热或仅有低热，约1/4患者可迅速出现深昏迷。肉芽肿型脑曲霉病既可见于免疫力低下患者，又可见于免疫力正常患者，常误诊为颅内肿瘤。因曲霉有嗜血管组织特性，常侵犯血管，并引起血管栓塞，造成血供部位缺血、坏死，故其最为常见的表现为梗死灶和脑脓肿形成。脑曲霉患者脑脊液培养阳性率也很低，当累及脑室或脑膜者偶可培养阳性。

3. 肝脏曲霉病　常为全身播散性感染的一部分，主要表现为腹痛、黄疸和肝触痛，相当一部分患者可无症状，仅出现肝功能异常，如ALT升高等，腹部CT扫描可发现肝内数个小的透光性损害。偶有单发病灶，超声表现为等低回声、边界不清的团块状病变，组织病理学检查有助于确诊。

（四）其他　如皮肤、外耳道、眼曲霉病等。原发性皮肤曲霉病罕见，大多患者免疫功能正常，常有外伤史。皮损多表现为丘疹或乳头增殖性肉芽肿，有时为结节。皮肤表面水肿、呈紫色，无特异性。烧伤患者的创面有大量渗液。曲霉可在创面大量繁殖，进而侵入深部组织甚至引起曲霉播散性感染。导管插管插入部位的皮肤可因曲霉侵入而形成紫红色硬斑块，进而发展成溃疡、坏死并覆以黑痂，成为曲霉侵入血液循环引起播散性感染的门户。约5%急性侵袭性曲霉病可血行播散至皮肤。皮损常为单个或多个丘疹，迅速成为脓疱并发展成溃疡，中央坏死结黑痂，周围隆起，有时呈大片。耳曲霉病大都为寄生性，曲霉刺激外耳道皮肤，出现瘙痒、烧灼样或针刺样疼痛，听力下降、耵聍增多，并有异味。直接镜检耵聍可见曲霉的特征性结构分生孢子头。将耵聍除去后，其下皮肤充血潮红。如病变累及鼓膜可见鼓膜充血，若鼓膜穿孔，则可侵入中耳引起中耳炎。眼曲霉病以角膜炎最常见，易感于外伤或角膜手术后。60%真菌性角膜溃疡为曲霉所致，烟曲霉为主，其次为黄曲霉。表现为局部疼痛、畏光、流泪等角膜刺激症状，程度较轻。检查可见睫状充血或混合充血，如不及时治疗可致失明。还可发生眼内炎、眼睑炎、泪囊炎或脉络膜炎，甚至眼球脓肿，表现为眼球突出，亦可造成失明。

【实验室检查】

（一）直接镜检　取痰、脓液、耵聍、皮损溃破分泌物、支气管肺泡灌洗液或活检组织标本等做直接镜检。显微镜下见45°分枝的无色有隔菌丝。取自空气流通、供氧充足的痰液、脓腔、空洞中的标本有时可见曲霉分生孢子头。

（二）培养　室温沙氏培养基上菌落生长快，毛状，有黄绿色、黑色、棕色等。镜下可见分生孢子头和足细胞等曲霉特征性结构。由于曲霉无处不在，故临床上不能仅仅根据痰培养阳性就诊断为曲霉感染。痰培养在某些情况下（尤其是粒细胞缺乏伴发热）有较好的阳性预测值，唯敏感性仅为8%～34%，确诊仍有赖于组织标本。真菌培养比较耗时，而且需要进一步进行菌种鉴定。支气管肺泡灌洗液取材较困难，疾病早期培养阳性率低，但其阳性可作为肺曲霉病临床诊断的主要指标。组织或无菌体液培养阳性可确诊。

（三）组织学检查　曲霉病的组织病理反应一般为化脓性或混合性炎症反应。曲霉的组织相为无色分隔的菌丝，宽3～7μm，一般粗细均匀，典型呈45°分枝。病理组织中多数曲霉菌丝经HE染色可见，但在坏死组织中菌丝颜色较淡，不易分辨，可加用PAS或GMS染色。

（四）曲霉特异性抗原、抗体检测

1. 曲霉特异性抗体检测　主要应用于免疫功能正常者，方法有免疫双扩散试验（ID）、对流免疫电泳（CE）或乳胶凝集试验（LPA）等。可用于诊断变应性曲霉病、肺曲霉球、慢性坏死性曲霉病及其他免疫功能正常者的侵袭性曲霉感染，包括心内膜炎等。过敏性曲霉病的阳性率为70%以上，而肺曲霉球阳性率＞90%，但急性侵袭性曲霉病的阳性率较低。

2. 特异性抗原检测　血清曲霉特异性抗原（半乳甘露聚糖）检测，简称GM试验，主要应用于血液系统恶性肿瘤患者侵袭性曲霉病的早期诊断，具有较好的敏感性和特异性，其次也可用于实体器官移植患者，方法有酶联免疫吸附试验（ELISA）和乳胶凝集试验，近年资料还显示可用于支气管肺泡灌洗液、脑脊液等临床标本的检测。然而，动态监测较单次检测更有临床意义。此外，还有血清真菌特异性抗原(1→3)-β-D葡聚糖抗原检测，简称BG试验，也能对包括曲霉和念珠菌在内的临床常见的侵袭性真菌感染作出早期判断，(1→3)-β-D葡聚糖是酵母和丝状真菌细胞壁的多聚糖成分，作为真菌抗原具有较高的特异性，BG试验阳性可以作为侵袭性曲霉病的诊断指标之一。若能联合GM试验对侵袭性曲霉病的诊断临床意义更大，可以大大降低其假阳性。

3. 分子生物学检测　主要是应用实时PCR技术对血液、支气管肺泡灌洗液中曲霉特异性DNA片段进行检测，具有较好的敏感性和特异性，特别是近期一些前瞻性临床研究显示有更好的特异性和阴性预测值。但是，目前该技

术尚未被正式批准临床常规应用，主要与其假阳性和标准化问题尚未完全解决有关。

【诊断与鉴别诊断】

（一）变应性曲霉病 变应性鼻-鼻窦曲霉病诊断标准：包括病史、皮试及血清学证实的Ⅰ型变态反应，经病理证实鼻腔、鼻窦内存在变应性黏蛋白，组织学或真菌培养发现黏蛋白中有真菌菌丝，并排除其他病原以及侵袭性真菌感染。变应性支气管肺曲霉病见第十七篇第八章第二节"肺曲霉病"。

（二）侵袭性曲霉病 由于曲霉感染的临床表现不具特异性，往往又易被原发病或继发细菌、病毒感染所掩盖，加上传统的真菌培养阳性率较低，有些部位培养阳性也很难确立是定植或侵袭或污染，因此临床诊断非常困难，甚至有时在尸检时才发现患者曲霉感染并且是致死的原因。

正确的诊断建立在对患者的临床表现、实验室检查、影像学所见和基础疾病等多种因素综合考虑的判断上。关键在于从临床标本中发现和分离出曲霉并能证实其确在组织中。自无菌标本中分离出曲霉及在病理组织中发现曲霉菌丝具诊断意义。从与外界相通部位的标本如痰、粪等中分离出的曲霉多无病理意义，除非标本同时直接镜检阳性，或反复培养均为同一种曲霉，或多处标本培养为同一种菌。血清学试验有助于诊断。

曲霉感染的临床表现酷似细菌、其他真菌和肿瘤性疾病，鉴别诊断不能一一列举。重要的是只要重视高危患者有发生曲霉的可能并能及时进行必要的检查。

【预后】

病情轻重不一，非侵袭性疾病进展缓慢，病情相对较轻，而侵袭性疾病进展较快，尤其是免疫力严重低下患者，病情可迅速恶化，病死率极高。

【治疗】

曲霉病的治疗应在去除诱发因素、治疗原发疾病、增强体质的基础上进行。根据不同的感染部位和类型，选用不同的治疗方法。必须尽早诊断及时治疗，并在治疗同时纠正其免疫缺陷，如纠正其粒细胞减少，减少糖皮质激素的用量等。

（一）肺曲霉病的治疗 参见第十七篇第八章第二节"肺曲霉病"。

（二）曲霉性鼻-鼻窦炎 变应性鼻-鼻窦炎治疗应联合手术与药物治疗，应用鼻内镜术切除鼻息肉，保持引流通畅，彻底清除变应性黏蛋白和病变鼻窦黏膜，同时口服糖皮质激素，可减轻炎症、消除水肿，有效地防止复发，一般泼尼松 20～30mg/d，见效后开始减量。抗真菌药物目前主张应用伊曲康唑治疗。寄生性鼻-鼻窦曲霉病、鼻窦曲霉球可采用鼻内镜手术清除病灶，并用生理盐水反复冲洗。急性侵袭性曲霉性鼻-鼻窦炎积极全身用药和手术治疗非常重要，可选用伏立康唑、伊曲康唑、或两性霉素 B 及其脂质制剂抗真菌治疗，窦内清创术应在中性粒细胞数恢复正常后进行，以避免其他并发症的发生。感染控制后可酌情改用伊曲康唑巩固或维持治疗。慢性侵袭性鼻-鼻窦曲霉病需口服伊曲康唑 400～600mg/d，连续至少 6 个月，肉芽肿者至少 6 周，并应用鼻内镜手术彻底清除所有坏死和肉芽组织，充分引流和通气。

（三）脑曲霉病 可选用的药物有伏立康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、大剂量两性霉素 B 脂质制剂静脉滴注，联合手术切除病灶或清除鼻窦等邻近部位的感染灶，可明显改善其预后。

（四）曲霉菌性心内膜炎 抗菌药物首选伏立康唑，在内科积极抗真菌药物治疗的基础上，行心脏瓣膜置换术，术后继续抗真菌治疗，以减少复发。

（五）肝曲霉病 由于肝曲霉病多由消化道经门脉系统侵袭，或系统性曲霉病肝脏累及，因此肝脏曲霉病推荐首选抗真菌药物内科保守治疗，而手术治疗适合于肝内外胆管阻塞或内科保守治疗失败者。可选择药物包括伏立康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、两性霉素 B 及其脂质体、卡泊芬净、米卡芬净等。

（六）皮肤、眼、耳等曲霉病 继发性皮肤曲霉病应参照侵袭性肺曲霉病，给予积极的抗真菌药物治疗，如伏立康唑、伊曲康唑、两性霉素 B、卡泊芬净等，原发者除药物治疗外，还可局部清创治疗。眼内炎可选用两性霉素 B 或伏立康唑静脉治疗，若需手术治疗还可局部注射两性霉素 B。角膜炎应局部应用两性霉素 B 滴眼液治疗，也可局部或全身应用伏立康唑治疗，同时根据病情选择不同手术治疗。外耳道曲霉感染可局部外用硼酸、醋酸灌洗液，或唑类抗真菌软膏。难治性或有鼓膜穿孔，可予以伏立康唑、伊曲康唑或泊沙康唑治疗。其他部位侵袭性感染通常应用全身抗真菌药物治疗，外科手术对于骨骼、烧伤创面、硬膜外脓肿、心内膜炎等曲霉感染的治疗也都至关重要。

【预防】

加强医院感染管理，严格执行消毒隔离制度，以及规范无菌操作规程。尽可能减少灰尘飞扬，尤其是医院在装修和重建期间，应尽可能地减少施工对周围环境的污染。

对于高危人群如骨髓移植、高强度化疗、粒细胞缺乏等患者应减少空气中曲霉孢子的吸入，应勤洗手，不吸烟，保持室内清洁、干燥，定期更换枕头，避免接触花卉、腐败的植物（如树叶、谷物和蔬菜等），不宜进入花园、建筑工地等曲霉高污染区域。若不可避免到可疑环境，应戴好标准口罩。移植患者应动态监测肺部 CT 变化、血清曲霉特异性抗原等。此外，对于免疫严重低下患者原发病的积极治疗，以及抗真菌药物的预防性应用也非常重要。

参考文献

1. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2008, 46(3): 327-360.

2. Montone KT, Livolsi VA, Feldman MD, et al. Fungal rhinosinusitis: a retrospective microbiologic and pathologic review of 400 patients at a single university medical center. Int J Otolaryngol, 2012, 2012: 684835.

3. Kalokhe AS, Rouphael N, El Chami MF, et al. Aspergillus endocarditis: a review of the literature. Int J Infect Dis, 2010, 14(12): e1040-e1047.

第五节 毛 霉 病

潘孝彰 沈银忠

毛霉病(mucormycosis)指毛霉目(*Mucorales*)真菌引起的系统性真菌感染性疾病，又称接合菌病(zygomycosis)、藻菌病或丝状菌病，本病起病急，病情进展极快，病死率极高，可累及鼻、脑、肺、胃、肠道、皮肤甚至播散性感染，不同的临床类型常和特殊的基础性疾病有关。

【病原与流行病学】

已报道的能引起毛霉病的致病真菌属于接合菌亚门-毛霉纲-毛霉目-毛霉科。毛霉病主要由根霉属、毛霉属、犁头霉属三类霉菌引起，其中根霉属为最为常见的致病菌。毛霉菌广泛存在于自然界中。在25～55℃下，毛霉菌可以在绝大多数的培养基中生长。在37℃下，1～7天内毛霉菌可以形成白色、灰色、褐色伴有绒毛结构的菌落，并很快布满整个培养皿。显微镜下可见毛霉菌的特殊结构：宽大菌丝(10～50μm)，不分隔或极少分隔，伴有直角型的分枝，菌丝分枝角度可以从45°～90°不等。毛霉菌病常好侵犯血管，尤其是动脉，在动脉内形成血栓，引起组织梗死出血和炎症。

在真菌感染中，毛霉菌发病率占8.3%～13%，仅次于假丝酵母菌和曲霉菌后，位居第3位。毛霉菌为一条件致病菌，在正常情况下，存在于人的鼻咽部，在免疫功能健全的人群中，很少会感染毛霉菌。当机体处于免疫力低下时，通过吸入孢子或血源途径致病。发病的诱因有糖尿病酸中毒、营养不良、严重烧伤、白血病、淋巴瘤、免疫缺陷(如AIDS)等，而应用免疫抑制剂、细胞毒药物、皮质类固醇激素、创伤静脉插管疗法、血液透析等也可并发本病。肺和鼻窦成为最常见也是最早感染的部位。食入或随外伤接种植入也是常见的感染途径。

【临床表现】

(一) 鼻脑毛霉病(rhinocerebral mucormycosis) 为起病急性、发展快速和预后凶险的类型，多见于糖尿病酸中毒的患者。鼻黏膜上可见组织坏死灶，腭部有时也可出现坏死灶。菌丝侵入血管可引起鼻中隔、腭部和眼眶或鼻窦周围骨骼出现组织进行性坏死。临床表现为疼痛、发热、眼眶蜂窝织炎、眼球突出、鼻腔脓性分泌物和鼻黏膜坏死。坏死灶进行性扩大可累及大脑，进而出现筛窦栓塞的体征、癫痫发作、失语或偏瘫等表现。本型病死率高达80%～90%。黑色坏死性的腭部损害及眼中排出黑色脓液具有诊断价值。影像学检查用于确定骨和组织受累程度和范围。脑脊液检查意义不大。

(二) 肺毛霉病(pulmonary mucormycosis) 临床表现与侵袭性曲霉病相似，包括发热、咳嗽、咯血、呼吸困难、胸痛及白细胞升高等，当累及肺动脉时可引起致命性大咯血。肺毛霉菌病的胸部X线检查可表现为渗出性阴影和软组织密度的肿块影，后者与肺部肿瘤有时难以鉴别。此外，也可见肺叶实变、空洞形成和胸腔积液等改变，各叶均可受累。胸片也可不出现异常。肺部毛霉病预后较差，患者常在3～30日内死亡。

(三) 胃肠道毛霉病(gastrointestinal mucormycosis) 多认为是因摄入污染了真菌孢子的食物所致。原发性多与营养不良有关，尤其是儿童患者。严重的胃肠功能紊乱也是易患因素之一。临床表现依受累部位及程度不同而出现非特异性腹痛、非典型性胃溃疡、腹泻、呕血和黑粪等。严重者可发生肠穿孔，导致腹膜炎、脓毒血症或出血性休克。

(四) 播散性毛霉病(disseminated mucormycosis) 病原菌常从皮肤外伤处经血流播及其他器官，可广泛地播散至肺、肾、胃肠、心及脑等，以肺部最常受累，且较难诊断。心脏受累者可在冠状动脉内发现厚壁的真菌形成栓塞。

(五) 皮肤毛霉病(cutaneous mucormycosis) 是毛霉病中最轻的一种类型，常由外伤、手术等引起，胰岛素注射处或导管插入口处也可发生毛霉感染而引起的损害。皮损形态多样，可为脓疱、脓肿、结节、水疱等，临床上以坏死性皮损多见。

(六) 其他类型毛霉病(miscellaneous mucormycosis) 文献报告了多例无诱发全身性毛霉感染的基础性疾病而单发于单一器官的病例，包括心脏，腹膜、肾、膀胱等，临床表现均无特异性，诊断困难。

【实验室检查】

(一) 真菌直接镜检 痰、脓液、鼻分泌物、病灶坏死组织、支气管肺泡灌洗液等加5%～10% KOH，镜下可见宽大菌丝，几乎不分隔。

(二) 真菌培养 菌落生长快，多呈长毛状。具有特征性孢子囊和孢子囊孢子。因毛霉是广泛存在于自然界中的气生菌，所以鼻、腭分泌物和痰、粪等单纯培养阳性多无临床意义。如同曲霉一样，这些部位的标本若直接镜检和培养均为阳性，可具诊断意义。痰培养的敏感性不高，痰培养易引起假阳性。痰培养阳性仅作为一个参考指标，培养出

毛霉菌并不代表肺毛霉病。因此，在临床标本中检出毛霉菌，通常被视为污染菌，但当同一患者不同来源的标本同时检出毛霉菌或同一标本多次培养出毛霉菌时，则应引起重视。支气管肺泡灌洗可以提高诊断的敏感性。

（三）组织病理 组织病理多表现为化脓性炎症反应伴脓肿形成和化脓性坏死，坏死组织中有菌丝。血管侵入表现为血管壁坏死和真菌性栓塞，常累及较大血管。

【诊断与鉴别诊断】

毛霉病的诊断应结合临床表现、病理、实验诊断等方面进行综合分析。尽早取材进行真菌学检测是诊断的关键，组织标本中是否存在直径大小不一的大的无分隔菌丝和分枝菌丝对于明确诊断极为重要。因为许多坏死碎片中存在真菌，因此，组织标本的检查要求非常仔细。CT 扫描和 X 线检查常常未能注意到或遗漏重要的骨质破坏迹象。

毛霉病需通过病原学和组织病理学检查才能肯定诊断。近年开展的真菌抗原检测如 G 试验、GM 试验等在毛霉菌感染的诊断无价值；痰液、针吸液及支气管肺泡灌洗液培养阳性率$<5\%$，血培养的阳性率更低。目前诊断本病最主要的方法是纤维支气管镜活检，40%以上的病例，特别是糖尿病患者可见气管内病变，如气道狭窄梗阻、黏膜红肿溃疡或者有黏液性、脓性或凝胶状分泌物等。

PCR 技术也可用于毛霉病的诊断，可以将临床标本中的根霉属、犁头霉属、小克银汉霉属以及部分毛霉属区分出来，但由于价格昂贵以及检测过程复杂等原因，PCR 技术在临床的使用率并不高。

鼻脑毛霉病应与细菌性眼眶蜂窝织炎、鼻脑曲霉病、筛窦血栓形成和无色丝孢霉病相鉴别。肺毛霉病应与细菌性肺炎、肺曲霉病和肺无色丝孢霉病鉴别。

【治疗】

早期诊断和早期治疗至关重要，积极治疗原发病，手术切除病灶是重要治疗手段。首选静脉使用两性霉素 B[0.5～1.0mg/(kg·d)]进行治疗，而三唑类药物治疗本病无效。坏死组织通常需要外科手术清除。很多专家建议使用大剂量的两性霉素 B 脂质制剂[高达 10mg/(kg·d)]进行治疗。有研究表明两性霉素 B 和棘白菌素联合应用可提高肺毛霉病的疗效，两者联合应用具有协同作用。肺毛霉病可考虑肺叶切除，而鼻脑毛霉病需辅以外科清创术。

参考文献

1. 卢洪洲，张永信，张志勇. 临床感染疾病治疗学. 上海：上海交通大学出版社，2011.

2. 张永信. 感染病学. 北京：人民卫生出版社，2009.

3. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. Clin Microbiol Rev, 2000, 13(2): 236-301.

第六节 组织胞浆菌病

施光峰

组织胞浆菌病（Histoplasmosis）有两种类型，以美洲型为多见，称为荚膜组织胞浆菌病、经典组织胞浆菌病或小型组织胞浆菌病。另一类型称杜波伊斯组织胞浆菌病、非洲型组织胞浆菌病或大型组织胞浆菌病。除均累及单核-吞噬细胞系统外，两者的流行地区和临床表现都有所不同。

一、荚膜组织胞浆菌病（histoplasmosis capsulati）

【病原】

荚膜组织胞浆菌于 1905 年发现时被误认为原虫而命名为组织胞浆虫，直到 1934 年被证实属于真菌而更名。其为双相型真菌，当环境温度低于 35℃时，以真菌形式（菌丝相）存在，形成球形小分生孢子（2～6μm）；在组织内温度为 35～37℃时，则形成酵母型（组织相），为 2～4μm 的卵圆形微小酵母，通过出芽繁殖，常寄身于巨噬细胞内，也可在单核细胞、中性粒细胞内或细胞外。

【流行病学】

荚膜组织胞浆菌系土壤腐生菌，鸟粪和蝙蝠粪是重要的病菌载体，故常生长于洞穴、学校操场、鸡舍、鸟巢、腐木和陈旧的建筑中。搅动这些场所会导致孢子的吸入而引起感染，也可经皮肤、胃肠黏膜感染。但人与人或人与动物之间并不直接传播。

人群普遍易感，尤以免疫缺陷者、婴幼儿和老年患者最为多见，男性多于女性。除感染人类之外，荚膜组织胞浆菌还可侵犯狗、猫、鼠、鸡、马等许多种类的动物，尤以狗最为敏感。

本病遍及全球，但主要集中在北美洲和中美洲，是美国常见的真菌感染病因。目前在世界许多地区如欧洲、非洲、东南亚等地都有散发病例存在。我国首例患者系输入性病例，于 1955 年在广州被发现，系一从流行区归国的华侨。近十年来陆续有病例报告。

【发病机制与病理】

荚膜组织胞浆菌的分生孢子及菌丝体的碎片经吸入进入肺泡后，多数被机体非特异性防御机制清除，一部分可在中性粒细胞或肺泡巨噬细胞内转化为酵母型而致病。病原体能够在巨噬细胞内生存并随之通过肺门、纵隔淋巴结，到达肝脾形成结节，在免疫功能缺陷者尚可通过血流播散至全身单核-吞噬细胞系统。这样的播散可能发生在绝大多数的感染者中，但并不会产生症状。数周过后，针对组织胞浆菌的 T 细胞特异性免疫反应被巨噬细胞激活而杀死细

胞内病原体。

荚膜组织胞浆菌是一类典型的主要通过细胞介导的免疫反应来清除的细胞内病原体。因此，绝大多数重症患者本身的细胞免疫功能缺陷。该菌引起巨噬细胞死亡并释放出酵母型病原体再感染其他巨噬细胞。随炎症反应增强可形成肉芽肿或坏死，常为干酪样，较难与结核病变区别。病变范围由吸入的分生孢子数量和宿主免疫状态所决定。在获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者，吸入少量孢子即能导致严重的肺炎或急性播散型组织胞浆菌病，而免疫功能正常的个体需吸入大量的孢子才能导致严重的致死性肺炎。

绝大多数病情具有自限性，愈合方式有钙化和纤维化。但对于免疫缺陷患者可能成为其致死性的感染因素。免疫正常者的再感染往往较初次感染轻。潜伏感染的再激活可见于细胞免疫缺陷患者，多有数年前到过流行区的病史。

【临床表现】

(一) 无症状型 患者无任何症状及体征，而组织胞浆菌素皮肤试验或补体结合试验阳性证实有过感染。X线检查可见肺部或其他内脏有钙化灶。

(二) 急性肺型 有症状者常表现为发热、畏寒、疲劳、干咳、前胸不适以及肌痛，并经过数周自限性病程后恢复。5%～10%患者有结节性红斑伴关节炎或关节痛。胸片中可以发现单叶或者多叶肺的结节性浸润。其表现应与皮炎芽生菌肺炎、肺炎支原体肺炎、军团菌肺炎和衣原体肺炎相鉴别。如出现肺门或纵隔淋巴结肿大，应高度怀疑组织胞浆菌病。由于流行区重叠、均有户外活动史及类似的影像学表现，其与急性皮炎芽生菌肺炎很难鉴别。如果患者有免疫缺陷基础，急性肺型感染往往是致死性的，以高热、畏寒、呼吸困难、咳嗽为突出表现。胸片提示弥漫性肺部浸润，并很快出现呼吸衰竭。

(三) 慢性肺型 慢性空洞性肺组织胞浆菌病为进展性和致命性，几乎都发生在那些有慢性阻塞性肺病的老年患者。症状包括发热、疲劳、厌食、体重减轻、咳脓痰和咯血。胸片中通常可发现单侧或双侧上肺叶多发空腔和双下肺叶广泛纤维化，进而可形成支气管胸膜瘘和气胸。

慢性肺组织胞浆菌病和肺结核、其他真菌性肺炎(特别是芽生菌和孢子菌丝感染)、以及非结核分枝杆菌感染通常也有类似的症状、体征和影像学改变。

(四) 播散型 有症状的播散型组织胞浆菌病最常发生在免疫抑制的患者中。CD4计数低于150/μl的艾滋病、新生儿，以及血液系统恶性肿瘤、接受器官移植后，或服用糖皮质激素或抗肿瘤坏死因子都是急性播散型组织胞浆菌病的高危因素。症状和体征包括畏寒、发热、厌食、体重减轻、低血压、呼吸困难，肝脾大和皮肤黏膜损害。全血细胞减少、胸片中出现弥漫性的肺浸润、弥散性血管内凝血和急性呼吸功能衰竭都相当常见。这些表现需与细菌性败血症或病毒感染鉴别。在艾滋病患者中，其鉴别诊断应包括巨细胞病毒感染、鸟-胞内分枝杆菌复合菌感染和结核病。

慢性进行性播散型组织胞浆菌病是一类致命的疾病，通常发生在中老年，并无已知的免疫缺陷疾病。其表现为发热、盗汗、体重减轻、厌食以及疲劳。患者慢性起病，肝脾大和皮肤黏膜溃疡常见，有一小部分患者还表现为肾上腺功能减退。血沉增快、碱性磷酸酶增高、全血细胞减少以及胸片中出现弥散型的点网状浸润是该病的典型改变。诊断该病应该先除外粟粒性肺结核、淋巴瘤和结节病。

播散型感染可侵犯几乎所有的器官系统。如出现不能解释的低血压、低钠血症和高钾血症，应考虑肾上腺功能不全。患者腹部CT可发现明显增大的肾上腺。中枢神经系统的临床表现为脑膜炎或者是在磁共振成像中显示局灶性损害，这类改变通常在艾滋病患者中更常见。皮肤损害同样也在艾滋病患者中常见，可表现为丘疹、脓疱或者是溃疡。组织胞浆菌心内膜炎罕见。

目前仅是假设存在眼组织胞浆菌病。基于在流行区居住和组织胞浆菌素皮肤试验诊断的组织胞浆菌病并发的视力丧失是脉络膜炎引起的，而不是因为眼内病原体感染。而所谓的组织胞浆菌斑点(histo spots)不是荚膜组织胞浆菌眼部活动性感染的表现，不应予抗真菌药物治疗。

【实验室检查】

(一) 直接镜检 血、脓液、痰、皮肤黏膜损害刮取物以及淋巴结、肝、脾、骨髓等抽吸物等均应PAS或Wright染色，油镜下可见2～4μm直径卵圆形出芽细胞，常群聚于吞噬细胞内。但在痰或支气管肺泡灌洗液其阳性率较低。

(二) 培养 标本接种于沙氏琼脂室温培养为真菌相，镜检见菌丝和形态特殊的齿轮状分生孢子。真菌相的组织胞浆菌与皮炎芽生菌、金孢子菌和赛多孢子菌的某些种很难区别。脑心浸膏琼脂37℃培养呈酵母相，镜检见酵母样孢子，似直接镜检所见。组织样本、支气管肺泡灌洗液、痰和血均可用于培养，一般需要6周时间才能获得结果。

(三) 组织病理 组织反应视感染时间和病变程度而异。陈旧损害中大多有组织胞浆菌球或钙化结节，内有少量病原菌，周围多有纤维化。非急性播散型病例为上皮样细胞肉芽肿形成。吞噬细胞、中性粒细胞等细胞内含有孢子，但数目较少，大小也有不同。急性播散型感染患者的肺、肝、脾、骨髓和淋巴结中有大量组织细胞浸润。播散型感染常可在骨髓和肝组织找到酵母相组织胞浆菌。组织活检找到2～4μm的卵圆形微小酵母有助于快速诊断，但常规染色不能发现，需PAS或Wright染色。

(四) 血清学试验

1. 组织胞浆菌素皮肤试验 使用1∶100～1∶1000稀释液0.1ml皮内注射，48小时后局部红肿>5mm者为阳性，主要用于流行病学的调查而不用于诊断。

2. 以组织胞浆菌素作抗原的免疫扩散(ID)和补体结合试验(CF) 80%患者可呈阳性。CF滴度至少1∶32或

以上或4倍以上升高可提示有活跃的感染。ID试验较CF试验更具特异性，但CF试验敏感性更高。组织胞浆菌感染后2～3周呈现阳性，而且感染后CF抗体常持续多年低滴度阳性。在淋巴瘤、结核、结节病、其他真菌感染中，CF试验可出现假阳性。在急性肺型感染中其培养往往是阴性的，诊断主要依靠血清学试验。而免疫缺陷患者不能产生有效的免疫应答，血清学试验对诊断帮助不大。

3. 抗原检测　适合免疫功能低下者如艾滋病患者，血清阳性率为85%，尿为95%，也可用于脑脊液和支气管灌洗液的病原菌检测。急性弥漫性肺型患者有75%尿抗原检测阳性，而轻症肺型或慢性肺型抗原检测常阴性。抗原交叉反应见于芽生菌病，类球孢子菌病和青霉病。而抗原的水平常在成功治疗后转为阴性。

【诊断与鉴别诊断】

有流行区接触史，尤其是近期内有密切接触鸟粪、鸡粪史者，出现发热、咳嗽、贫血、肝脾大和全身浅表淋巴结肿大者要高度怀疑组织胞浆菌病。有细胞免疫缺陷，$CD4^+$淋巴细胞$<150\times10^6$/L，应视为高危人群。确诊主要依靠病原学检查或病理学确认的细胞内孢子。

本病临床表现和组织病理酷似马尔尼菲青霉病，且两流行区域重叠，必须注意鉴别，真菌检查结果可最后明确诊断。肺组织胞浆菌病主要应与肺结核以及其他真菌所引起的感染相鉴别。播散型感染所致的肝脾大、全身淋巴结肿大、贫血等应与内脏利什曼病、淋巴瘤、传染性单核细胞增多症、布鲁菌病等鉴别。

【预后】

急性肺组织胞浆菌病通常是自限性疾病，那些需要治疗的患者一般都对抗真菌药治疗反应良好。但慢性空洞性肺组织胞浆菌病的患者疗效通常不佳，最主要原因是患者原有肺部疾病基础差。播散型组织胞浆菌病，甚至是晚期艾滋病患者，对于抗真菌治疗通常有较好的治疗反应。老年慢性进行性播散型组织胞浆菌病患者对于治疗的反应通常较慢，但一般也都有疗效。

【治疗】

组织胞浆菌病的有效治疗药物包括两性霉素B、脂质体两性霉素B、两性霉素B脂质复合物以及伊曲康唑。

两性霉素B是重度肺型或播散型组织胞浆菌病的首选治疗药物，口服伊曲康唑可在两性霉素B治疗获得有效反应后维持应用。口服伊曲康唑可作为轻中度组织胞浆菌病治疗的首选药物。伊曲康唑口服制剂包括胶囊和口服液两种剂型。胶囊吸收较差，应与食物一起服用以提高其消化吸收。在使用制酸剂、H2阻断药或质子泵抑制剂的患者，不建议使用胶囊，因这些制剂会降低其吸收。因此，应尽可能使用其口服液。氟康唑疗效不如伊曲康唑，非艾滋病的播散型组织胞浆菌病患者可予氟康唑800mg/d，诱导治疗12周后改400mg/d。新型唑类抗真菌药物伏立康唑和泊沙康唑体外对组织胞浆菌有抗菌活性，也成功治疗了一小部分患者，但由于资料有限，目前和氟康唑一起仅作为二线药物选用。未有研究证实棘白菌素类药物可以用于本病治疗。

（一）急性肺组织胞浆菌病

1. 中重度及严重患者　脂质体两性霉素B 3.0～5.0mg/(kg·d)，静脉滴注1～2周，继用口服伊曲康唑200mg，每天3次，用3天后改200mg，每天2次，疗程12周。对于肾毒性风险低的患者，可用普通两性霉素B代替脂质体两性霉素B，剂量为0.7～1.0mg/(kg·d)。对于有肺部并发症患者，如低氧血症或呼吸窘迫，可在开始抗真菌治疗的1～2周予甲泼尼龙0.5～1.0mg/(kg·d)静脉滴注。

2. 轻到中度患者　通常不需要治疗。若症状持续超过1个月，给予口服伊曲康唑200mg，每天3次，用3天后改200mg，每天1～2次，疗程6～12周。

（二）慢性空洞性肺组织胞浆菌病　口服伊曲康唑200mg，每天3次，用3天后改200mg，每天1～2次，疗程至少12个月。考虑到复发的危险性，建议疗程为18～24个月。

（三）播散型组织胞浆菌病　所有有症状的播散型组织胞浆菌病患者都必须接受抗真菌治疗。对于轻到中度的急性播散型患者和绝大多数慢性进行性播散型患者给予口服伊曲康唑200mg，每天3次，用3天后改200mg，每天2次，疗程至少12个月。对于中重度及严重患者推荐脂质体两性霉素B 3.0～5.0mg/(kg·d)，静脉滴注1～2周，继用口服伊曲康唑200mg，每天3次，用3天后改200mg，每天2次，疗程至少12个月。对于肾毒性风险低的患者，可用普通两性霉素B代替脂质体两性霉素B，剂量为0.7～1.0mg/(kg·d)。

免疫抑制患者如果免疫抑制因素不能去除，应考虑终身每天口服伊曲康唑200mg治疗。免疫缺陷患者如出现中重度症状应给予两性霉素B每天0.7～1mg/kg治疗。对于多数患者都可在病情改善且能服用口服药后改为伊曲康唑治疗。如果单用两性霉素B治疗，总剂量应达35mg/kg。对于特殊人群，如接受干细胞和实体器官移植的患者、正在服用肾毒性药物以及先前出现过肾功能不全的患者，应考虑改用两性霉素B脂质体制剂。

中枢神经系统感染者，给予脂质体两性霉素B 5.0mg/(kg·d)，总剂量175mg/kg，静脉滴注4～6周，序贯口服伊曲康唑200mg，每天2～3次，疗程至少12个月或脑脊液异常包括组织胞浆菌抗原水平缓解。

（四）免疫缺陷患者的预防性用药　在组织胞浆菌病年发生率>10例/100人艾滋病患者的流行区，如其CD4计数低于150/μl，应考虑伊曲康唑每天200mg预防性治疗。

二、非洲型组织胞浆菌病(African histoplasmosis)

该病由杜波伊斯组织胞浆菌(*Histoplasma duboisii*)所致,主要流行于非洲,国内1991年首例报告。

该菌是荚膜组织胞浆菌的变种,两者的菌落和镜下形态相同,不能区别。但该变种在组织中的形态特殊,可见卵形、双折光胞壁的孢子,直径12~15μm,有时呈链状,位于成堆巨细胞和吞噬细胞内,外观有时似皮炎芽生菌但芽颈不宽。

肺部吸入孢子可能是本病的主要致病途径。

与荚膜组织胞菌不同,仅少数患者表现为肺部慢性进行性或空洞性病变。临床主要表现为皮肤、淋巴结和骨的感染,病程缓慢。皮肤损害多见于面部和躯干,多形性,以丘疹为多。好侵犯骨为本病的特点之一,约30%患者发生骨髓炎,几乎任何骨都可累及。感染可波及骨周软组织引起皮下脓肿和窦道,也可累及邻近关节形成关节炎。播散型感染为本病最严重的表现,大多呈急性进行性和消耗性。除广泛皮肤和骨骼受累外,患者有发热、消瘦、贫血、衰弱、肝脾及全身浅表淋巴结肿大,可形成冷脓肿。

治疗同荚膜组织胞浆菌病,必要时可辅以手术治疗。若不及时治疗,多在数周或数月内死亡。少数良性播散型者可存活多年。

参考文献

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 2010.
2. Lee Goldman, Andrew I. Schafer. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: W. B. Saunders CO, 2011.
3. Wheat LJ. Histoplasmosis: A review for clinicians from non-endemic areas. Mycoses, 2006, 49(4): 274-282.
4. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the infectious diseases society of America. Clinical Infectious Diseases, 2007, 45(7): 807-825.

11

第七节 马尔尼菲青霉病

卢洪洲

马尔尼菲青霉病(penicilliosis marneffei)是由马尔尼菲青霉菌(*Penicillium marneffei*)引起的一种系统性真菌病。过去认为本病是一种少见病,随着艾滋病发病人数的增加,本病已经成为流行区艾滋病患者最为常见的机会性真菌感染之一。

【病原】

青霉菌有300多种,马尔尼菲青霉菌是迄今所发现的极少数能使人致病的青霉菌之一,该菌是条件致病性真菌,是青霉属中唯一的温度敏感的双相型真菌,即在组织中或37℃培养时呈酵母型,在室温(25℃)培养时呈菌丝型并产生葡萄酒样红色色素。该菌是1956年从越南的中华竹鼠肝脏中分离出来的,可能为中华竹鼠的寄生菌。

经吉姆萨及瑞氏染色本菌呈圆形、卵圆形、腊肠形酵母样,直径约2μm,PAS染色阳性。25℃培养时呈青霉相,48小时观察菌落1~3mm,灰白色,少数见少量棉花样菌丝;72小时菌落迅速增大变红,少数菌落表面呈黄绿色丝绒状。继续培养红色色素进一步加深呈葡萄酒样,并逐渐弥散到整个培养基中。取菌落压片后置高倍镜下观察,见大量帚状枝,两轮生,少数单轮生。分生孢子梗光滑,梗基上有3~6个瓶梗,分生孢子圆形或卵圆形,直径2~3μm,有明显的孢子间连体。35℃培养时呈酵母相。48小时观察菌落1~2mm,灰白色,表面光滑;72小时菌落明显增大,扁平、中心较湿润,无色素产生。酵母相菌落涂片做糖原染色,观察到圆形或卵圆形菌体,大小稍不一,直径约3μm,呈腊肠状,少数有横隔。35℃继续培养,酵母相菌落可转变为青霉相,观察到帚状枝和红色色素。

【流行病学】

人体自然感染病例于1973年首次报道,此后马尔尼菲青霉病的报道不断增多。本病主要流行于东南亚地区,特别是泰国的北部和我国的南方地区。早期报道的病例大多无明显基础疾病,部分病例有淋巴瘤、结核病、系统性红斑狼疮、结肠癌、鼻咽癌、肾移植等病史。本病常继发于艾滋病患者,绝大多数病例见于$CD4^+$ T淋巴细胞计数低的患者,通常$CD4^+ < 50/\mu l$。1988年Piehl MR等在美国首次报道HIV感染合并马尔尼菲青霉病,此后类似报道逐年增多,这些病例几乎全是在东南亚和中国南部地区居住或在这些地区旅游过的人群。近年来随着HIV感染者的增多,本病的发病率呈上升趋势。在东南亚,马尔尼菲青霉病已经成为艾滋病患者第二位常见的机会性真菌感染(仅次于隐球菌病),也是艾滋病患者第三位常见的机会感染(仅次于结核病和隐球菌病)。泰国北部地区14%的AIDS患者合并有播散性马尔尼菲青霉病。目前报道的病例主要来自泰国、柬埔寨、印度北部、缅甸、越南、印度尼西亚以及我国南方地区。我国已报道的病例主要来自广东、广西、香港、台湾等地。由于人口流动的增多,在非流行区也可有病例出现。

【临床表现】

免疫功能正常者中本病少见,绝大多数患者存在基础疾病或免疫功能受损。临床表现包括发热、皮疹、体重减

轻、皮下组织和深部软组织脓肿，肝、脾及淋巴结肿大等。常累及多个脏器，多见于皮肤、骨髓、肺、肝等。75%以上的患者有皮肤损害。皮疹常见于面部、耳、上肢末端和躯干，偶可见于外生殖道。皮损呈多形性，多表现为丘疹，典型皮损呈传染性软疣样丘疹，中央呈脐状。95%的患者出现发热与体重减轻。20%的患者仅表现为长期发热。60%～80%的患者出现全身淋巴结和肝脏肿大。多数患者伴有口腔念珠菌感染。肝脏受累时患者常表现为发热、腹痛、肝大以及血清碱性磷酸酶明显升高。1/3的患者可以出现肺部感染，症状类似于肺炎、肺结核、肺脓肿等，可有发热、咳嗽、胸痛、伴咯血与呼吸困难。肺部X线可见双肺网状结节状影、局灶性炎症浸润、空洞性病变或胸腔积液等。马尔尼菲青霉菌也可引起肠系膜淋巴结炎，但中枢神经系统感染尚未见报道。在艾滋病患者中，马尔尼菲青霉菌常引起播散性感染，主要表现为发热、贫血、体重减轻以及皮肤损害等，也可引起肝脾和淋巴结肿大，常伴有呼吸系统症状。

【诊断与鉴别诊断】

由于马尔尼菲青霉病缺乏特异性的临床表现，极易误诊，因此，临床医师应保持高度的警惕性。对于居住在流行区或有流行区旅游史的患者，或从事相关实验室的工作者，若出现长期发热、呼吸道症状、伴肝脾大、淋巴结肿大、贫血、皮疹、脓肿者均应考虑本病可能。一旦怀疑此病，应尽早进行真菌培养和病理组织活检。从血或其他标本中分离培养出、或用组织病理学检查证实马尔尼菲青霉菌的存在是确诊的依据。该菌是温度敏感的二相真菌，菌落呈柔毛丛状，生长迅速并向培养基中分泌葡萄酒样红色色素，这是鉴定该菌的重要特征。骨髓和淋巴结培养的阳性率最高(100%)，其次是皮肤组织(90%)和血液(76%)。病理组织活检除可见化脓性与肉芽肿性病变外，还可见巨噬细胞内有大量的马尔尼菲青霉菌，即染色后可见大小均匀的小圆酵母细胞，形态不规则，典型者为腊肠状或桑葚状细胞。临床上应注意与结核病、隐球菌病及组织胞浆菌病等进行鉴别。

【治疗】

治疗原则：在治疗基础疾病的基础上，积极给予抗真菌治疗，采用静滴两性霉素B 2周，再口服伊曲康唑10周，HIV感染者根据$CD4^+$计数决定以后减量长期使用。

治疗目标：降低病死率，提高治愈率，减少马尔尼菲青霉菌蔓延播散。

(一) 常规治疗方案

1. 一般治疗　尽可能去除诱发因素，特别是纠正中性粒细胞缺乏、免疫功能受损和抑制状态。

2. 支持治疗　给予营养支持治疗，嘱患者进食高蛋白高营养食物，提高机体抗病能力。对于因恶心、呕吐不能进食的患者，可通过静脉补液的方式提供营养支持。注意加强心理护理。

3. 对症治疗　发热患者注意退热，多用物理降温。嘱患者卧床休息。应定期监测电解质，注意维持内环境的稳定。使用止咳化痰药物，保持呼吸道通畅。

4. 抗真菌治疗　体外药敏试验结果表明马尔尼菲青霉菌对伊曲康唑、伏立康唑、酮康唑、咪康唑、特比奈芬和氟胞嘧啶敏感，对两性霉素B中度敏感，对氟康唑耐药。目前推荐治疗马尔尼菲青霉病的方案为：先静滴两性霉素B 2周，剂量为0.6mg/(kg·d)；再口服伊曲康唑400mg/d，10周；病情较轻的患者，可口服8周。对于HIV感染者以后长期口服伊曲康唑200mg/d。

对于初始治疗失败的患者目前尚无有效的替代治疗方法，一般而言，仍应给予两性霉素B和伊曲康唑进行治疗，注意患者用药的依从性，注意伊曲康唑与其他药物之间的相互作用，注意选用生物利用度高的伊曲康唑制剂。对于孕妇而言，治疗方案类似，但妊娠的头三个月不宜使用唑类药物，因患者接受了两性霉素B治疗，那么新生儿出生时需要注意有无肾功能损害和低钾血症的存在。新近研究表明伏立康唑对本病有良好的治疗作用，但其有效性和安全性尚需进一步研究。棘白菌素类抗真菌药对本病有一定的治疗作用，但缺乏大规模的临床研究资料。

对于艾滋病合并马尔尼菲青霉病的患者而言，在抗真菌治疗的同时，应进行高效抗反转录病毒治疗。

(二) 特殊情况治疗方案　预防复发的问题：艾滋病合并马尔尼菲青霉病患者完成治疗后应根据$CD4^+$ T淋巴细胞计数决定是否口服伊曲康唑预防复发。艾滋病患者经过有效的抗病毒治疗，如其$CD4^+$ T淋巴细胞计数＞100/μl且持续6个月以上则可中止维持治疗；如$CD4^+$ T淋巴细胞计数＜100/μl，需再次口服伊曲康唑(200mg/d)维持预防复发。

并发症治疗方案：对于艾滋病合并马尔尼菲青霉病在接受抗HIV治疗后，患者由于免疫功能增强可出现免疫重建炎性综合征，一般给予对症治疗即可，重症患者可给予短期的激素治疗。在完成2周的抗真菌治疗后再开始抗HIV治疗可减少免疫重建炎性综合征的发生。

【预后】

马尔尼菲青霉菌病病情发展快，未经治疗，死亡率高。即使有效的抗真菌治疗，艾滋病合并马尔尼菲青霉菌病的病死率仍高达20%。患者出院后仍需定期门诊随访，注意本病复发可能。对于艾滋病合并马尔尼菲青霉病患者，完成治疗后应根据$CD4^+$ T淋巴细胞计数决定是否长期口服伊曲康唑(200mg/d)预防复发。

参考文献

1. 沈银忠，卢洪洲．新发真菌感染的诊断及治疗进展．中国感染与化疗杂志，2008，8(1)：43-45.

11

2. 沈银忠，卢洪洲. 侵袭性真菌感染的分子诊断现状. 中国真菌学杂志，2009，4(6)：373-377.

3. Lee PP，Chan KW，Lee TL，et al. Penicilliosis in children without HIV infection—are they immunodeficient? Clin Infect Dis，2012，54(2)：e8-e19.

4. Luo DQ，Chen MC，Liu JH，et al. Disseminated Penicillium marneffei infection in an SLE patient：a case report and literature review. Mycopathologia，2011，171(3)：191-196.

第八节　芽生菌病

王家俊

芽生菌病(Blastomycosis)又称北美芽生菌病(north american blastomycosis)，是皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*)引起的慢性化脓性肉芽肿性疾病。原发感染部位常为肺部，可播散至其他组织和器官尤其是皮肤和骨髓等。

【病原与流行病学】

皮炎芽生菌为土壤腐生菌，但不易从土壤中分离出来。感染为外源性，多因肺部吸入孢子引起。皮炎芽生菌病分布于美国和加拿大，故又称北美芽生菌病，仅局限于北美地区。世界其他地区的散发病例往往能追溯出曾去过流行地区或接触过来自流行地区污染物品的历史。但近些年来，非洲和拉丁美洲一些国家也开始出现本地病例的报道。我国尚未发现。

任何年龄都可患病，以20～40岁最为多见。发病与人种无关，但男性与女性的比例相差很大，约为9∶1。没有人与人或人与动物之间直接传染的报道。

【发现机制与病理】

皮炎芽生菌的分生孢子经肺部吸入机体后由各种吞噬细胞所吞噬，小部分存活的分生孢子迅速转化为酵母样，对抗吞噬细胞的杀菌作用增强，从而感染机体。部分病例病原菌可经血液播散，导致皮肤、骨髓感染。

无论局限性或系统性芽生菌病都引起混合性化脓性肉芽肿性反应。依感染部位和时间不同，可能以一种反应为主。新近的损害一般表现为化脓性，有中性粒细胞浸润和脓肿形成。老的损害为局限性或弥漫性上皮样细胞肉芽肿，有时伴中央脓肿和干酪化，与慢性活动性结核和组织胞浆菌病常难以区别。

肺部感染的组织反应可从急性化脓性反应到慢性肉芽肿性，淋巴结可累及。病程久者有局灶性或弥漫性纤维化。

早期皮肤损害示真皮和皮下有微脓肿。老皮损有脓肿和肉芽肿形成，伴轻度纤维化。表皮有假上皮瘤样增生、似肿瘤。巨细胞内或脓肿内有单细胞、厚壁、出单芽的孢子，8～15μm直径，芽颈宽。HE染色不均匀，胞浆与胞壁分离，留有空隙。PAS或GMS染色更为清楚。

皮炎芽生菌组织相应与无荚膜的新生隐球菌、未发芽的巴西副球孢子菌、杜波伊斯组织胞浆菌和念珠菌的组织相进行鉴别。新生隐球菌出芽，但芽颈细。黏蛋白卡红染色荚膜呈红色，具鉴别意义。副球孢子菌多个出芽。杜波伊斯组织胞浆菌芽颈细，有母子细胞等。念珠菌可同时见到芽胞和假菌丝。

【临床表现】

(一)原发性肺芽生菌病　由吸入真菌孢子而引起。症状似肺结核或肺组织胞浆菌病。有咳嗽、胸痛、低热等。常累及两侧肺，但很少形成空洞。多数病例可自愈，仅少数转变为播散性芽生菌病。肺部感染主要包括：①急性感染：仅有50%的患者出现症状，潜伏期30～45天。症状和体征类似流感和细胞性肺炎，表现为突发的发热、寒战、胸痛、关节痛、肌肉酸痛等。早期多为干咳，后期可有脓痰。肺部X线表现为致密的肺部浸润影，胸腔积液少见或量很少，肺部淋巴结少见。部分病例可自愈。②慢性感染：大部分患者属于此种类型。临床表现类似结核或其他真菌感染或肿瘤，如发热、体重减轻、慢性咳嗽、咯血等。肺部最常见X线表现为肺泡浸润伴或不伴空洞形成，肿块表现类似肺部肿瘤，如果出现大量的胸腔积液则提示预后不好。③急性呼吸窘迫综合征(ARDS)：常在数天内死亡，死亡率超过50%。弥漫性肺浸润和呼吸衰竭类似AIDS晚期患者。

(二)肺外芽生菌病

1. 皮肤芽生菌病　是最为常见的芽生菌肺外感染。皮损主要有两种类型：疣状和溃疡。疣状皮损最为常见，为灰色至紫色、色泽边界清楚的、类似鳞状细胞癌样的皮损，皮损边缘可有脓肿形成，脓液易查到菌丝。溃疡表现为边界清楚、边缘高起的溃疡，易出血，可形成窦道。病变缓慢地向四周扩展，中央有退行倾向或形成萎缩性瘢痕，其上又可有新的皮损发生。局部淋巴结常不肿大。自觉症状轻微，间有低热。皮损内病原菌较少，不易检见。

2. 芽生菌性骨髓炎　占所有芽生菌感染的1/4，所有骨骼均可累及，常见为脊柱、骨盆、颅骨、肋骨等。活检可见肉芽肿形成、化脓性病变以及坏死等。X线可见边界清楚的溶骨性改变。患者通常伴有局部软组织的脓肿和窦道形成。

3. 泌尿生殖道感染　10%～30%的芽生菌病患者可累及到泌尿生殖道，主要侵犯前列腺和附睾。主要表现为排尿不畅、前列腺肿胀疼痛以及脓尿等。尿液真菌培养可见芽生菌生长。

4. 中枢神经系统感染　发病率低，通常表现为脓肿和脑膜炎。诊断和治疗一般均需外科的介入。

【实验室检查】

(一)血清学试验　用于诊断、疗效评估和疾病预后的

判断。多采用补体结合试验。

（二）直接检查　取脓液、痰、尿、脑脊液、皮损边缘刮取物等加 10%KOH 液，镜下见单个厚壁 8～15μm 直径的球形孢子，出单芽，芽颈宽，具特征性。无菌丝形成。

（三）培养　取标本接种于沙氏琼脂置室温或脑心浸膏血琼脂中，37℃中至少培养 4 周。皮炎芽生菌为双相菌，菌落生长慢。室温时呈真菌相，菌落为白色棉花样，镜检见菌丝和小分生孢子。37℃培养为酵母相，菌落呈奶油色或棕色，镜检有芽颈宽的芽胞。

【诊断与鉴别诊断】

根据临床表现、直接检查和组织病理检查发现芽颈宽的孢子，培养为双相菌即可确定诊断。

芽生菌病应与结核、梅毒、恶性肿瘤、肺脓肿及其他肺部感染、矽肺、骨膜炎、骨髓炎、球孢子菌病、副球孢子菌病、孢子丝菌病、念珠菌病及其他一些相关疾病相鉴别。发现特征性芽颈宽的孢子为诊断的主要依据。

【治疗】

1. 两性霉素 B 为首选药物，0.2～0.6mg/(kg·d)，总量 1.5～2.5g。适用于危及生命和中枢神经系统感染的患者。

2. 伊曲康唑每日 200～400mg，顿服，连服 2～6 个月。

3. 对于轻中度病例可选用氟康唑 400～800mg/d 或酮康唑 400～800mg/d。

4. 局限性病灶可予以切除。脓肿应切开引流。

参考文献

1. Proctor ME, Klein BS, Jones JM, et al. Cluster of pulmonary blastomycosis in a rural community: evidence for multiple high-risk environmental foci following a sustained period of diminished precipitation. Mycopathologia, 2002, 153 (3): 113-120.

2. Hospenthal DR, Rinaldi MG. Diagnosis and treatment of human mycoses. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc, 2008.

第九节　球孢子菌病

王家俊

球孢子菌病(coccidioidomycosis)系粗球孢子菌引起的极具传染性的感染性疾病。多数表现为良性、具自限性的急性呼吸道感染。少数呈慢性播散性，累及皮肤、皮下组织、内脏和骨骼。

【病原与流行病学】

病原菌为粗球孢子菌(*Coccidioides immitis*)。球孢子菌病为区域性传染病，流行于美国西南部、墨西哥、中美洲和南美洲某些类似沙漠的地区。流行区外的散发病例多有去过流行区或接触过来自流行区的污染物品史。

粗球孢子菌为双相真菌。实验证明，在自然界任何 pH 值的土壤里或在自然界的任何温度中，粗球孢子菌都能生长，但传染区灌溉良好、营养丰富的土壤中却分离不出该菌。在自然界中以关节菌丝存在。其真菌相的关节孢子会随风飘浮，极具传染力。通过呼吸进入肺部或外伤接种进入体内，所以为外源性感染。男女老少皆可发病，但男性多于女性，以青壮年和野外工作者居多，其中有色人种更易患播散性感染。哺乳动物也可罹及，但不在人与人或人与动物之间直接传播。

1958 年在天津发现我国首例原发性皮肤球孢子菌病。患者为归国华侨，曾在流行区居住过。

【临床表现】

（一）肺球孢子菌病　约 60%患者无任何症状，仅球孢子菌素试验阳性表明曾有过感染。另外 40%患者有症状，在感染 7～21 天后出现，轻者仅如上呼吸道感染，重者有低热、咳嗽、畏寒、厌食、盗汗、头痛、咳黏液性脓痰有时伴血丝。少数一开始即表现为渗出性胸膜炎。胸口有缩窄感。偶尔有持续性严重疼痛，似冠状动脉闭塞、肋骨骨折或肾结石等。X 线显示肺部正常至广泛浸润，肺中叶和下叶有局限性结节，可大至直径 2～3cm，常单个，愈后有钙化点。

在上述症状出现的开始几天中，约 50%病例发生皮肤红斑或斑丘疹，另有 3%皮损表现为结节性红斑或多形红斑。疼痛性结节出现时有发热，小腿部多见，也偶见于臀部、大腿和头皮等处。一般 2～3 天后消退，留下色素沉着。结节在数周后又再度出现。多形红斑好发于手掌边缘、脸、颈、上肢等处，也可表现如结膜炎或关节炎样。有时两种皮损可同时存在。有过敏性皮疹的患者被认为免疫力正在增强，一般不会发展成系统性或播散性感染。

原发性肺球孢子菌病一般 2～3 周后即可痊愈。若 6～8周后仍有症状和体征，则可能为播散性球孢子菌病。患者有持续性发热、厌食、迅速消瘦、发绀、乏力、呼吸困难、咳脓性痰可伴血丝等，多在数月至一年余内死亡。

（二）播散性感染　球孢子菌的播散性感染与宿主密切相关。可播散至肺、皮肤、骨骼、关节和其他内脏等。若呈粟粒性播散，患者有高热、寒战、大量出汗、虚脱，多在数周内死亡。多数患者均有有症状的肺部球孢子菌感染。免疫抑制、肿瘤等均是易感染因素。怀孕易导致播散性感染。常见的播散感染部位为皮肤、皮下组织、骨骼及关节，约占 50%。但就单个器官而言，脑部的脑膜是最常见的播散感染部位，通常在起始感染的 6 个月内出现。脑脊液检查可见其中白细胞和蛋白量增高而葡萄糖下降。嗜酸性粒细胞增多少见，但如果出现则强烈提示球孢子菌性脑膜炎诊断。球孢子菌可播散到机体的任何器官。

【实验室检查】

（一）周围血象　白细胞升高尤其是中性粒细胞数目增加。嗜酸性粒细胞数目增多明显。血沉持续加快。

（二）真菌直接检查　取痰、脓、脑脊液、关节液等加10%KOH液直接镜检可见圆形厚壁孢子称球囊，20～80μm大小，内中充满内孢子。内孢子直径2～4μm，与组织病理所见相同。

（三）真菌培养　粗球孢子菌为双相菌。标本接种于沙氏琼脂室温培养为真菌相，3～4天即有棉花样菌落生长，日久呈粉末样。镜检有大量关节孢子和关节菌丝。关节孢子具强烈的传染力。故一切操作都必须在保护罩中进行。标本接种于富营养培养基37℃培养呈酵母相，镜下形态与组织相相同。

（四）粗球孢子菌素皮肤试验　适用于普查。阳性表示过去或现在有粗球孢子菌感染。如果症状继续存在或加重但皮肤试验转为阴性则表示病情恶化。

（五）血清学试验　用于诊断、预后判断和观察患者对治疗的反应，偶可与组织胞浆菌病和芽生菌病出现交叉反应。常用的血清学试验有免疫扩散试验和补体结合试验。沉淀试验和乳胶凝集试验适用于疾病的早期诊断。荧光抗体染色对病理标本和培养的菌落具有诊断和鉴别价值。外抗原试验用于培养的真菌相菌落的菌种鉴定和鉴别。

（六）组织病理　损害呈急性化脓性反应，有大量中性粒细胞浸润。有时有干酪样坏死。脓肿内可找到病原菌的球囊，含有内孢子。随着孢子的不断发育，组织反应也逐渐由急性化脓性变为慢性肉芽肿性，伴淋巴细胞、上皮样细胞、大单核细胞、组织细胞、浆细胞及异物巨细胞浸润。病原菌常见于巨细胞内或其周围肉芽肿组织内。上皮细胞可肥大增生。

淋巴结呈脓肿或肉芽肿改变，有病原体发现。骨有脓肿、坏死或空洞形成，内有肉芽肿组织填塞，有病原体存在。

组织内病原体表现为孢子，又称球囊（spherule）或内孢囊，20～200μm大小，含有2～5μm直径的内孢子，球囊有四种形态，代表不同的发育阶段。

1. 未成熟的球囊较小，呈圆形。球囊内可有也可没有均质的细胞质。

2. 正在成熟的球囊呈圆形或椭圆形，厚壁。可能在靠近胞壁处有细胞质。

3. 成熟的球囊为圆形厚壁。直径20～200μm，含2～5μm大小单细胞的内孢子。

4. 塌陷的球囊形状不定，为囊壁破裂后释放内孢子后所遗留，多无内孢子。

HE染色能使内孢子和囊壁着色但较淡。PAS染色能使内孢子着色但不能使囊壁着色。最佳染色为GMS和GF染色，能使内孢子和囊壁都着色且对比鲜明，易于观察。

【诊断与鉴别诊断】

诊断除依据典型的临床表现外，必须在标本中检见粗球孢子菌的内孢囊，内含内孢子，培养证实为双相菌。仅根据直接镜检和病理组织中病原菌的形态即可确定菌种。

粗球孢子菌和鼻孢子菌的组织相十分相似，应注意鉴别。鼻孢子菌病的球囊远大于球孢子菌的球囊，含内孢子数目也多。

任何人只要在流行区居住过或访问过，若患有感染性疾病都应考虑球孢子菌病的可能。若肺部感染5～6周后仍不见好转，X线显示肺部出现急性进行性肺实变或在肺尖及肺尖下部有结核样浸润伴模糊的斑点、纤维化、空洞、纵隔淋巴结肿大及骨与关节累及，都应疑及播散性球孢子菌病。

本病应与感冒、流感、梅毒、支气管炎、肺炎、结核、恶性肿瘤、脑肿瘤、脑脓肿、脑膜炎、骨髓炎及其他深部真菌病如芽生菌病、隐球菌病、孢子丝菌病、组织胞浆菌病、鼻孢子菌病、足菌肿和放线菌病等相鉴别。

【治疗】

1. 大多数原发性肺球孢子菌病不需要特别治疗，但应注意休息和予以支持疗法。播散性病例应给予及时和足够的全身抗真菌治疗。需要时辅以外科手术。

2. 两性霉素B及其脂质体有效。两性霉素B与5-Fc有协同作用。两性霉素B主要用于播散性感染。

3. 伊曲康唑每日100～400mg，顿服，连服3～24个月，或静滴。

4. 氟康唑每日400mg，顿服，80%有效。对中枢神经的粗球孢子菌感染，需终身服用。

参考文献

1. 桑福德. 桑福德抗微生物治疗指南. 第40版. 北京：中国协和医科大学出版社，2011.

2. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, et al. Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis: a randomized, double-blind trial. Mycoses Study Group. Ann Intern Med, 2000, 133(9): 676-686.

3. Louie L, Ng S, Hajjeh R, et al. Influence of host genetics on the severity of coccidioidomycosis. Emerg Infect Dis, 1999, 5(5): 672-680.

第十节　副球孢子菌病

王家俊

副球孢子菌病（paracoccidioidomycosis）又称巴西芽生菌病，为原发于肺部的慢性肉芽肿性疾病，由副球孢子菌引起。可累及黏膜、皮肤、淋巴结和内脏，患者多有其他疾病

如锥虫病、肠蠕虫病、血吸虫病、营养不良、结核等。

【病原与流行病学】

副球孢子菌病流行于中南美洲，从墨西哥（北纬23°）到阿根廷（南纬34°）等国，其中某些国家没有，如智利、苏里南、大部分加勒比岛等。病原菌为巴西副球孢子菌（*Paracoccidioides brasiliensis*）。副球孢子菌病的传染来源尚不清楚，但与吸入孢子有关。有些患者喜用草棍剔牙、咀嚼生菜或有拔牙史。本病原发于肺部，由吸入孢子所致，为外源性感染。发病年龄多在30～50岁之间，男性多见。没有人与人之间直接传染的报道，也不像其他系统性真菌病能感染动物。患者大多预后良好，只有少数病例发展成系统性感染。本病在我国尚未发现。

【临床表现】

（一）亚临床感染　无临床表现，主要是通过副球孢子菌素皮肤试验获诊，或少数因有肺部的X线表现而发现。病原菌处于潜伏状态，并可予数年后激发形成有症状性的副球孢子菌病。因此在某些非该病的流行区也可偶见此种病例。

（二）有症状性感染　临床症状随患者的年龄而变化。

1. 青少年型　主要侵犯儿童和免疫功能不全的患者，男女均可，占总病例的10%。累及单核-吞噬细胞系统，导致肝脾大、淋巴结肿大。可有皮肤损害，通常为多发性。可伴有发热、乏力、体重减轻。骨骼累及可见于严重的亚急性病例。呼吸系统累及少见，高密度CT检查可发现肺部异常，呼吸道分泌物可查见真菌。

2. 慢性成年型　为常见类型，占总病例80%～90%。多见于与农业生产相关的男性，男女比约为15∶1。临床表现为迁延的肺部疾病和肺外表现，主要是黏膜和皮肤损害，反复的溃疡、肉芽肿形成及浸润。流涎、语言障碍、发声困难是常见症状。局部淋巴结肿大可自发形成窦道。肾上腺也可受到累及导致功能受损。严重者可累及中枢神经系统。肺部X线多表现为间质性改变，累及双侧的中、下野，一半的病例可出现肺纤维化的并发症。

【实验室检查】

（一）直接检查　黏膜刮取物、脓液、痰、淋巴结抽吸物或刮取物等加10%KOH液直接镜检，可见多芽厚壁的圆形孢子，形态与组织病理中所见相同。

（二）培养　标本接种于沙氏琼脂和血琼脂上，分别置室温和37℃培养。因巴西副球孢子菌生长缓慢，所以培养至少需4周。室温培养呈真菌相，见棉花样的菌落，菌丝分枝分隔。37℃培养呈酵母相，菌落酵母样，镜检见圆形厚壁、单芽或多芽的大分生孢子，形态与组织病理所见相同。

（三）血清学检查　常用补体结合试验和免疫扩散试验，用于诊断和预后判断。血清学试验有重要意义。

（四）组织病理　与球孢子菌病和芽生菌病相似，副球孢子菌病的组织病理主要为化脓性肉芽肿。有多形核白细胞浸润。病理切片中病原体为酵母样孢子。圆形或椭圆形，5～60μm大小。厚壁，胞浆HE染色呈嗜碱性，常与胞壁分离形成空隙。孢子单细胞，单芽或多芽，芽颈细，有时呈管状。多芽孢子形态有两种。一种子细胞和母细胞大小相差悬殊。母细胞呈球形，远远大于子细胞，但子细胞即芽胞大小一致，使整个孢子外形如船舶的水手轮状，具特征性。另一种孢子的子细胞略大，且子细胞大小形态也不一致。大的芽胞可达10μm。

在病理组织中，常不易见到典型的水手轮状孢子。这是因为芽胞着生于母细胞的各个方向，不在一个平面内，故一个切面中很难全部切到，有时只能见到1～2个芽胞。常需连续切片以寻找典型的水手轮状孢子。

芽胞有时会脱落。脱落的芽胞直径为2～5μm，散在于组织中。有时2～3个成链，似假菌丝。

染色宜用PAS或GMS染色。

【诊断与鉴别诊断】

诊断除根据临床表现外，应以发现病原菌为主，培养为双相菌。一般仅根据直接检查或组织病理检查中发现典型的水手轮状大分生孢子即可确珍。

皮肤型副球孢子菌病应与皮肤利什曼病、雅司、皮肤结核、肿瘤及其他深部真菌病如组织胞浆菌病、放线菌病、芽生菌病、球孢子菌病、隐球菌病等相鉴别。

系统性感染应与黑热病、肿瘤、淋巴结核、结核性腹膜炎、Hodgkin病等相鉴别。

【治疗】

1. 首选伊曲康唑，0.1～0.2g/d，至少6个月。有效率95%，复发仍有效。

2. 酮康唑，0.2～0.4g/d，连续6～18个月，有效率70%。

3. 两性霉素B，累积剂量30mg/kg，用于重症病例或不能耐受其他药物的患者，75%有效。

4. 磺胺甲噁唑-甲氧苄胺（SMZ-TMP），2片，每日2～3次口服。疗程3～5年，HIV阳性菌可终身使用，作抑制治疗。

参考文献

1. 桑福德. 桑福德抗微生物治疗指南. 第40版. 北京：中国协和医科大学出版社，2011.

2. Paniagoa AM, Aguiar JI, Aguiar ES, et al. Paracoccidioidomicose: a clinical and epidemiological study of 422 cases observed in Mato Grosso do Soul. Rev Soc Bras Med Trop, 2003, 36(4): 455-459.

3. Kalmar EM, Alencar FE, Alves FP, et al. Paracoccidioid-

omycosis: an epidemiologic survey in a pediatric population from the Brazilian Amazon using skin tests. Am J Trop Med Hyg, 2004, 71(1): 82-86.

第十一节　孢子丝菌病

王家俊

孢子丝菌病(sporotrichosis)系申克孢子丝菌引起的皮肤、皮下组织和附近淋巴系统的亚急性和慢性感染。偶可播散至骨骼和内脏。病程慢性，大多预后良好。

【病原与流行病学】

病原菌主要为申克孢子丝菌(*Sporothrix schenckii*)，是一种双相型真菌，广泛分布于自然界，尤其是热带和亚热带地区，如巴西、印度、墨西哥等。孢子丝菌其他种引起感染也有报道，如 *S. brasiliensis*、*S. globosa* 以及 *S. mexicana* 等。病原菌可以腐生在活着或死亡的植物上。常因外伤后污染使土壤、木片或植物上的病原菌直接进入皮肤而引起感染。故患者多为农民、园艺师等。任何年龄都可发病，但多数患者为青壮年，男性多于女性。

孢子丝菌也可感染动物包括猫、狗、马、驴、兔、骆驼、骡、猪、海豚、鱼、家禽、狐、鹦鹉、鼠等。昆虫如蝇、蜂、跳蚤、蚊中也有检获的报道。曾有巴西暴发猫孢子丝菌感染的报道。临床上相当部分患者可追溯出昆虫叮咬、猫抓伤、鼠咬伤史等。通过呼吸道吸入孢子而致病的极少见。

【发病机制与病理】

孢子丝菌侵入体内首先被巨噬细胞所吞噬。体外实验研究发现 NO 是杀菌的一种重要介质，但小鼠实验研究发现抑制体内 NO 的产生反而使小鼠对孢子丝菌的抵抗力增强，因此有人认为体内 NO 系统的激活可能与免疫抑制有关。在免疫方面，机体对孢子丝菌的抵抗主要是细胞免疫起着主要作用。研究发现 $CD4^+$ 细胞减少或缺如均可导致孢子丝菌感染的加重。在细胞免疫中还有许多细胞因子的参与，如 IFN-γ、TNF-α、IL-10 等。病原菌侵入机体进入血管后，可与血管壁上的纤连蛋白、层黏蛋白或胶原黏附，被内皮细胞所吞噬，通过胞吞/胞吐等作用机制，起到跨血管转移，从而病原菌进入组织，引起炎症反应及组织破坏而致病。

各型孢子丝菌病一般都表现为混合性化脓性肉芽肿性炎症反应，常伴纤维化。这种混合性炎症反应并无特异性，常与其他一些真菌感染和细菌感染如结核、土拉菌病、梅毒等相似。在普通 HE 染色下，组织中很难发现病原菌或仅发现组织的肉芽肿改变。采用 PAS 或 GMS 染色可发现特殊的雪茄样、梭形或卵圆形孢子。HE 染色有时可见特征性的星状体，中央为单个或出芽的孢子，常不明显。外围有星状放射的嗜伊红的冠，称 Splendore-Hoeppli 现象，可达 100μm。星状体非孢子丝菌病特有，但有提示意义。

病程大于 6 个月的慢性皮损有不同程度的纤维化。炎症反应相对较轻，病原体也较少，较难发现。

肺损害为局灶性肉芽肿。中央大片干酪样坏死，外围有上皮样细胞和巨细胞，最外围为成纤维细胞浸润。病原菌常位于干酪样物质、巨细胞和上皮样细胞内。

播散性皮肤损害与原发性皮肤损害组织病理相似，但包含的病原体更多，尤其在巨细胞内可见大量孢子。

申克孢子丝菌卢里变种(*S. schenckii var. luriei*)为申克孢子丝菌的变种，极为罕见。引起的孢子丝菌病临床表现无法与申克孢子丝菌鉴别，但组织中卢里变种孢子较大，15～20μm 或更大，厚壁，裂殖或出芽，培养可最后鉴别。

【临床表现】

孢子丝菌病总的可分为皮肤和皮肤外感染。皮肤型孢子丝菌病好发于身体暴露部位如上肢、面部和下肢等，多为单侧。潜伏期一般为 7～30 天，可长至半年或根本无法追溯外伤史。皮肤外感染主要包括肺部、骨、关节及脑膜和播散性感染等，多继发于皮肤型，极少数可为肺部吸入孢子而感染，或血源播散感染。

（一）固定型皮肤孢子丝菌病　又称局限性孢子丝菌病，约占 60%左右。皮损固定于初疮部位，不再沿淋巴管继续播散。固定型的皮损形态多种多样。典型的开始为结节，后呈下疳样。皮损多见于面部和四肢。

（二）淋巴皮肤型　又称淋巴管型，约占 40%。临床表现具特征性。初发损害常位于手、前臂、踝和小腿等处，多为单侧。早期为无痛结节，后结节逐渐扩大并与皮肤粘连，中央坏死，形成溃疡，表面有稀薄的脓液，边缘隆起，称为初疮，又称孢子丝菌性下疳，可持续数月。同时，沿淋巴管走向先后出现新的结节，排列成串状，皮损之间连接的淋巴管变硬呈索状。损害一般不超过腋下或腹股沟，通常不累及淋巴结，一般也不引起血行播散。淋巴管型损害在面部表现为放射状排列，在鼻周和眼睑部则常为环形或半环形，与引流的淋巴管不呈带状分布有关。

（三）黏膜型　可为原发，由吞咽污染蔬菜、水果或接触有孢子丝菌的污水而引起；也可继发于播散性孢子丝菌。病变多累及口腔、咽部、鼻部的黏膜或结膜。开始为红斑，后成溃疡，有少量脓液渗出，日久局部增生呈乳头瘤样。临床表现似咽喉炎、舌炎、口炎、喉炎、鼻炎、结膜炎等，常伴疼痛，愈后有瘢痕但较柔软，一般不影响功能，瘢痕中仍可发现病原体，局部引流淋巴结可肿大。患者常成带菌者。

（四）其他类型　包括皮肤外型和播散型孢子丝菌病，较为罕见，可伴有或不伴有皮肤损害。

播散型孢子丝菌病：较少见，约占 0.9%。多为细胞免疫功能缺陷如 AIDS 或糖尿病等患者。起病急性或隐匿，可继发于皮肤淋巴管型，但多数未发现原发皮损。损害为全身播散性的皮下结节，由血液循环播散引起。结节可溃

破成溃疡或形成脓肿。患者多呈急性病容，若不及时治疗，多于数周或数月内死于恶病质。

骨关节孢子丝菌病：可为直接接种孢子而感染或为血源性播散而感染，后者更为常见。有时可见皮肤有孢子丝菌病的损害，可累及骨骼，可波及骨膜、滑膜、肌腱、肌肉等，引起残毁性关节炎。有关节肿痛及运动受限等症状。

肺部孢子丝菌病：罕见，可为吸入孢子丝菌而感染，症状似肺结核。好发于肺上叶，表现为亚急性或慢性的炎症反应，X线检查可见纤维化结节影或空洞形成，有肺门、气管及支气管淋巴结肿大。

眼及附件感染包括眼睑、结膜、泪囊等，多为原发性感染。损害为溃疡或树胶肿样，常无局部淋巴结肿大。

其他尚可引起肾盂肾炎、睾丸炎、附睾炎、乳腺炎等，偶可感染肝、脾、胰腺、心肌、甲状腺、脑及脑膜等。

【实验室检查】

直接光镜下检查临床标本阳性率极低，不作为孢子丝菌病的诊断常规。培养方法简便，孢子丝菌容易生长，阳性率高，疑似孢子丝菌病应以培养确诊。将活检组织、穿刺液或引流液接种于 SDA 培养基于 25～30℃下培养，通常 3～5 天可见菌落生长，一般培养观察 4 周，在该培养温度下菌落呈菌丝相生长。同时应将标本或病原菌转接于 BA 培养基于 35～37℃下培养，菌落生长应为酵母相。在 37℃生长是其致病的重要条件，如果在该温度下无菌生长，应怀疑污染可能。培养物可进一步进行真菌学的鉴定或 PCR 等分子生物学鉴定。

孢子丝菌的乳胶凝集试验试剂盒已有商品供应，在某些高发地区已采用。该方法不仅可用于孢子丝菌病的诊断，同时还可用于疗效观察。此外，还有应用病原菌细胞壁多糖成分、病原菌外分泌蛋白，通过 EIA 等方法检测孢子丝菌的报道。还有研究人员采用巢式 PCR 方法对活检组织进行孢子丝菌 18S rDNA 检测来诊断孢子丝菌病。

【诊断与鉴别诊断】

淋巴管型孢子丝菌病根据皮损沿淋巴管呈带状分布的典型表现就可作出初步诊断，真菌培养有孢子丝菌生长即可确诊。病理组织见孢子丝菌有诊断意义。

淋巴管型孢子丝菌病应和一些损害沿淋巴管呈条状分布的疾病，如原发性皮肤球孢子菌病、游泳池肉芽肿(swimming pool granuloma)相鉴别。其中游泳池肉芽肿病原菌为海水分枝杆菌(*Mycobacterium marinum*)或堪萨斯分枝杆菌(*Mycobacterium kansasii*)，脓液中直接检查和培养可见抗酸杆菌，碘化钾治疗无效，对异烟肼不敏感。其余病都属于真菌感染，临床症状和真菌学检查可供鉴别。

一些孢子丝菌病的皮肤损害呈恶性肿瘤样，组织病理又显示为假上皮瘤样增生，所以易被误认为恶性肿瘤而行外科切除或截肢，应特别注意，真菌培养可鉴别。

其他需要鉴别的病有结核、梅毒、土拉菌病、足菌肿、皮肤癣菌深部感染、脓皮病和炭疽、鼻疽等。

【治疗】

(一) 碘化钾　以往为治疗皮肤型孢子丝菌病的首选药物，有特效。一般用 10%碘化钾液，每次 10ml，每日 3 次。饭后或与牛奶同服。开始可小剂量，逐渐增加以使患者逐步适应，避免不良反应。碘化钾对胃黏膜有刺激作用，有时产生恶心、呕吐、腹痛、腹泻等。口服后口中还有金属味。部分患者腮腺会肿胀如腮腺炎。对口服碘化钾不能耐受者，可用 5%碘化钠液，每日 1 次，10～20ml，静脉注射，连续 15～30 日。少数患者对碘过敏，引起眼睑肿胀、打喷嚏、流泪、头痛、咽炎、喉炎等似患感冒症状，称"碘伤风"，应停止服药。碘化钾治疗应持续至皮损全部消退后至少 1 个月，以免复发。

(二) 伊曲康唑　目前为治疗各型孢子丝菌病的首选用药，对碘化钾过敏、无效或有肺结核者更应采用伊曲康唑，每日 100～200mg，通常连服 3～9 个月。

(三) 氟康唑　每日 400～500mg，疗程视临床反应而定。

(四) 特比萘芬　应保留为二线治疗药物。每次 250mg，每日 2 次，连服 3～8 个月。

(五) 局部一般不需处理　若有溃疡可外用新霉素软膏或湿敷。

(六) 局部温热疗法有效　适用于皮肤损害数目较少，对碘剂过敏或无效者。方法为采用各种热源对皮肤损害加温，以能耐受为度，每日 2～4 次，每次 30 分钟。

(七) 皮外型孢子丝菌病使用碘化钾一般无效　严重患者在急性期使用两性霉素 B 0.7～1mg/(kg·d)，总量 1～2g，或两性霉素 B 脂质体 3～5mg/(kg·d)。病情改善后可改为伊曲康唑 0.4g/d。稍轻者开始时即可用伊曲康唑。需要时可结合手术清创。近来有研究者发现泊沙康唑对小鼠孢子丝菌系统性感染具有非常好的疗效。

参考文献

1. Gottlieb GS, Lesser CF, Holmes KK, et al. Disseminated sporotrichosis associated with treatment with immunosuppressants and tumor necrosis factor-alpha antagonists. Clin Infect Dis, 2003, 37(6): 638-640.

2. Schubach A, Barros MB, Wanke B. Epidemic sporotrichosis. Curr Opin Infect Dis, 2008, 21(2): 129-133.

3. Hu S, Chung WH, Hung SI, et al. Detection of Sporothrix schenckii in clinical samples by a nested PCR assay. J Clin Microbiol, 2003, 41(4): 1414-1418.

4. Silva-Vergara ML, de Camargo ZP, Silva PF, et al. Disseminated Sporothrix brasiliensis infection with endocardial and ocular involvement in an HIV-infected patient. Am J Trop Med Hyg, 2012, 86(3): 477-480.

5. Fernández-Silva F, Capilla J, Mayayo E, et al. Efficacy of posaconazole in murine experimental sporotrichosis. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(5): 2273-2277.

第十二节　暗色丝孢霉病

王家俊

暗色丝孢霉病(Phaeohyphomycosis)又称暗色孢子丝菌病(phaeosporotrichosis),系暗色孢科真菌所引起的皮下组织和系统性感染。这些真菌的组织相均为棕色分隔的菌丝。

【病原与流行病学】

病原菌暗色孢科真菌为土壤腐生菌和植物病原菌。许多为实验室常见的污染菌,在人体表面也会短暂停留。当机体免疫功能低下,或患糖尿病、白血病及其他危重疾病或长期使用免疫抑制剂、皮质激素、广谱抗生素时,病原菌可经肺、皮肤伤口或其他途径进入人体引起感染,并经血液循环播散至全身。其中一些种具亲神经性,易侵犯脑和脑膜,引起中枢神经系统病变。近些年来,随着大量新疗法和新药物的广泛使用及艾滋病的出现,暗色丝孢霉病也逐渐增多,新的病原菌不断被发现。目前已有 100 余个种,分布于 60 多个属的暗色孢科真菌能引起暗色丝孢霉病,主要病原菌有外瓶霉(*Exophiala*)、瓶霉(*Phialophora*)、链格孢(*Alternaria*)、枝孢霉(*Cladosporium*)、尾孢霉(*Cercospora*)、弯孢霉(*Curvularia*)、茎点霉(*Phoma*)、长蠕孢(*Helminthosporium*)、德勒霉(*Drechslera*)、离蠕孢(*Bipolaris*)、明脐霉(*Exserohilum*)等。

【临床表现】

(一) 过敏性疾病　致病菌种相对较少,如链格孢与某些哮喘病例有关,离蠕孢和弯孢霉与过敏性鼻窦炎和过敏性支气管肺炎有关。以往认为曲霉是引起过敏性鼻窦炎最常见的病原菌,但目前研究发现其大部分病例与暗色真菌过敏有关。

(二) 局限性感染　①浅表感染:包括黑毛结节菌病、黑癣及甲真菌病。诊断可通过刮片直接镜检和培养而确立。②角膜炎:暗色真菌引起的角膜炎仅次于镰刀菌和曲霉,占第三位,约 8%~17%。约一半的病例与角膜外伤有关。③皮下感染:分布于暴露部位,常为孤立、深在的皮下或肌肉的脓肿,无明显炎症。脓肿内有稀薄脓液,常不破溃。有时为皮下囊肿,称暗色真菌囊肿。囊肿内有渗出物。局部淋巴结可肿大。患者常有外伤史如切割伤、竹木等刺伤等。少数病例呈肉芽肿性损害,表面颗粒状肿胀,有时有痛感。免疫功能不全的患者可致播散性感染。④肺炎:通常见于免疫功能不全的患者,临床表现包括肺炎、肺部孤立性结节等,支气管内膜损伤可导致咯血。⑤脑脓肿:罕见的致死性疾病,但一半以上的患者未见有基础性疾病,可能是通常亚临床肺部病灶血源播散而来。损害通常为单个,临床表现为头痛、神经功能缺陷及癫痫三联症。

(三) 播散性感染　极少见。多见于免疫功能不全的患者。与其他真菌播散性感染不同的是,该病的血真菌培养阳性高。

【实验室检查】

(一) 真菌直接检查　取脓肿或脓肿抽取物以及刮取物加 10%KOH 液直接检查,见棕色分隔或分枝的菌丝。

(二) 真菌培养　将上述标本接种于沙氏琼脂上,室温培养,可见不同形态的棕黑色菌落。镜检有棕色的菌丝和孢子。根据菌丝形态、镜下特征,有时辅以必要的温度试验、生化试验等可鉴定菌种。

(三) 组织病理　损害局限于真皮和皮下组织,罕见累及表皮。损害常单个,外围大量胶性结缔组织。中央液化,含脓液或渗出物,呈囊肿样,环以很宽的肉芽肿组织带。有多量巨细胞、上皮样细胞、中性粒细胞,偶见嗜酸性粒细胞。在中央坏死区和肉芽肿组织边缘易发现棕色分隔的菌丝,菌丝长短不定,分枝或不分枝,直径 2~6μm,有些菌丝分隔稠密且在分隔处收缩。有时含有厚壁、肿胀、气泡样细胞,直径 25μm 或更大,似厚壁孢子。菌丝偶呈奇形怪状。

病理组织 HE 染色能清楚显示棕色菌丝。一般不需特殊染色。

内脏包括脑感染损害为混合性化脓性肉芽肿性反应伴脓肿形成。脓肿为单个或多个,直径可达 5cm。中心区为中性粒细胞和坏死细胞的碎片,外围多核巨细胞、上皮样细胞、浆细胞和淋巴细胞。棕色菌丝多见于脓液内,也可见于肉芽肿壁的巨细胞中。菌丝单根或成堆,棕色,分隔,呈串珠样。

【诊断与鉴别诊断】

直接检查或组织病理检查中发现棕色分隔菌丝即可诊断为暗色丝孢霉病,但不能确定菌种,必须进行培养。无菌部位标本中培养分离出暗色孢科真菌有诊断意义。取之与外界相通部位标本如痰中培养分离出暗色孢科真菌并不一定有临床意义,除非反复培养阳性且为同一菌种,并应结合直接检查、组织病理检查、临床表现和病史综合判断。

暗色丝孢霉病本身并无特异性症状,临床表现与其他许多皮肤和内脏疾病相似,所以组织病理检查和真菌学检查是最主要的诊断和鉴别依据。

【治疗】

皮损若仅局限于皮下组织且孤立散在,宜早期彻底手术切除。氟康唑和棘白菌素类对暗色真菌疗效不佳,而部分暗色真菌对两性霉素 B 不敏感,因此,暗色丝孢霉病应先选择伊曲康唑或伏立康唑。伊曲康唑 100~400mg,每日

顿服，疗程视临床反应而定，一般至少6个月。伏立康唑的有效率约44%；有用伏立康唑加特比萘芬治疗成功的报道。

参考文献

1. Kimura M, Goto A, Furuta T, et al. Multifocal subcutaneous phaeohyphomycosis caused by Phialophora verrucosa. Arch Pathol Lab Med, 2003, 127(1): 91-93.

2. Hamilton BG, Humphreys CW, Conner WC, et al. Allergic bronchopulmonary disease secondary to Bipolaris spicifera. J Bronchol, 2006, 13(2): 77-79.

第十三节　无色丝孢霉病

王家俊

与众多暗色孢科真菌引起的暗色丝孢霉病相对应，由众多具无色菌丝的真菌所引起的感染则被称为无色丝孢霉病(hyalohyphomycosis)。采用这个新术语的目的在于阻止真菌病名的不断增多，因为具有无色菌丝的真菌种类繁多，如果其中的每一个种所引起的感染都给予一个名称，那么真菌病病名的数目就极度膨胀，烦琐累赘，给学习和互相交流带来了诸多不便。

到目前为止，列入无色丝孢霉病的病原菌已超过40个种，分布在至少23个属，主要有镰孢霉、尖端赛多孢子菌(有性期为波氏霉样菌)、多育赛多孢子菌、拟青霉、青霉、短帚霉等。

曲霉在组织中也表现为无色的菌丝，因曲霉是一个很大的属，病原菌多，已有专门的名称命名为曲霉病，故曲霉病不再归入无色丝孢霉病的范畴。

镰孢霉及青霉引起的感染参阅有关章节，本节着重介绍赛多孢子菌感染。

赛多孢子菌感染主要病原菌为尖端赛多孢子菌(*Scedosporium apiospermum*)，又称尖端单孢子菌。其有性期属子囊菌的波氏霉样菌(*Pseudallescheria boydii*)或称波氏假阿利什菌，此菌广泛存在于自然界尤其是土壤中。外伤接种、吸入空气中的孢子或吸入污染的污水等可引起感染。

尖端赛多孢子菌引起的人类感染最常见的是真菌性足菌肿。病变部位排出的颗粒为白色。可破坏组织和其下的骨骼。

第二位的感染为肺部感染。临床表现如肺结核或肺曲霉病，可散播至脑。有时有肺真菌球形成。

其他部位感染有骨髓炎、关节炎、角膜感染、脑占位性病变、内眼炎、鼻窦炎、心内膜炎等，可发展成致命的播散性感染。

多育赛多孢子菌(*S. prolificans*)引起的感染罕见，但对目前所使用的抗真菌药物均不敏感。

【诊断】

临床标本包括脑脊液直接镜检可见到无色分枝分隔的菌丝，镜下形态与曲霉不能鉴别，培养可确定菌种。

【治疗】

局灶感染宜手术切除并联合应用抗真菌药物。可静脉给药伏立康唑，首日6mg/kg，每12小时一次，以后4mg/kg，每12小时一次。或口服伊曲康唑(0.4g/d)、泊沙康唑0.4g，一日2次。对两性霉素B常耐药，其他抗真菌药物多无效。

参考文献

Schinabeck MK, Ghannoum MA. Human hyalohyphomycosis: a review of human infections due to Acremonium spp., Paecilomyces spp., Penicillium spp., and Scopulariopsis spp. J Chemother, 2003, 15 (2): 5-15.

第十四节　诺卡菌病

潘孝彰　沈银忠

诺卡菌病(nocardiosis)是由诺卡菌属引起的一种急性或慢性化脓性或肉芽肿性疾病，典型表现为肺炎，但也常引起皮肤和中枢神经系统感染。

【病原与流行病学】

诺卡菌广泛存在自然界，尤其是土壤中。诺卡菌是革兰阳性需氧菌，常具抗酸性，属放线菌目，对人类致病的有星形诺卡菌(*Nocardia asteroids*)、巴西诺卡菌(*N. brasiliensis*)和豚鼠诺卡菌(*N. caviae*)，其中星形诺卡菌复合组是主要致病菌。它包括：星形诺卡菌、鼻疽诺卡菌、新诺卡菌。诺卡菌不属人体正常菌群，故感染为外源性，多由吸入诺卡菌孢子或外伤接种引起。人与人之间直接传染罕见。肺部感染通常由星形诺卡菌引起，皮肤和皮下脓肿由巴西诺卡菌引起。

诺卡菌病分布于世界各地，各年龄组均可发病，但以老年男性居多。淋巴网状系统恶性肿瘤、器官移植、大剂量皮质类固醇或其他免疫抑制剂治疗均为易感因素，但很多患者并无基础疾病。

【临床表现】

诺卡菌病呈亚急性起病，与放线菌病相似，但诺卡放线菌更易于局部播散或者经血源传播。脓肿播散可累及任何一个器官，但主要累及大脑、皮肤、肾脏、骨骼系统或肌肉。

(一) 原发性皮肤诺卡菌病　患者多有皮肤外伤史，特别是外伤后与泥土接触史。皮损开始为暗红色丘疹、结节、脓疱、逐渐融合形成斑块或多发性脓肿，暗红色。与皮肤粘连，破溃后形成瘘管，流出血性脓性分泌物。老皮损形成瘢

痕。如此结节反复出现、溃破，终年不愈。皮损部位结节、肿块、瘘管、瘢痕遍布，形成大块硬块，表面高低不平。损害可向深部侵犯，累及肌肉、肌腱、筋膜及骨骼等，形成骨膜炎、骨炎、骨坏死等，造成功能障碍。若无继发细菌感染，局部自觉症状轻微。若脓液中找到颗粒，可诊断为诺卡菌足菌肿。

（二）原发性肺诺卡菌病　最常见的症状有咳嗽、发热、寒战、胸痛、乏力、食欲缺乏和体重减轻，可有胸腔积液。肺部病变的胸片表现多种多样，无特异性。部分病例可发生转移性脑脓肿。感染可以呈急性、亚急性或慢性。

（三）脑诺卡菌病　多由肺部病灶播散而来，脑是最常见的散播部位。典型的脑诺卡菌病表现为脑脓肿形成，免疫功能正常的患者临床上可多年无异常表现。临床表现缺乏特异性，多表现为发热、头痛，脑膜刺激征、癫痫发作。脑脊液结果常表现为细菌性脑膜炎的特点。

（四）播散性诺卡菌病　除脑之外，还可播散至肾、胸膜和胸壁、肝、皮肤、淋巴结、眼等，又以肾、皮肤、胸膜和胸壁多见。其他还可累及心包、心肌、胃肠道、脾、胰腺、甲状腺、垂体、膀胱等，通常不播散至骨骼。

【诊断与鉴别诊断】

本病的临床诊断较困难，须发现病原体才能确诊。有脑、肺、皮肤和其他脏器的炎症性感染而病因不明时应排除诺卡菌感染的可能。

诺卡菌病的确诊需从痰、脓液或脑脊液等标本中分离出诺卡菌。从组织检查标本中分离出病原体是诊断本病的金标准。分离和鉴定诺卡菌较困难，尤其是在标本被其他微生物污染的情况下。诺卡菌生长缓慢，在37℃需氧条件下培养2～7天大多可出现肉眼可见的菌落，有时需培养4～6周，一般要求培养4周。痰培养阳性率46%，皮下脓肿脓液及胸腔积液阳性率分别为75%和84.6%。进行生化反应鉴定则需更长的时间。此外，去污染和消化过程能破坏标本中的诺卡菌。临床上怀疑本病时，应告知检验人员需找诺卡菌，以便提高培养的阳性率。直接涂片可见直径约1μm缠绕成团的纤细分枝菌丝，其末端不膨大，革兰染色阳性，抗酸染色部分呈阳性。也可采用PCR等分子诊断技术。

肺诺卡菌病尤应与肺结核、肺的其他真菌病等鉴别，病原体检查可最后确诊。其他应鉴别的疾病有细菌性脓肿、癌肿、孢子丝菌病、皮肤结核、放线菌性足菌肿、真菌性足菌肿等。脑诺卡菌病应与脑肿瘤、细菌性脑脓肿等其他脑占位性病变鉴别。

【治疗】

首选磺胺类药物。复方磺胺甲噁唑，成人首剂4片，以后每次2片，每日2次，疗程6～12个月。因为大多数病例对治疗反应缓慢，磺胺的剂量应足，疗程应长。若对磺胺类过敏或出现难治性感染，可用阿米卡星、四环素、亚胺培南-西司他丁、头孢曲松、头孢噻肟或环丝氨酸。应当根据药敏试验选择敏感的抗菌药物。必要时对脓肿行切开引流。

参考文献

1. 卢洪洲，张永信，张志勇. 临床感染疾病治疗学. 上海：上海交通大学出版社，2011.

2. 孙益兰，周建英，朱旗等. 奴卡氏菌病并文献复习总结. 浙江临床医学，2002，4(1)：75-76.

3. 谢韶琼，廖万清. 中枢神经系统奴卡菌病研究现状. 中华神经科杂志，2006，39(3)：212-214.

第十五节　放 线 菌 病

潘孝彰　沈银忠

放线菌病(actinomycosis)是由放线菌属中的一些种引起的慢性化脓性肉芽肿性疾病，病变常向四周扩展并深入邻近组织形成窦道，窦道排出物中含有硫黄颗粒为本病特征。

【病原与流行病学】

放线菌是一类革兰阳性微生物。多为厌氧性或微需氧性、抗酸染色阴性，菌体呈长丝状，纤细分枝，直径0.2～10μm。属于原核微生物，具有发育良好的菌丝和孢子，菌丝多无隔，呈单细胞结构；菌丝和孢子内无形态固定的细胞核，只有核质体分散在细胞质中；细胞质中无线粒体、叶绿体等细胞器；细胞壁的化学组成与细菌类似而与真菌不同；核质体的主要成分为DNA，而无真核生物染色体特有的成分组蛋白；对溶菌酶和青霉素等抗菌药物敏感，对抗真菌药物耐药。由于放线菌可产生菌丝和孢子，类似于真菌，所致疾病的临床表现与真菌病难以鉴别。病原菌主要是放线菌属中的以色列放线菌(*Actinomyces israelii*)、牛型放线菌(*A. bovis*)和赖氏放线菌(*A. naeslundii*)，还有蛛网膜菌属的丙酸蛛网菌(*Arachina propionicus*)和双歧杆菌属的艾氏双歧杆菌(*Bifidobacterium eriksonii*)。放线菌抵抗力弱，一般消毒剂均可将其杀死，对青霉素、链霉素、四环素等抗生素敏感。

放线菌病多散在发生，一般认为多属内源性疾病，无明显传染性。放线菌属多正常寄生在人体牙龈、扁桃体和牙齿上，可以引起局部或血行感染，大部分放线菌属于人类寄生菌，通常不致病，但当机体全身或局部(如皮肤黏膜机械屏障受损)抵抗力降低、尤其是同时伴有其他需氧菌感染时，则可引起放线菌病，含放线菌的脓性分泌物进入呼吸道可引起胸部放线菌病，放线菌沿消化道破损处或腹壁受损处感染可引起腹部放线菌病。在免疫缺陷患者中可引起严重的血行播散。未见人与人、人与动物或动物间直接传播的报道。

放线菌病可发生在任何年龄,10 岁以下的儿童较为少见。男性患者多见,农民及野外作业者较多见。口腔卫生差、拔牙、腹部手术、皮肤外伤等为发病的诱发因素。

【临床表现】

放线菌病是一种渐进性、化脓性、肉芽肿性的慢性感染性疾病,发病初期局部呈无痛硬结或肿块,临床症状随发病部位、病程进展而有不同,可有发热、盗汗等症状。放线菌繁殖缓慢,疾病进展缓慢,临床表现无特异性,易误诊。可发生于人体的任何部位,主要侵犯头颈部、腹部及肺部。本病多见于农村。临床特点为多发性结节、脓肿及广泛纤维化。

(一) 面颈部放线菌病(cervicofacial actinomycosis) 约占患者的 60%,为最常见类型,好发于颈面交界部位及下颌角、牙槽嵴。患者多有近期口腔炎症或拔牙史。发病初期局部呈现轻度水肿和疼痛或无痛性皮下肿块,其后肿块逐渐变硬、增大,以后变软形成脓肿,破溃后形成多发性窦道,溢出有臭味的脓液及直径 1～2mm 呈分叶状的淡黄色坚实的"硫黄颗粒"。脓肿灶及周围组织可有肉芽增生,形成肉芽肿。如不治疗,在附近可再出现类似硬结。颊部、舌、咽部、唾液腺、颅骨、脑膜以及颅内都可能被累及,通常是由感染灶直接扩散所致。

(二) 胸部放线菌病(thoracic actinomycosis) 占放线菌病的 10%～15%,肺放线菌病最常见的感染部位为肺门和肺底,临床上主要表现为发热、咳嗽、咳脓痰、咯血、胸痛及发热等肺部慢性炎症表现,常缓慢起病,症状多不典型。患者痰中有硫黄颗粒及放线菌。当病变累及胸膜时可出现明显胸痛并有胸腔积液。感染播及胸壁后形成结节、脓肿,穿透胸壁皮肤时则形成多发性引流窦道,排泄物中有典型的"硫黄颗粒"。此时患者出现进行性消瘦、发热、乏力、贫血、夜间盗汗和呼吸困难等症状。肺放线菌病依其病变发展阶段的不同而有不同的影像学表现,早期可无特异性表现或仅仅表现为支气管肺炎;晚期病变多侵犯胸膜、胸壁,形成窦道,并可造成特征性的肋骨破坏。

(三) 腹部放线菌病(abdominal actinomycosis) 占 18%～28%。在腹部多侵犯回盲部,最常见的临床表现为腹部肿块,坚硬且与腹壁浸润活动度小,有腹痛、腹泻、便血、消瘦、发热等症状,可穿过腹壁形成排脓瘘管,肝脏与胆囊也可受累,有时引起腰肌脓肿。极易误诊为恶性肿瘤,术前很难确诊,大多病例是在剖腹探查时才被确诊。

(四) 皮肤和其他部位放线菌病 原发性皮肤放线菌病多由外伤包括动物和昆虫叮咬等引起。开始为皮下结节,后结节软化,破溃形成瘘管,排出黏稠的脓液含有颗粒。皮损愈后留下萎缩性瘢痕。病变向四周不断蔓延并深入深部组织,日久因大量萎缩性瘢痕和纤维化呈硬块状,此种损害亦可诊断为足菌肿。脑型放线菌病少见,常由原发性肺部放线菌病播散而来,腹部放线菌病播散至中枢神经系统的报道罕见。少数患者不易查到原发感染灶。临床上患者主要表现为脑脓肿和脑膜炎或脑膜脑炎,少数也可表现为肉芽肿、硬膜下积脓或硬膜外脓肿等。放线菌尚可引起眼结膜和泪小管炎、女性生殖器放线菌病,报道尚有发生于膀胱、肾、肱骨、心瓣膜等部位的原发性放线菌感染及骨骼、关节的原发性感染,这些病变临床上少见。

【实验室检查】

直接镜检硫黄颗粒压片镜检,见圆形或弯盘状菌块,边缘见排列成放射状之菌鞘,压碎颗粒革兰染色见阳性 Y 形分枝的细菌丝,抗酸染色阴性。培养:取硫黄颗粒或脓汁,用不含抗生素的培养基,厌氧条件下得到菌落后进一步鉴定菌种。病理学检查可见到硫黄颗粒,切片呈不规则分叶状,HE 染色中央为均质性、周围为棒状,革兰染色可见中央有嗜碱性革兰阳性分枝杆菌。

【诊断与鉴别诊断】

损害为化脓性肿块,质硬,伴有瘘管并排出脓液,脓液中有硫黄颗粒,或组织病理中发现颗粒。颗粒内有革兰阳性纤细菌丝,颗粒厌氧培养有放线菌生长即可确诊。

鉴别诊断包括瘰疬性皮肤结核、孢子丝菌病、奴卡菌病等,其他还有梅毒、阑尾炎、细菌性骨髓炎等许多种疾病。

【治疗】

青霉素首选,400 万～2000 万 U/d,静脉或肌肉分次使用,用量和疗程依病情轻重而定,通常至少 2 个月。为加强青霉素的疗效,亦可与复方磺胺甲噁唑合用,后者 1g/d 口服。当青霉素过敏、无效或不能耐受时,可选用红霉素、四环素、林可霉素,头孢氨苄、四环素、利福平等抗菌药物,而多烯类及唑类等抗真菌药物治疗本病无效。同时辅以病灶切开引流和死骨去除等治疗。

参考文献

1. 李秀丽,李祥翠,廖万清. 放线菌病的研究进展. 中国真菌学杂志,2008,3(3):189-192.

2. 张永信. 感染病学. 北京:人民卫生出版社,2009.

3. 卢洪洲,张永信,张志勇. 临床感染疾病治疗学. 上海:上海交通大学出版社,2011.

4. Yeguez JF, Martinez SA, Sands LR, et al. Actinomycosis and pelvic actinomycosis. Am Surg,2000,66 (1):85-90.

第十六节　真菌毒素中毒症

陈裕充　王家俊

真菌毒素中毒症(mycotoxcicoses)指由真菌毒素(mycotoxin)引起的人和动物的中毒或产生的急慢性疾病。真菌毒素是指由真菌(包括巨型丝状真菌,如菌菇类)所产生

的一类低分子量、可导致人或动物致病或死亡的次生代谢产物总称，不包括真菌有毒性的酶类或一些生长激素在内。

【真菌毒素的种类和特点】

真菌在自然界中广泛存在。粮食、食品或饲料等在储藏和运输的过程中，可因真菌的生长而发生霉变，产生真菌毒素的污染。笔者曾对我国沿海的岛屿粮食进行真菌菌相调查，发现有较多的曲霉和青霉生长。植物病原真菌可引起植物的病害而使真菌毒素残留在谷物、蔬菜和果品中，而人或动物摄入这些被真菌毒素污染的食物或饲料等而致病。甚至某些脂溶性的真菌毒素可沉积在动物中，最终被人类摄入，引起中毒和产生慢性疾病。部分真菌毒素可被用于生产生物化学武器。

目前已知的由真菌产生的真菌毒素达300～400种。幸运的是，适合真菌生长的条件并不一定适合真菌产生真菌毒素。与粮食污染关系密切的真菌主要是曲霉属、青霉属以及镰刀菌属。主要真菌毒素及其相关的真菌见表11-11-2。真菌毒素中毒症的发生常与特殊的食品或饲料有关，而这些被摄入的食品或饲料的特殊之处在于有过真菌生长。中毒的发生常是区域性或具季节性特点，季节性多表现为缺乏新鲜食品或饲料的漫长寒冬或湿热多雨的发霉季节或洪涝季节。同食者可成批中毒，但不会在人与人或人与动物之间传染，亦无免疫保护现象。同住而不食同样食品者不会出现相同症状。以化学药物和抗生素治疗无效。食品或饲料用一般的烹调方法或加热处理不能预防中毒。

表11-11-2　重要的真菌毒素及其中毒症状

病原毒素	相关真菌	分子标志物	致病机制	相关疾病（动物，人）
黄曲霉毒素	黄曲霉、寄生曲霉、Aspergillus bombycis等	二呋喃香豆素。最重要的是黄曲霉毒素B_1	经P_{450}酶转化与蛋白质和DNA结合	急性中毒（肝脏），诱发肝癌
麦角生物碱	麦角菌属	吲哚生物碱	引起平滑肌收缩、中枢交感神经阻滞以及外周肾上腺素能神经阻滞	坏疽综合征、惊厥综合征、流产等
赭曲霉毒素	赭曲霉、黑曲霉、疣状青霉等	二羟基香豆素。主要是赭曲霉毒素A	抑制苯丙氨酸代谢、抑制线粒体ATP合成、刺激脂质过氧化	肾毒性、肝毒性、免疫抑制、致畸、致癌
串珠镰孢菌素	串珠镰刀菌等镰刀菌、链格孢等	含有鞘氨醇相似结构	影响鞘脂代谢从而影响细胞膜功能	食管癌、肝癌、胃癌、神经管发育异常
胶霉毒素	烟曲霉、绿木霉、青霉、白念珠菌等	表聚硫代二酮（含二硫键）	与蛋白质巯基相互作用，引起蛋白质结构和功能异常	肝纤维化、肝硬化、免疫抑制
玉米赤霉烯酮	禾谷镰刀菌等镰刀菌	17β雌二醇类似结构	雌激素样效应	影响生育能力、雌激素敏感性肿瘤
单端孢霉烯类	镰刀菌、木霉、漆斑菌、拟茎点霉、单端孢霉、葡萄状穗霉等	倍半萜类。毒性强：T-2、呕吐毒素、蛇形菌素	影响蛋白质合成的不同阶段	黏膜刺激、神经症状、认识障碍等
展青霉素	展青霉等	吡喃类		急性中毒，肉瘤
橘青霉素	橘青霉、土曲霉等	苯并吡喃		肾毒性
鹅膏菌素	鬼笔鹅膏		干扰蛋白合成	急性中毒、死亡

真菌毒素中毒症可对人和动物造成严重的危害。历史上记载的真菌毒素中毒症事件不胜枚举。如1913年，前苏联西伯利亚居民因食用病麦出现真菌毒素中毒症，1932年初和1944年又再次发生，称食物中毒性白细胞缺乏症（alimentary toxic aleukia，ATA），病死率高达60%。1960年，英国有10万只火鸡神秘死亡称火鸡X病，后查明是喂养的饲料中含有黄曲霉毒所致。

我国国土辽阔，气候复杂多变，各地区各民族的生活习惯和经济发展水平差别甚大，是真菌毒素中毒症的好发地区。据刘秀梅统计，1985—1994年的10年间共发生真菌毒素中毒471起，患者6103人，死亡233人，死亡率为3.82%。而这个统计数字还远没能反映出全国的真实情况。

【临床表现】

引起人类真菌毒素中毒的途径主要有三种：①摄入污染真菌毒素的食物；②为皮肤黏膜所吸收；③呼吸道吸入真菌毒素。最常见的是因摄入污染食物而中毒。尽管因粮食

污染而引起真菌毒素中毒暴发已经极少见，但其引起的慢性中毒而导致肿瘤、肝脏损害等仍值得进一步调查和注意。而密闭空间由于真菌生长而分泌真菌毒素引起的中毒存在争议，有人认为这种环境中的真菌毒素浓度并不达到中毒浓度。由菌菇类所产生的真菌毒素中毒，由于一般均可发现明确的食入有毒菌菇史而不在该节阐述。下面主要对由真菌所产生的部分重要真菌毒素的临床表现做一概述（表11-11-2）。

（一）黄曲霉毒素（aflatoxin）　是黄曲霉（*A. flavus*）和寄生曲霉（*A. parasiticus*）的代谢产物。黄曲霉毒素被人体吸入后经肝脏 P_{450} 酶转化为活性形态，与蛋白质和DNA结合，从而引起疾病状态。因此其他靶器官主要是肝脏。我国花生及其制品、玉米、食用油、油料饼粕及饲料的黄曲霉毒素污染比较严重。黄曲霉毒素中毒表现可分为急性型和慢性型。急性中毒表现为急性肝炎，病理上表现为小叶中心坏死和脂肪坏死。死亡率高达25%，一般致死剂量为10～20mg。在某些贫困地区儿童恶性营养不良可能与黄曲霉毒素中毒有关。慢性中毒主要是其中的黄曲霉毒素B1引起，可能与肝细胞癌的发病有关。其他致癌作用可能是与HBV起到协同作用。目前黄曲霉毒素B1被International Agency for Research on Cancer列为Ⅰ类致癌物。黄曲霉毒素与蛋白质和DNA的结合可为谷胱甘肽S转移酶所解毒。

（二）麦角生物碱（ergot alkaloid）　是由麦角菌（*Claviceps*）产生的一类吲哚生物碱类混合物。由于全球黑麦的产物下降，麦角菌污染已减弱，但作饲料的谷物和制作啤酒的现代大麦还可能存在麦角生物碱。近年发现麦角菌还可污染高粱。麦角生物碱可引起平滑肌收缩、中枢交感神经阻滞以及外周肾上腺素能神经阻滞。麦角中毒（ergotism）主要有两大类综合征：坏疽综合征和惊厥综合征。前者是由于血管平滑肌收缩而引起组织缺氧、梗死，可发生在机体的任何器官；而后者常有皮肤蚁行感表现，如果中枢缺血可造成偏瘫。但坏疽和惊厥不同时出现，而两种综合征可同时存在恶心、呕吐、腹泻等症状。

（三）赭曲霉毒素（ochratoxin）　赭曲霉毒素A是由赭曲霉（*A. ochraceus*）、黑曲霉（*A. niger*）、疣状青霉（*P. verrucosum*）等曲霉、青霉属所产生。主要污染谷物。赭曲霉毒素A为脂溶性，难以排出体外，人类可因食用中毒动物肉类而致病。其主要作用机制是抑制苯丙氨酸代谢、抑制线粒体ATP合成以及刺激脂质过氧化。临床上表现为肾毒性、肝毒性、免疫抑制、致畸、致癌等。

（四）玉米赤霉烯酮（zearalenone，ZEA）　是由禾谷镰刀菌（*Fusarium gramine arum*）和其他镰刀菌所产生。ZEA与17β雌二醇结构类似，所以可产生雌激素样的效应。全世界的谷物和饲料普遍受到玉米赤霉烯酮的污染。在我国由于贮存和加工的非正规操作等原因，污染的情况要比国外更为严重。大量的研究发现玉米赤霉烯酮及其代谢产物对许多动物具有生殖毒性、遗传毒性、细胞毒性、免疫毒性以及致肿瘤性等。推测对人类可能影响生育能力，并可刺激雌激素敏感性肿瘤的发生。

（五）串珠镰孢菌素（fumonisins）　是主要由串珠镰刀菌（*Fusarium moniliforme* 或 *F. verticillioides*）产生的一种水溶性真菌毒素。串珠镰刀菌分布广泛，存在于所有谷物和幼苗中，但许多菌株并不产生毒素。串珠镰孢菌素含有与鞘氨醇相似的结构成分，可影响鞘脂代谢从而致病。研究发现其与食管癌、胃癌、肝癌等有关。尤其是我国，与食管癌发病关系密切。此外，串珠镰孢菌素可能影响胎儿的神经管发育。

（六）胶霉毒素（gliotoxin）　是由烟曲霉（*A. fumigatus*）、绿木霉（*Trichoderma virens*）、青霉（*Penicillium spp.*）以及白念珠菌（*C. albicans*）产生的一类表聚硫代二酮。胶霉毒素中的二硫键可与蛋白质的巯基相互作用，引起蛋白质的结构和功能异常从而致病。临床上可能与肝纤维化和肝硬化有关。同时研究表明其还具有免疫抑制作用，可能是烟曲霉和白念珠菌的一个重要毒性因子，它可影响机体吞噬细胞对病原菌的氧化杀菌作用。

（七）单端孢霉烯类（Trichothecenes）　是由镰刀菌（Fusarium）、木霉（Trichoderma）、漆斑菌（Myrothecium）、拟茎点霉（Phomopsis）、单端孢属（Trichothecium）以及葡萄状穗霉属（Stachybotrys）等产生，可污染谷物和食物。其成分复杂，含超过60种的化合物，其中毒性强的主要有T-2毒素、呕吐毒素和蛇形菌素等。呕吐毒素是食物中毒中最常见的真菌毒素，其致病机制是通过影响蛋白质合成的不同阶段而产生的。由于其成分非常复杂，所以引起的中毒症状多样，主要包括乏力、头痛、黏膜刺激症状、中枢神经症状（如头晕、平衡异常等）以及精神症状（如注意力不集中、记忆缺失等）。

【诊断】

仅依靠临床表现不能建立诊断，必须将流行病学特征、临床表现、毒素的检出以及动物实验结果等资料进行综合分析。关键依据是能确定出现症状的人或动物摄入了某种食物和饮料；而从这些食物或饮料中检出了真菌毒素，且有一定的浓度；检出的真菌毒素理化特征具有能引起摄食者产生相符的临床症状的作用。

【防治】

迄今为止，几乎对所有种类的真菌毒素的中毒都没有有效的治疗方法。临床上一旦发现可疑中毒人群，应立即按照食物中毒诊断标准及处理总则进行处理。总的原则是停止食用可疑食品或饮料，尽早催吐、导泻排毒、全身支持疗法、保护重要脏器等。

真菌中毒症重在预防，如何做到防霉、除毒、个人饮食安全至关重要。如粮食贮存于10℃以下，水分保持10%以

下，能有效防霉，环氧乙烷防霉效果亦好。真菌毒素结构简单，相对分子质量小，对热稳定，一般烹调和食品加工（如煮、炒、熏、煎），对食品中真菌毒素往往不能破坏，故一旦发现粮食或食品发毒，应坚决丢弃。化学除毒以氧化法和加碱法较为有效，氧化法中加 Cl_2、ClO_2、SO_2、SO_3、NO_3 或5%次氯酸钠，以5%次氯酸钠处理，黄曲霉素可数秒钟内即被破坏；加碱法有加 NaOH、NH_3、甲基氨等。改变食品的保管条件和方法，改变吃霉变食物的习惯，亦可减少真菌毒素中毒的机会。国家相关监管部门应加强对食品中的真菌毒素检验（如黄曲霉毒素<20μg/L）。

参考文献

1. 秦启贤. 临床真菌学. 上海：上海医科大学出版社，2001.

2. 黄天培，何佩茹，潘洁茹等. 食品常见真菌毒素的危害及其防止措施. 生物安全学报，2011，20(2)：108-112.

3. Bennett JW, Klich M. Mycotoxins. Clin Microbiol Rev, 2003, 16(3): 497.

4. Bryden WL. Mycotoxins in the food chain: human health implications. Asia Pac J Clin Nutr, 2007, 16(1): 95.

5. Gardiner DM, Waring P, Howlett BJ. The epipolythiodioxopiperazine (ETP) class of fungal toxins: distribution, mode of action, functions and biosynthesis. Microbiology, 2005, 151(4): 1021.

第十七节　肺孢子菌肺炎

卢洪洲

肺孢子菌肺炎（pneumocystis pneumonia，PCP）是由耶氏肺孢子菌引起的一种疾病，属于间质性肺炎。

【病原】

PCP 的病原体肺孢子菌是 1909 年由意大利人 Antonio Carinii 发现的，1910 年被定名为卡氏肺孢子虫（*Pneumocystis carinii*）。然而由于该病原体具备真菌与原虫两种特性，对其分类存在很大争议。至 1988 年，根据基因序列及基因表达产物等分析，将其归类为真菌。现已明确卡氏肺孢子菌（*Pneumocystis carinii*）仅感染啮齿动物，耶氏肺孢子菌（*Pneumocystis jirovecii*）是特指感染人类的肺孢子菌，PCP 缩写仍用于肺孢子菌肺炎。

【流行病学】

耶氏肺孢子菌最初的感染通常发生在婴幼儿时期，2~4岁健康儿童中有 2/3 耶氏肺孢子菌抗体阳性。对啮齿动物的研究及免疫缺陷人群中病例聚集的现象都表明肺孢子菌通过空气途径传播。新近感染及原有感染的激活都可能导致该病的发生。在 PCP 预防用药及抗反转录病毒疗法应用前，AIDS 患者中 70%~80%会发生 PCP。在严重免疫抑制的患者中，PCP 病死率为 10%~20%，在 HIV 流行的早期曾造成了大量患者的死亡。90%的 PCP 患者的 $CD4^+$ 细胞计数<200/μl。其他发生 PCP 的高危因素包括 $CD4^+$ 细胞百分比<14%、以前发生过 PCP、口腔真菌感染、细菌性肺炎反复发作、没有原因的体重下降以及 HIV 高病毒载量。在进行 PCP 预防用药及反转录病毒疗法应用后，PCP 的发生率显著下降。发生 PCP 的病例大多数为对自身 HIV 感染并不知晓或感染后未正规进行随访的患者，大部分患者处于严重免疫抑制状况。

【诊断】

（一）临床表现　PCP 典型的三个主要症状为干咳、低热及逐渐加重的呼吸困难。HIV 感染者发生 PCP 时最常见的表现为逐渐进展的呼吸困难亚急性发作、发热、干咳以及胸闷，症状在数天或数周内加重。非 HIV 感染者中发生严重 PCP 非常少见。轻症病例，肺部检查通常是阴性的。随着病情的加重，可出现气促、心动过速以及弥漫性的干啰音。通常同时合并口腔真菌感染。大多数病例会出现发热，而且一些患者发热可能是最突出的表现，而肺外表现非常少见。

PCP 最显著的实验室检查异常为低氧血症，可能为轻度（PO_2>70mmHg 或肺泡动脉血氧分压差<35mmHg）、中度（肺泡动脉血氧分压差<45mmHg）至重度（PO_2<70mmHg 或肺泡动脉血氧分压差>45mmHg）。故怀疑 PCP 的患者入院时必须进行血气分析检查以评价病情。因有少数患者会在一两天内病情急剧进展，这些患者一般表现为极度消耗，一般情况差，因此对于这些患者即使血气分析正常，也需密切进行血氧饱和度的监测。

（二）影像学检查

1. 胸片　胸片典型表现为双肺弥漫性实质和（或）间质浸润，呈点状或毛玻璃样模糊影，一般由肺门向外扩展的蝶形影，有明显的融合趋势，病变主要分布在肺门周围，而肺尖和肺底很少累及。这种改变可能是因为病原体沿支气管离心性扩散所致。X 线改变可归纳为四种类型：①肺间质浸润；②轻度弥漫性肺渗出性病变；③中度融合性肺实变；④重度弥漫性肺实变。但是疾病的早期胸片可能正常。此外，也可有一些非典型的表现如结节影、肺大疱或囊肿、上叶局限病灶以及气胸等。HIV 感染者发生气胸应考虑 PCP 可能。在不伴有其他病原体感染或恶性病变时一般不会有空洞、淋巴结肿大以及胸腔积液，如有这些表现应考虑其他诊断。在确诊为 PCP 的患者中大约 13%~18%同时伴随有其他肺部疾病（如结核、细菌性肺炎或卡波西肉瘤）。

2. 高分辨率 CT　对胸片正常或不典型者，高分辨率 CT 有助于发现病变。其典型改变是肺部毛玻璃样阴影。

3. 核医学检查　PCP 患者的肺组织对放射性核素标记的单克隆抗体摄取增加。常用的标记物有 ^{67}Ga、^{111}In 和 ^{99}Tc。如果扫描阴性，诊断 PCP 的可能性较小。

（三）实验室检查及其他辅助检查

1. 病原学检查

（1）病原体检测：从呼吸道或肺组织标本中检出含有8个子孢子的包囊是确诊依据。各种病原体检测方法的敏感率见表 11-11-3。①痰液检查：痰液检查具有简便、低廉的优势，是可疑 PCP 患者的首选检查手段。盐水雾化诱导排痰可大大提高检出率，敏感率可以达到 75%～95%。②支气管肺泡灌洗术：支气管灌洗液中肺孢子菌的阳性率达 30%～70%。支气管肺泡灌洗大大提高了检出率，将纤支镜伸入到支气管末端，缓慢注射 10～20ml 生理盐水，最终收集 30～40ml 标本，敏感率可达 95%～99%。但对于应用喷他脒气雾剂的患者，敏感率下降。支气管肺泡灌洗技术安全，且患者耐受性好，并发症少。③其他：支气管镜可用于对轻到中度患者以及胸片正常患者的诊断。经纤支镜肺组织活检术是一个创伤性检查，且价格昂贵、耗时，通常不是诊断 PCP 的常规方法，而是用来明确是否合并有 CMV、TB、其他真菌等感染。其诊断价值与病情及取材大小相关，PCP 感染越重，取材越大，则诊断价值就越大。开胸活检能够得到较大的肺组织，确诊率也大大提高。但是，支气管肺泡灌洗术和经纤支镜活检术几乎可以明确所有病原体感染的诊断，因而临床上几乎不采用开胸活检来诊断 PCP。

表 11-11-3 检测 PCP 各种方法的敏感率及评价

技术	敏感率(%)	评价
自然排痰	10～30	很少使用
诱导排痰	10～97	许多医院采用。敏感率>80%，特异率 99%
非纤支镜灌洗	可变	少数医院应用。比纤支镜操作简单
纤支镜		
洗涤	30～70	很少使用
刷洗	30～70	很少使用
灌洗	95～99	根据病情选用
活检	70～90	很少用于诊断 PCP
开胸活检	99	很少使用

（2）病原体染色方法：甲苯胺蓝染色、六胺银染色只能检出包囊，吉姆萨染色、Diff-Quick 染色、免疫荧光技术可以同时检出包囊和子孢子。①六胺银染色（GMS）：是检查包囊的最好方法。包囊多呈塌陷形空壳或乒乓球样外观，直径为 2～5μm，囊内容物不着色，囊壁呈深褐色点状或者括弧状。该方法的缺点是操作复杂且费时。同时做吉姆萨染色，可以提高特异率。②吉姆萨染色：包囊呈圆形或椭圆形外观，直径为 1.5～4μm，囊壁不着色，胞质呈淡蓝色，核为蓝紫色，包内有 4～8 个深红色子孢子，形态多样，胞质为淡蓝色，核为深紫色。该方法操作简便，但敏感率较低。③其他染色：甲苯胺蓝染色和 Diff-Quick 染色只能缩短染色时间，并不能提高敏感率。免疫荧光（immunofluorescence，IF）技术快速方便，现逐渐被采用。其敏感率高，但存在假阳性。

2. PCR 技术　用于扩增肺孢子菌的 PCR 引物有很多，扩增系列主要集中在两个区域：编码线粒体 rRNA（mt LSU rRNA）的片段和编码核 rRNA 基因操纵子区域的内部转录间隔区（ITS）。可用于 PCR 检测的标本有肺组织活检标本、支气管肺泡灌洗液（BAL）、痰液、口腔含漱液等。口咽部标本的 PCR 检测在常规诊断、预防性用药的监测和 PCP 流行病学调查中有重要意义。PCR 检测阳性的患者应该结合临床情况进行判断，如临床特点符合 PCP 可以确定诊断；如无临床表现则属亚临床感染状态或病原携带者。定量 PCR 可区分这些感染状态。实际操作中若患者免疫荧光阴性而临床高度怀疑时方采用 PCR。

3. 肺功能检查(PFTs)　不能确诊 PCP，但肺功能正常者可排除 PCP 的可能。PCP 最显著的实验室检查异常为低氧血症，可能为轻度（PO_2＞70mmHg 或肺泡动脉血氧分压差＜35mmHg）、中度（肺泡动脉血氧分压差＜45mmHg）至重度（PO_2 < 70mmHg 或肺泡动脉血氧分压差＞45mmHg）。故怀疑 PCP 的患者入院时必须进行血气分析检查以评价病情。

4. 其他　虽是非特异性的，但可用于评价 PCP 的严重程度及进展情况。①动脉血气分析：患者可有血氧饱和度降低、呼吸性碱中毒。②血清酶谱：LDH 升高。

【治疗】

（一）对症治疗　卧床休息，给予吸氧、改善通气功能，注意水和电解质平衡。

（二）病原治疗　首选复方磺胺甲噁唑（复方新诺明，TMP-SMZ），片剂含磺胺甲噁唑（SMZ）0.4mg 及甲氧苄啶（TMP）0.08mg，注射剂每 1ml 含 SMZ 0.4mg 及 TMP 0.08mg。轻-中度患者一般口服 3 片，每天 3 次。重症患者静脉用药，每日 20mg/kg TMP 和 100mg/kg SMZ，分 3～4 次用。对于重症患者，如一般情况极重差，可考虑加用卡泊芬净（首日负荷量 70mg，以后每日 50mg），疗程 14 天（强化治疗，较快缓解患者病情）。替代治疗：克林霉素 600～900mg，静滴，每 6～8 小时 1 次，或 450mg 口服，每 6 小时 1 次；联合应用伯氨喹 15～30mg，口服，每日 1 次，疗程 21 天。氨苯砜 100mg，口服，每日 1 次；联合应用甲氧苄啶 200～400mg，口服，每日 2～3 次，疗程 21 天。或喷他脒，3～4mg/kg，每日 1 次，缓慢静滴（60 分钟以上），疗程 21 天。

（三）激素治疗　中重度 PCP 患者（PaO_2＜70mmHg 或肺泡-动脉血氧分压差＞35mmHg），可口服泼尼松 40mg，每日 2 次，5 天后改为 20mg，每日 2 次，又 5 天，再改为 20mg，每日 1 次至抗 PCP 结束；如静脉用甲泼尼龙，用

量为上述泼尼松的75%。激素应在早期应用，可部分免除使用呼吸机、降低病死率。

（四）呼吸机辅助呼吸　如患者进行性呼吸困难明显，无法维持正常血氧饱和度，应给予无创呼吸机辅助呼吸。如无创呼吸机仍无法维持正常血氧饱和度，可给予气管插管或切开，由呼吸机辅助通气。一般选择SIMV模式。注意机械通气的气道护理，并检测患者的血气等指标，及时调整呼吸机参数。

PCP的疗程一般为21天，在疗程中应及时复查胸片或胸部CT，如病灶明显吸收，疗程足后可改为预防用药，如病灶仍无明显好转，应继续治疗，同时应排除其他合并的机会性感染。病情重，需机械通气的患者预后差。

（五）抗HIV治疗　一般出现PCP的患者CD4细胞计数均<100/μl，故应选择适当的时机开始抗病毒治疗。由于抗病毒治疗药物与治疗PCP的药物之间可能存在共有的药物毒性（如齐多夫定与TMP-SMZ均可导致白细胞下降）。根据我们的经验，对于那些一般情况尚可，经抗PCP治疗后病情改善明显的患者可尽早开始抗病毒治疗，但对于那些病情危重，极度消耗，一般情况差的患者应暂缓。

（六）药物不良反应及处理　TMP-SMZ在AIDS患者中不良反应的发生率为20%～85%。常见为皮疹（30%～55%）（包括Stevens-Johnson综合征）、发热（30%～40%）、粒细胞减少（30%～40%）、血小板减少（15%）、氮质血症（1%～5%）、肝损害（20%）以及高钾血症。在停用TMP-SMZ前应采取积极措施控制药物不良反应。主要处理如下：①过敏性皮疹可给予抗过敏治疗：氯雷他定、维生素C及葡萄糖酸钙等；②发热时可给予物理降温或退热剂；③粒细胞减少不严重时可给予升白细胞药物；如极度下降，需立即换药。注意病情危重、极度消耗者对该药耐受性差，容易出现三系下降，可能难以纠正，故对于此类患者应考虑减量，并注意监测血常规，及时给予对症或换药处理。

（七）治疗失败时的处理　临床治疗失败是指在4～8天的抗PCP治疗后患者的临床症状及血气分析指标显示患者呼吸功能恶化。此时需作以下考虑：①患者是否同时合并其他呼吸道疾病，如结核、细菌、真菌感染等，此时可进行支气管纤维镜检查，以进一步明确肺部病变情况，必要时需加用其他治疗；②首选药物出现治疗相关性毒性时应换用替代治疗药物；③如未加用激素治疗，在开始治疗的3～5天患者可能出现病情加重，但在加用激素后可逆转，这种情况可能是由于治疗导致的肺内病原体溶解造成的炎症反应；④中至重度患者中首选药物有10%治疗无效，此时可换用替代药物。根据临床经验，此类患者的预后极差。

（八）孕妇及新生儿用药　妊娠期妇女的诊断及治疗与未妊娠妇女相同。妊娠期妇女首选的治疗药物为TMP-SMZ，当患者不能耐受或疗效不佳时可给予替代治疗。在妊娠的头3个月应用TMP可能导致胎儿神经管畸形、心血管、泌尿道等多器官异常，故早期妊娠应避免应用。在临产前应用磺胺或氨苯砜理论上可能导致新生儿黄疸，故应注意。动物实验证实喷他脒具胚胎毒性，但并不会导致胎儿畸形。辅助应用激素的原则与未妊娠的妇女相同，如在妊娠6～9个月应用时则需密切监测孕妇的空腹及餐后血糖，因为孕妇可能出现糖耐量的异常。患肺炎的孕妇易出现早产，妊娠20周后患肺炎的患者应监测子宫收缩情况。

妊娠妇女的预防用药与其他成年人相同。首选预防药物为TMP-SMZ，理论上早期妊娠应用可能导致胎儿畸形，因此在此期间不可用作预防药物；而选用喷他脒喷剂相对安全，因避免全身用药，一般不会对胚胎产生影响。

【预防】

（一）预防用药指征　$CD4^+$ T淋巴细胞计数<200/μl的成人和青少年，包括孕妇及接受HAART治疗者或以前有口腔真菌感染者。

（二）药物选择　首选TMP-SMZ，体重≥60kg者，2片/日，体重<60kg者，1片/日。若患者对该药不能耐受，替代药品有克林霉素（0.45g，每日1次）或氨苯砜。患PCP患者经ART治疗使$CD4^+$ T淋巴细胞增加到>200/μl并持续≥3个月时，可停止预防用药。如果$CD4^+$ T淋巴细胞计数又降低到<200/μl时，应重新开始预防用药。

参考文献

1. 卢洪洲. 艾滋病及其相关疾病临床路径. 上海：上海科学技术出版社，2011.

2. Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S, et al. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. Clin Infect Dis, 2012, 54(3): 424-433.

3. Mühlethaler K, Bögli-Stuber K, Wasmer S, et al. Quantitative PCR to diagnose Pneumocystis pneumonia in immunocompromised non-HIV patients. Eur Respir J, 2012, 39(4): 971-978.

4. Huang L, Cattamanchi A, Davis JL, et al. International HIV-associated Opportunistic Pneumonias (IHOP) Study: Lung HIV Study. Proc Am Thorac Soc, 2011, 8(3): 294-300.

第十二章 螺旋体病

第一节 梅 毒

周平玉 徐金华

梅毒(syphilis)是由梅毒苍白螺旋体(*Treponema pallidum*)通过人类性行为传播的一种慢性、系统性性传播疾病,梅毒螺旋体也可通过胎盘感染胎儿,可分为后天获得性梅毒和先天梅毒(胎传梅毒)。若不进行有效治疗,将发生心血管梅毒、神经梅毒、流产、死产、胎儿宫内发育不全、胎传梅毒等严重后果。

【病原】

梅毒螺旋体苍白亚种(*Treponema pallidum subspecies pallidum*)是引起梅毒的病原,1905年法国科学家Schaudinn与Hoffmanu发现并报道。梅毒螺旋体是一种小而纤细的螺旋状微生物,长5～15μm,直径约0.2μm,活体平均有8～14个规则的螺旋。因其透明而不易被染色,在普通显微镜下不易发现,只有在暗视野显微镜、免疫荧光或Fontana镀银染色等特殊染色下才能观察到。梅毒螺旋体的基本结构为原生质的圆柱体,为内膜(质膜)、外膜和由肽聚糖构成的薄细胞壁所包绕。两端各有3条周质鞭毛,盘绕原生质柱,而向另一端延伸。周质鞭毛使螺旋体保持运动。其运动缓慢而有规律,有三种运动方式:围绕其长轴旋转运动,或通过伸缩其螺旋间距离移动,或弯曲扭动如蛇行。人是梅毒螺旋体唯一的自然宿主。梅毒螺旋体可在家兔睾丸中生长繁殖,但不能在体外长时间培养。由于梅毒螺旋体缺乏三羧酸循环酶及电子传输链、缺乏氧化酶和过氧化氢酶、缺乏调节热休克反应的σ32因子、依靠糖酵解作为其唯一合成ATP的途径等原因,梅毒螺旋体生长缓慢,在活体内的传代时间为30～33小时,在体外的传代时间可长达30～50小时,繁殖方式主要为横断分裂。

梅毒螺旋体对外界因素均极为敏感,离开人体很快死亡,其生存最适温度为37℃。煮沸、干燥、肥皂水以及一般的消毒剂等很容易将其杀死。不耐热,加热至42℃ 2个小时可将它杀死,100℃时立即死亡;但耐低温,在0℃时可存活48小时,置于-78℃数年仍具有传染性。

1998年完成的梅毒螺旋体全基因组测序显示,梅毒螺旋体的基因组小,约1.14Mb,共有1041个开放性读码框(ORF),推测能编码1041蛋白,G+C占52.8%,占整个基因组92.9%。其外膜有跨膜蛋白、脂蛋白等,但其含量只有其他革兰阴性菌如大肠杆菌的百分之一。

【流行病学】

早在15世纪人们已认识了梅毒,大多数人认为梅毒是由哥伦布和他的船员带到欧洲的,但其真正的起源尚不明确。20世纪初,梅毒袭击了整个欧美,约有10%的人群被感染梅毒。三四十年代,中国梅毒猖獗,有些地区约有5%～10%的人群感染梅毒。40年代,青霉素的发现对梅毒的治疗及其预后产生了划时代的影响,此后,在世界卫生组织(WHO)的倡导下梅毒的发病率大幅下降。在所有国家倡导消灭梅毒的过程中,我国为世界消灭梅毒、降低梅毒发病率的贡献是最大的。这一举世瞩目的公共卫生史上的壮举为新中国的医疗卫生史写上了浓墨重彩的一笔。1964年我国是唯一一个在世界上宣布基本消灭梅毒的国家。然而80年代梅毒在我国重新出现,90年代再次流行,且发病数逐年增长,1991年全国报告梅毒1892例,年发病率为0.16/10万;2011年梅毒的报道数为429 677例,年发病率为32.04/10万。80年代末至90年代初由于艾滋病的出现梅毒一度在欧美国家显著下降,但近年来在男男性行为人群中有暴发。人群对梅毒螺旋体普遍易感,主要通过性接触和母婴传播,性活跃人群和性乱人群是主要的靶人群。

【发病机制】

动物实验证实,梅毒螺旋体接种后数分钟可入血,数小时进入深部组织,并且具有广泛的侵袭性,其确切的致病机制至今不明,目前对其致病机制的阐述都是基于梅毒的临床表现和动物实验的证据。

梅毒螺旋体通过肉眼可见或不可见的皮肤黏膜损害进入人体,首先附着于人体细胞。研究显示,梅毒螺旋体基因Tp0155、Tp0483和Tp0751所表达的重组蛋白分别能结合基质纤维结合蛋白、可溶性和基质纤维结合蛋白以及层粘连蛋白,在受纳甲基趋化蛋白(MCPs)等的作用下,利用梅

毒螺旋体周质鞭毛的高度活动性通过旋转等运动穿越细胞外基质附着于上皮细胞、内皮细胞和成纤维样细胞的表面以及血清中的某些成分和细胞外基质；梅毒螺旋体还能诱导真皮细胞产生基质金属蛋白酶-1(MMP-1)，后者可破坏胶原，促使梅毒螺旋体对组织的侵犯，造成局部组织细小血管的血管内膜炎。肿胀的小动脉及其增殖的血管内皮细胞阻断或减少了感染局部的血供，可能是形成一期梅毒下疳和溃疡的原因。与此同时，机体的固有免疫和适应性免疫被激活，在早期梅毒皮损中存在有活化的 $CD4^-$ 淋巴细胞、$CD8^-$ 细胞毒淋巴细胞(CTL)和 Th1 型细胞因子；研究证实在梅毒螺旋体感染局部有大量 T 细胞和巨噬细胞浸润；浸润局部的 IFN-γ，IL-12 表达增高；动物实验显示，梅毒螺旋体感染机体后 3 天在感染局部可检测到 T 细胞，6～10 天可检测到巨噬细胞，感染后 10～13 天达高峰，特异性的体液免疫也在梅毒螺旋体感染不久即建立，感染 6 天时可在外周血中监测到梅毒螺旋体特异性 IgM 和 IgG 抗体。与此同时，梅毒螺旋体在局部的聚集也达高峰，在随后的 5 天内梅毒螺旋体在调理素的作用下可被巨噬细胞吞噬，部分梅毒螺旋体被清除，下疳消退。但野生型梅毒螺旋体能诱导毛细血管内皮细胞表达黏附分子 ICAM-1、VCAM-1 和内皮选择素-E、黏附分子吸引多核白细胞到感染局部，进而吞噬并杀灭病原体，被降解的梅毒螺旋体所释放的脂蛋白与 Toll 样受体-2(TLR-2)结合，并激活局部朗格汉斯细胞，活化的朗格汉斯细胞能吞噬梅毒螺旋体，将其提呈至淋巴结等 T 细胞富含区，并产生白介素-6(IL-6)，IL-12，IL-1β 和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等炎症因子。朗格汉斯细胞的延迟成熟导致炎症应答缓慢，使部分梅毒螺旋体逃逸机体的免疫清除，越过局部淋巴结，通过血流迅速入血和深部组织，导致早期感染的播散，并使梅毒螺旋体有机会在宿主产生有效的炎症应答前侵犯各器官组织，引起宿主的慢性化感染。

11

梅毒螺旋体的免疫逃逸还可能与下列因素有关：①梅毒螺旋体可感染中枢神经系统、眼、胎盘等"免疫豁免"区，天然免疫监视作用在这些组织相对较弱。②梅毒螺旋体在人体处于潜伏期时代谢极为低下，传代也非常缓慢，极少量的梅毒螺旋体不足以激发机体的免疫应答。③机体的重要防御机制之一是通过转铁蛋白和乳铁蛋白俘获游离铁从而阻碍细菌生长，而梅毒螺旋体可干扰转铁蛋白和乳铁蛋白的功能，组织这些蛋白获取游离铁；并可利用其他金属而非游离铁来维持其生存。此外，由于梅毒螺旋体缺乏电子传输链，因此其生存所需的铁远少于其他细菌。④梅毒螺旋体外膜蛋白含量少，只有大肠杆菌的 1%，因此其表面的抗原表位极少，也是其逃逸免疫监视的重要因素。⑤梅毒螺旋体外的重复蛋白 K(Tprk)与该螺旋体的保护有关，编码该蛋白的基因在某些情况下发生细微变化可导致梅毒螺旋体的免疫逃逸。

【病理】

梅毒的基本病理损害为细小血管的血管内膜炎。各期皮肤梅毒的基本病变主要为血管外周的淋巴细胞和浆细胞浸润，静脉和动脉周围炎，血管壁增厚、增生以至阻塞性动静脉内膜炎。

在下疳期，银染可见螺旋体附着于淋巴管、毛细血管、静脉壁及糜烂边缘。早期有中性粒细胞浸润，稍晚代之以淋巴细胞和浆细胞，继而血栓形成或阻塞性淋巴管炎，晚期则有轻微纤维性变。

二期斑疹时，毛细血管及浅表血管显著扩张，内皮细胞增生及轻度水肿，外周有稠密的淋巴细胞和浆细胞浸润。较晚或丘疹期细胞浸润更为稠密，范围更大。

三期梅毒血管变化更显著，动、静脉内膜炎及巨细胞浸润更为突出。在溃疡损害的边缘有明显的表皮增生，其基底及周围可有继发性中性粒细胞浸润，恢复期有显著纤维性变。在梅毒瘤中，皮下组织常有坏死，显示结核样结构，中心有干酪样坏死，绕以上皮样细胞，外围有巨细胞、浆细胞和淋巴细胞。

胶原和弹力纤维遭受不同程度的破坏，坏死处的网状纤维也遭受相当破坏，在表皮下环绕血管及皮肤附件均为增厚的网状纤维膜。

【临床表现及其分期】

梅毒分先天(胎传)和获得性两种，前者是螺旋体从母体通过胎盘累及胎儿，后者主要经性接触传播。获得性梅毒又分为早期和晚期梅毒。早期梅毒是指病程在感染梅毒螺旋体 2 年内，包括一期、二期和早期潜伏梅毒，一、二期梅毒可重叠出现。晚期梅毒的病程在 2 年以上，包括晚期良性梅毒、心血管、晚期潜伏梅毒等。神经梅毒在梅毒早晚期均可发生。先天梅毒又分为早期(出生后 2 年内发病)和晚期(出生 2 年后发病)先天梅毒。所有潜伏梅毒是指未经治疗，无临床症状，梅毒血清学试验阳性，脑脊液检查正常的患者。

(一) 获得性梅毒

1. 一期梅毒(皮肤)临床表现　硬下疳：为感染后 3 周左右局部出现无痛性皮损，潜伏期一般为 2～4 周。常为单发，也可多发。初为粟粒大小结节，后可发展成直径约 1～2cm 的圆形或椭圆形浅在性溃疡。典型的硬下疳界限清楚、边缘纽扣状隆起，疮面清洁；触诊浸润明显，呈软骨样的硬度；无明显疼痛或轻触痛，多见于外生殖器部位。常伴腹股沟或患部近卫淋巴结肿大，可为单侧或双侧，相互孤立而不粘连，无痛，质中，其表面皮肤无红、肿、热。

2. 二期梅毒(皮肤)临床表现　获得性二期梅毒发生于感染后 3 个月左右，可有发热、乏力等非特异性全身症状，主要表现为全身皮肤、黏膜梅毒疹。二期梅毒皮损可模拟任何皮肤病损害，以掌跖部铜红色、脱屑性皮疹或外阴、肛周湿丘疹或扁平湿疣为其特征性损害。以玫瑰糠疹样或银屑病样损害为常见皮损。患者一般无自觉症状，可有瘙痒。口腔黏膜斑、虫蚀样脱发易被忽视，脓疱型梅毒疹又称恶性梅毒，少见并易被误诊。

若一、二期梅毒损害同时发生于同一患者，归入二期梅毒范畴。

二期复发梅毒皮损数目较少，皮损形态奇特，常呈环状或弓形或弧形。

当梅毒患者同时合并有 HIV 感染时，一、二期梅毒损害将加重并变得不典型。

一、二期梅毒可出现全身无痛性浅表淋巴结肿大，侵犯骨关节时出现夜间疼痛加剧的梅毒性骨(炎)关节炎，侵犯眼、神经及其他内脏系统时出现相应系统损害症状。一、二期梅毒若不治疗，皮损可以自行消退，进入潜伏梅毒状态。

3. 三期梅毒(皮肤)临床表现　三期梅毒又称晚期梅毒，一般发生于感染螺旋体 2 年以后，病变可波及全身组织和器官。三期梅毒可表现为皮肤黏膜和其他脏器不可逆性损害。

皮肤黏膜损害：包括结节性梅毒疹和梅毒树胶肿。结节性梅毒疹是位于大关节附近的皮内或皮下的成群结节或片块，如黄豆至葡萄大小或更大，数个至数十个不等，以面部和四肢多见；分布不对称，排列成环形或多环形，触之坚实，呈红铜、暗红或棕红色。在发展过程中损害可形成溃疡，愈合形成萎缩性瘢痕和暂时性色素沉着，临床罕见。

梅毒树胶肿初起时为皮下结节，逐渐向上扩大，与皮肤及周围组织粘连，坚硬；其后中心逐渐软化、破溃，形成有凿缘的溃疡，无自觉症状，损害常为单个，愈后形成萎缩性瘢痕，目前临床少见。

三期梅毒可有骨、眼、心血管、神经系统、呼吸道、消化道、泌尿生殖系统、内分泌腺及骨骼肌等各脏器受损并出现相应临床表现，其中以眼、神经系统、心血管受损的危害最大、后果最严重，临床也较常见。

(1) 眼梅毒：梅毒性眼病可以发生在梅毒的任何时期，分胎传性和后天获得性。先天性眼梅毒少见，相对以间质性角膜炎常见。后天获得性眼梅毒因不具特征性易被临床漏诊、误诊。获得性眼梅毒在二期梅毒中的发生率为 4.6%，在三期梅毒中为 2.5%～5%，HIV 感染者中为 9%。梅毒螺旋体侵犯眼时可以模拟任何眼疾，视力损害可以出现在梅毒的任何阶段，可以表现在眼球的任何层次受损，包括前葡萄膜炎(出现眼痛、畏光、流泪、视力下降、睫状充血或混合充血、房水混浊、角膜后有沉着物、虹膜肿胀，纹理不清，瞳孔后粘连等)、中葡萄膜炎、后葡萄膜炎(视力严重减退、眼前闪光和黑影飞舞，有玻璃体混浊，脉络膜血管扩张、渗透性增加，组织浸润水肿)、全层葡萄膜炎、脉络膜视网膜血管周围炎和视神经炎(视力进行性减退、视神经萎缩)等，以葡萄膜炎多见，视神经炎少见。

(2) 神经梅毒：各期梅毒均可发生神经系统损害，分为 5 种主要类型，即无症状神经梅毒、脑脊膜梅毒、脑膜血管梅毒、脑实质梅毒(麻痹性痴呆和脊髓痨)和树胶样肿性神经梅毒。早期指梅毒螺旋体仅累及脑脊膜及其血管，包括脑脊膜梅毒、脑膜血管梅毒；晚期则指脑和脊髓实质的累及，包括麻痹性痴呆和脊髓痨等。但早晚期神经梅毒的划分在时间上并无明确的定义，对有症状的神经梅毒而言，脑脊膜梅毒、脑膜血管梅毒、脑实质梅毒为一个病谱，常有部分重叠。

1) 脑脊膜梅毒：常在感染后 2 个月～2 年发病。

A. 梅毒性脑膜炎：无菌性脑膜炎是早期梅毒的常见表现之一，一般发生在感染后 6 个月内或在二期梅毒疹存在时。可出现发热、头痛、恶心、呕吐、颈项强直、精神异常等，可伴有发热，但少见。凯尔尼格征(Kernig's sign)阳性和视乳头水肿等。部分患者可出现脑神经麻痹，受累频度依次为Ⅱ、Ⅵ、Ⅷ、Ⅶ对脑神经。

B. 梅毒性硬脊膜炎：少见，表现为臂和手放射痛、感觉异常、腱反射消失和肌肉萎缩、受累部位以下节段感觉缺失、强直性轻瘫和颈项强直。

2) 脑膜血管梅毒：常在感染后 4～7 年发病，其病理基础是中、小动脉的梅毒性动脉内膜炎或动脉周围炎，血管内膜纤维细胞增生，外膜纤维化，淋巴细胞、浆细胞浸润，造成管腔狭窄、动脉梗死等，出现闭塞性脑血管综合征。常伴有脑膜炎前驱症状，前驱症状还可有人格改变、情绪不稳定、眩晕和失眠、癫痫发作、意识改变等。青壮年卒中高度怀疑本病。

A. 脑膜血管梅毒：表现为偏瘫、截瘫、失语、癫痫发作、阿-罗瞳孔(Argyll-Robertson pupil)(瞳孔小而固定，散瞳药不能散大瞳孔，对光反射消失，调节反射存在)等。

B. 脊髓脑膜血管梅毒：少见，基本过程是慢性脊髓脑膜炎，引起脊髓实质退行性变。严重时可出现横断性脊髓炎表现。

3) 脑实质梅毒：常在感染后 4～7 年发病，脑实质梅毒包括麻痹性痴呆和脊髓痨，男性多见。

A. 麻痹性痴呆：为大脑皮层弥漫性的实质性损害而导致进行性精神衰退和神经病变。精神症状包括注意力不集中，烦躁，情绪变化无常，兴奋，躁狂或抑郁，妄想。智力减退，判断力与记忆力认知功能的进行性下降、人格改变；随着病情的发展，出现精神病样症状和痴呆。

B. 脊髓痨：为脊神经后根及脊髓后索发生变性及萎缩所致。可发生闪电样痛(多见于下肢)，感觉异常(束带感、蚁走感、感觉过敏)，触、痛觉及温度觉障碍，深感觉减退及消失，位置觉和振动觉障碍导致宽基步态和 Romberg 征阳性，腱反射减弱及消失，共济失调，阿-罗瞳孔，排尿困难，尿潴留及性欲减退，内脏(胃、喉、膀胱或直肠)危象，夏科(Charcot)关节(无痛，非炎症，关节肿胀、变形，累及髋、膝和踝关节，反复损伤致骨生长过度)和肢端神经病性穿通性溃疡。典型三联症包括闪电样疼痛、感觉障碍和尿潴留，最常见和最早出现的三联症为瞳孔异常、下肢反射消失和 Romberg 征阳性。

神经病变症状包括阿-罗瞳孔、震颤、言语与书写障碍、发音不清、共济失调、腱反射障碍、肌无力、癫痫发作、四肢瘫痪及大小便失禁等。

4) 树胶样肿性神经梅毒：罕见，包括脑树胶样肿和脊

髓树胶样肿。脑树胶样肿的表现类似脑肿瘤、脑脓肿或脑结核病变，而脊髓树胶样肿实际上就是脊膜肉芽，出现相应部位的占位压迫症状。

5）视神经萎缩：少见，表现为进行性视力丧失。

（3）心血管梅毒：我国梅毒再度流行以来心血管梅毒罕见报道，可表现为单纯性主动脉炎（以升主动脉受累多见，一般无症状，体征缺乏特异性）、主动脉瓣闭锁不全（轻者无症状，重者因冠状动脉血流减少而引起心绞痛，持久的主动脉瓣反流引起左心室负荷加重，逐渐出现左心衰竭）、主动脉瘤（不同部位的动脉瘤压迫相应的周围脏器和组织产生相应的症状和体征，主动脉瘤破裂出血可导致死亡）、主动脉、冠状动脉口狭窄（可有心绞痛、持续心力衰竭）和心肌树胶样肿（一般无症状）等。

（二）先天（胎传）梅毒　多发生于妊娠4个月之后。螺旋体经胎盘进入胎儿血流，引起胎儿的全身性感染。

早期先天梅毒临床表现：一般在2岁以内发病，类似于获得性二期梅毒，发育不良，皮损常为红斑、丘疹、扁平湿疣、水疱-大疱；梅毒性鼻炎及喉炎；骨髓炎、骨软骨炎及骨膜炎；可有全身淋巴结肿大、肝脾大、贫血等。

晚期先天梅毒临床表现：一般在2岁以后发病，类似于获得性三期梅毒。出现炎症性损害（间质性角膜炎、神经性耳聋、鼻或腭树胶肿、克勒顿关节、胫骨骨膜炎等）或标记性损害（前额圆凸、马鞍鼻、佩刀胫、胸锁关节骨质肥厚、哈钦森齿、腔口周围皮肤放射状皲裂等）。

【实验室检查】

（一）梅毒螺旋体暗视野检查　暗视野显微镜下典型的梅毒螺旋体呈白色发光，螺旋较密而均匀。运动规律，运动性较强，运动方式包括：①旋转式；②蛇行式；③伸缩螺旋间距离而移动。

（二）梅毒血清学检查　人体感染梅毒螺旋体后4～10周，血清中可产生一定数量的抗类脂质抗原的非特异性反应素（主要是IgM、IgG）和抗梅毒螺旋体抗原的特异性抗体（主要是IgM、IgG）。血清学检查是辅助诊断梅毒的重要手段。

1. 非梅毒螺旋体抗原血清试验　非梅毒螺旋体抗原试验是使用心磷脂、卵磷脂及胆固醇作为抗原的絮状凝集试验。反应素与心磷脂形成抗原抗体反应，卵磷脂可加强心磷脂的抗原性，胆固醇可增强抗原的敏感性。当抗原与抗体（反应素）混合发生反应时，后者即黏附胶体微粒的周围，形成疏水性薄膜。由于摇动、碰撞，使颗粒与颗粒互相黏附而形成肉眼可见的颗粒凝集和沉淀，即为阳性反应，阳性者将血清稀释作定量试验。性病研究实验室（venereal disease research laboratory，VDRL）试验、不加热的血清反应素（unheated serum reagin，USR）试验、快速血浆反应素环状卡片（rapid plasma reagin，RPR）试验和甲苯胺红不加热血清试验（tolulized red unheated serum test，TRUST）等均为此类试验，用于观察疗效，判定复发及再感染。

前带现象（prozone phenomenon），是在二期梅毒非梅毒螺旋体抗原血清试验中的一种抗原-抗体反应的现象，由于血清中抗心拟脂抗体量过多，可使所形成的免疫复合物反而减少，而不出现凝集，呈现假阴性结果。

2. 梅毒螺旋体抗原血清试验　采用梅毒螺旋体作抗原，检测血清中抗梅毒螺旋体特异性IgG或IgM抗体，其敏感性和特异性均较高。荧光螺旋体抗体吸收试验（fluorescent treponemal antibody absorption，FTA-ABS），梅毒螺旋体颗粒凝集试验（treponema pallidum particle agglutination，TPPA），梅毒螺旋体血凝试验（treponema pallidum hemaglutination assay，TPHA）等均为此类试验，用于确诊梅毒。经过正规的驱梅治疗，这类血清反应仍保持阳性，不能用于疗效及随访结果评估。

【诊断】

主要依据病史、临床表现、实验室检查来诊断。询问病史极为重要，包括不洁性接触史、性伴侣情况、既往性病史、现病史、婚姻史、分娩史等，如为胎传梅毒，还应询问双亲的性病史及家庭其他成员受染情况。临床检查应系统、全面，必要时需请有关专科协助检查。诊断梅毒时明确分期十分重要，因为不同期的梅毒治疗方案不同。

（一）诊断分类

1. 一期梅毒　临床表现有下疳，实验室检查暗视野显微镜检查梅毒螺旋体阳性或非梅毒螺旋体抗原血清学试验阳性和梅毒螺旋体抗原血清学试验阳性。

2. 二期梅毒　感染不足2年，临床上有全身散发皮损、实验室检查非梅毒螺旋体抗原血清学试验阳性和梅毒螺旋体抗原血清学试验阳性；部分患者可有暗视野显微镜检查阳性。

3. 三期梅毒（晚期梅毒）　感染长于2年，有三期梅毒临床表现，实验室检查非梅毒螺旋体抗原血清学试验阳性和梅毒螺旋体抗原血清学试验阳性；部分患者可有组织病理学异常或镜检可见皮损中螺旋体银染阳性。

4. 隐性梅毒（潜伏梅毒）　无梅毒临床表现，实验室检查非梅毒螺旋体抗原血清学试验和梅毒螺旋体抗原血清学试验均阳性，在过去2年内有明确的高危性行为史，而2年前无高危性行为史，或在过去2年内，有符合一期或二期梅毒的临床表现，称为早期隐性梅毒；在过去2年内无高危性行为史，而2年前有高危性行为史，或在过去的2年前，有符合一期或二期梅毒的临床表现，为晚期隐性梅毒。

（二）神经梅毒　分为有症状神经梅毒和无症状神经梅毒。

1. 有症状神经梅毒

确诊病例：有精神、神经系统临床表现，同时符合非梅毒螺旋体抗原血清学试验及梅毒螺旋体抗原血清学试验阳性；脑脊液梅毒螺旋体抗原血清学试验阳性（如FTA-ABS、有TPPA等）和VDRL阳性。

疑似病例：有精神、神经系统临床表现，同时符合非梅毒螺旋体抗原血清学试验阳性及梅毒螺旋体抗原血清学试验阳性；脑脊液梅毒螺旋体抗原血清学试验阳性（如FTA-ABS、有TPPA等）和脑脊液VDRL阴性，但白细胞计数≥10×10^6/L，或蛋白量＞500mg/L，且无其他引起这些异常的原因。

2. 无症状神经梅毒　确诊病例和疑似病例符合上述条件，但无精神、神经系统临床表现。

（三）眼梅毒　同时符合非梅毒螺旋体抗原血清学试验及梅毒螺旋体抗原血清学试验阳性，并有眼葡萄膜炎、视神经炎且无其他原因引起这些眼疾。

（四）心血管梅毒　同时符合非梅毒螺旋体抗原血清学试验及梅毒螺旋体抗原血清学试验阳性，并有单纯性主动脉炎或主动脉瓣闭锁不全或主动脉瘤或主动脉、冠状动脉口狭窄或心肌树胶样肿，且无其他原因引起心血管的这些异常。

（五）先天梅毒

确诊病例：①生母为梅毒患者，胎儿出生时有明确的梅毒临床表现；可有暗视野显微镜检查阳性或非梅毒螺旋体抗原血清学试验或梅毒螺旋体抗原血清学试验阳性；②生母为梅毒患者，胎儿出生时无梅毒临床表现，但分泌物中暗视野显微镜检查阳性；③生母为梅毒患者，胎儿出生时无梅毒临床表现，非梅毒螺旋体抗原血清学试验抗体滴度高于母亲4倍或以上伴梅毒螺旋体抗原血清学试验阳性；④生母为梅毒患者，胎儿出生时无梅毒临床表现，在以后的随访中非梅毒螺旋体抗原血清学试验抗体由阴转阳或滴度升高，伴梅毒螺旋体抗原血症。

疑似病例：孕前和（或）孕期未经正规驱梅治疗的梅毒孕母所生产的所有新生儿。

【鉴别诊断】

（一）一期梅毒

1. 硬下疳　典型的硬下疳非常具有特征性，无须与其他皮损鉴别；硬下疳初期或合并其他病原体感染、病程迁延、免疫力极度低下等各种原因导致的不典型硬下疳需与软下疳、生殖器疱疹、性病性淋巴肉芽肿、糜烂性龟头炎、白塞（Behcet）综合征、固定型药疹等发生在外阴部的红斑、糜烂和溃疡相鉴别。

2. 梅毒性腹股沟淋巴结肿大　需与软下疳、性病性淋巴肉芽肿引起的腹股沟淋巴结肿大，以及转移癌肿相鉴别。

（二）二期梅毒　二期梅毒疹可模拟任何皮肤损害，临床上常需与下列皮损相鉴别。

1. 梅毒性斑疹　需与玫瑰糠疹、银屑病、扁平苔藓、手足癣、白癜风、花斑癣、药疹、多形红斑、远心性环状红斑等相鉴别。

2. 梅毒性丘疹和扁平湿疣　需与银屑病、体癣、扁平苔藓、毛发红糠疹、尖锐湿疣等相鉴别。

3. 梅毒性脓疱疹　需与各种毛囊炎、脓疱病、脓疱疮、臁疮、雅司等相鉴别。

4. 黏膜梅毒疹　需与传染性单核细胞增多症、地图舌、鹅口疮、扁平苔藓、麻疹、化脓性扁桃体炎等相鉴别。

5. 梅毒性脱发　需与斑秃相鉴别。

（三）三期梅毒

1. 结节性梅毒疹　需与寻常狼疮、结节病、瘤型麻风等相鉴别。

2. 树胶肿　需与寻常狼疮、瘤型麻风、硬红斑、结节性红斑、慢性皮肤溃疡、脂膜炎、癌肿等相鉴别。

3. 神经梅毒　神经梅毒的临床表现没有特异性，因此要与各种神经系统疾病和精神疾病相鉴别。梅毒性脑膜炎需与各种病原体感染导致的脑膜炎相鉴别，前者症状较轻微。脑膜血管梅毒需与各种原因引起的脑卒中相鉴别。脑实质梅毒需与癫痫发作、脑肿瘤、脑动脉硬化相鉴别，其导致的麻痹性痴呆需与阿尔茨海默病（老年性痴呆）、慢性酒精中毒、精神分裂症、忧郁症等相鉴别。脊髓痨需与埃迪（Adie）综合征、糖尿病性假脊髓痨、疱疹病毒感染等各种原因导致的下肢神经痛等相鉴别。

4. 眼梅毒　眼梅毒可以表现为眼球的任何层次受损，包括角膜、前葡萄膜、中葡萄膜、后葡萄膜、全层葡萄膜、脉络膜视网膜、血管周围炎和视神经炎等，因此眼梅毒应与各种类型的眼疾相鉴别。

5. 心血管梅毒　梅毒性主动脉瘤需与主动脉硬化症相鉴别。梅毒性冠状动脉病需与冠状动脉粥样硬化相鉴别。梅毒性主动脉瓣闭锁不全需与感染性心内膜炎、先天性瓣膜畸形等引起的主动脉瓣闭锁不全相鉴别。

【治疗】

早期梅毒的治疗方案见表11-12-1。

表11-12-1　早期梅毒治疗方案

推荐方案
普鲁卡因青霉素G 80万U/d，肌内注射，连续15日；或
苄星青霉素240万U，分为两侧臀部肌内注射，每周1次，共1次，有专家认为因我国的早期梅毒定义为感染病原体后2年，有些国家定义为1年，因此建议可增加一次治疗；即：
苄星青霉素240万U，分为两侧臀部肌内注射，每周1次，共2次
替代方案
头孢曲松250～500mg，每日1次，肌内注射，连续10日
对青霉素过敏者用以下药物
多西环素100mg，每日2次，连服15日；或
盐酸四环素500mg，每日4次，连服15日（肝、肾功能不全者禁用）；或
既往用过头孢类抗菌素而无过敏者在严密观察下可选择：头孢曲松250～500mg，每日1次，肌内注射，连续10日

晚期梅毒（三期皮肤、黏膜、骨骼梅毒，晚期潜伏梅毒或不能确定病期的潜伏梅毒）及二期复发梅毒的治疗方案见表 11-12-2。

表 11-12-2 晚期及二期复发梅毒治疗方案

推荐方案
普鲁卡因青霉素 G，80 万 U/d，肌内注射，连续 20 日为 1 疗程，也可考虑给第二疗程，疗程间停药 2 周；或苄星青霉素 240 万 U，分为两侧臀部肌内注射，每周 1 次，共 3 次
对青霉素过敏者用以下药物
多西环素 100mg，每日 2 次，连服 30 日；或 盐酸四环素 500mg，每日 4 次，连服 30 日（肝、肾功能不全者禁用）

心血管梅毒治疗方案见表 11-12-3。

表 11-12-3 心血管梅毒治疗方案

推荐方案
如有心力衰竭，首先治疗心力衰竭，待心功能可代偿时，可注射青霉素，但从小剂量开始以避免发生吉海反应，造成病情加剧或死亡。水剂青霉素 G，第 1 日 10 万 U，1 次肌内注射；第 2 日 10 万 U，日 2 次肌内注射；第 3 日 20 万 U，日 2 次肌内注射；自第 4 日起按下列方案治疗：普鲁卡因青霉素 G，80 万 U/d，肌内注射，连续 15 日为一疗程，总剂量 1200 万 U，共 2 个疗程（或更多），疗程间停药 2 周。不用苄星青霉素
对青霉素过敏者用以下药物
多西环素 100mg，每日 2 次，连服 30 日；或 盐酸四环素 500mg，每日 4 次，连服 30 日（肝、肾功能不全者禁用）

神经梅毒治疗方案见表 11-12-4。

表 11-12-4 神经梅毒治疗方案

推荐方案
水剂青霉素 G，1800 万～2400 万 U 静脉滴注（300 万～400 万 U，每 4 小时 1 次），连续 10～14 日。必要时，继以苄星青霉素 G，每周 240 万 U，肌内注射，共 3 次。或普鲁卡因青霉素 G，240 万 U/d，1 次肌注，同时口服丙磺舒，每次 0.5g，每日 4 次，共 10～14 日。必要时，继以苄星青霉素 G，每周 240 万 U，肌内注射，共 3 次
替代方案
头孢曲松，每日 2g，每日 2 次，肌内注射或静脉注射，连续 10～14 天
对青霉素过敏者用以下药物
多西环素 100mg，每日 2 次，连服 30 日；或 盐酸四环素 500mg，每日 4 次，连服 30 日（肝、肾功能不全者禁用）；或 既往用过头孢类抗生素而无过敏者在严密观察下可选择：头孢曲松 2g，每日 2 次，肌内注射或静脉注射，连续 10～14 天

先天梅毒治疗参照儿科相关书籍。

青霉素是所有类型梅毒的首选和最有效治疗药物，仅在青霉素过敏的情况下，才考虑使用其他抗生素。红霉素类药物的耐药株在世界各地有增长趋势，上海地区阿奇霉素治疗早期梅毒失败和该地区大环内酯类药物耐药株高达 90%以上。我国采用头孢曲松治疗早期梅毒有效，与四环素及多西环素均为替代药物。

首剂抗梅毒药物治疗数小时后可发生吉-海反应（Jarisch-Herxheimer reaction），并在 24 小时内消退。全身反应似流感样，包括发热、怕冷、全身不适、头痛、肌肉骨骼痛、恶心、心悸等。此反应常见于早期梅毒，反应时梅毒皮损可加重。在晚期梅毒中发生率虽不高，但反应较严重，特别是在心血管梅毒和神经梅毒患者中可危及生命。为减轻此反应，可于治疗前口服泼尼松，每日 30～40mg，分次给药，抗梅治疗后 2～4 日逐渐停用。此反应还可致孕妇早产或胎儿宫内窒息，应给予必要的医疗监护和处理，但不应就此不治疗或推迟治疗。

特殊情况的处理：

妊娠期梅毒：对曾分娩过早期先天梅毒儿的母亲，虽无临床体征，血清反应也阴性，仍需进行适当的治疗。治疗原则与非妊娠患者相同，但禁用四环素、多西环素，治疗后每月做一次定量非梅毒螺旋体血清学试验，观察有无复发及再感染。孕妇梅毒在其妊娠末 3 个月再次应用一疗程的驱梅治疗方案。

对青霉素和头孢类药物过敏者，在停止哺乳后，要用多西环素复治。早期梅毒治疗后分娩前应每月检查 1 次梅毒血清反应，如 3 个月内血清反应滴度不下降 2 个稀释度，或上升 2 个稀释度，应予复治。分娩后按一般梅毒病例进行随访。

【随访和预后】

梅毒经足量规则治疗后，应定期随访观察，包括全身体检和复查非梅毒螺旋体抗原血清学试验滴度。

（一）早期梅毒 随访 2～3 年，第 1 次治疗后每隔 3 个月复查一次，1 年后每半年复查一次。治疗早期梅毒有效的评估标准是：皮肤损害消失，临床症状控制或消失，同时驱梅治疗结束后 3 个月，患者的非梅毒螺旋体血清学试验滴度较治疗前下降 4 倍或以上。如非梅毒螺旋体抗原血清学试验由阴性转为阳性或滴度较前次升高 4 倍以上，属血清复发；或有临床症状反复，属临床复发；遇到这两种情况，首先考虑是否有再感染可能，若确是复发，要排除神经梅毒可能，排除神经梅毒后应加倍用量复治。

（二）晚期梅毒 需随访 3 年或更长，第 1 年每 3 个月一次，以后每半年一次。对血清固定者，如临床上无复发表现，并除外神经、心血管及其他内脏梅毒，可不必再治疗，但要定期复查血清反应滴度。

（三）心血管梅毒及神经梅毒 需随访 3 年或更长，除

定期作血清学检查外，还应同时由专科医师合作进行终生随访，根据临床症状进行相应处理。

神经梅毒治疗后的第一年每3个月做一次检查，包括血清学及脑脊液检查，以后每6个月一次，直到脑脊液正常。脑脊液中细胞计数是判断疗效的敏感指标。如果最初的脑脊液检查细胞数升高，则应每隔3个月复查1次脑脊液细胞计数，直到细胞计数正常。如果在治疗后6个月脑脊液细胞计数不下降，或者在2年后脑脊液仍未完全恢复正常，则应该考虑复治。

梅毒主动脉瓣闭锁不全、冠状动脉口狭窄、梅毒性主动脉瘤及部分有症状的神经梅毒等，虽经充分治疗，其症状和体征也难以完全改善。

少数患者在正规抗梅治疗后，非梅毒螺旋体抗体滴度下降至一定程度即不再下降，且长期维持(甚至终身)，即为血清固定现象。血清固定的机制尚不清楚，对于血清固定者应进行全面体检，包括HIV检测、心血管系统、神经系统和脑脊液检查，以早期发现无症状神经梅毒或心血管梅毒。

【预防】

避免高危性行为，成人有活动性梅毒时治疗前避免与婴幼儿密切接触。提倡使用安全套。梅毒患者的所有性伴都应通知，进行相应的检查和治疗。

参考文献

1. 王侠生，廖康煌．杨国亮皮肤病学．上海：上海科技文献出版社，2005.

2. 王千秋，张国成．性传播疾病临床诊疗指南．上海：上海科学技术出版社，2007.

3. 国家技术监督局，中华人民共和国卫生部．梅毒诊断标准及处理原则．北京：中国标准出版社，2003.

4. 中国疾病预防控制中心性病控制中心．2011年全国梅毒与淋病疫情分析报告．2012年全国艾滋病、性病防治工作会议报告，2012,(1):9-19.

5. Zhou P, Li K, Lu H, et al. Azithromycin treatment failure among primary and secondary syphilis patients in Shanghai. Sex Transm Dis, 2010, 37(11): 726-729.

第二节　雅　　司

周平玉　徐金华

雅司(yaws)是雅司螺旋体感染引起的，主要累及皮肤、骨及软骨的一种热带性、地方性、接触性、慢性感染性疾病，雅司如不经治疗，将产生局部外形损毁性损害等严重后果。

【病原】

雅司的病原体是密螺旋体属，苍白螺旋体极细亚种(*Treponema pertenue*)、雅司螺旋体与梅毒苍白螺旋体(*Treponema. pallida*)和品他螺旋体(*Treponema carateum*)在形态上难以区分，与梅毒螺旋体基因序列的不同小于0.2%。其传播方式主要通过与感染个体的皮损分泌液的密切直接接触传播，流行于温暖和潮湿的热带地区，以经济落后地区，年龄小于15岁的儿童和青少年多见。

【流行病学】

雅司主要流行于热带高温潮湿地区，如中、南美洲，非洲等许多国家，澳大利亚北部，东南亚的斯里兰卡、泰国、印尼、菲律宾和我国邻邦印度、缅甸、老挝和越南，均有地区性流行。20世纪50年代，WHO和美国发起了全球性的消灭雅司和其他地方性梅毒运动，曾使雅司在全球的发病率大大下降，但始终没有完全控制雅司病菌的传播。70年代，中非共和国的俾格米人(矮人)被广泛感染，1978年11月到1979年3月对这一人群的研究显示，约有50%的人群有雅司的临床表现，86%的儿童雅司血清学检测阳性，95%的成人曾感染雅司，1977—1980年WHO再次在这一地区开展大规模群众性治疗雅司运动，1992年这一地区雅司再次流行。近年来雅司不仅在中非地区流行，在西方也时有报道。我国抗战前无雅司报道，自日军于1941年侵占苏北将雅司病原体带入后，很快在该地区发生大流行。新中国成立后，由于人民政府采取一系列防治措施，雅司于60年代中期即被彻底消灭，至今，这一疾病在中国大陆未见再度流行报道。

【发病机制与病理】

雅司的发病机制至今尚不完全清楚，机体的免疫状态在清除螺旋体的过程中起十分重要的作用。当雅司螺旋体经破损皮肤进入体内，激发机体固有免疫，使巨噬细胞、中性粒细胞及NK细胞等聚集于感染部位以清除病原体，未被清除的螺旋体将进一步激化。体内抗原特异性T/B淋巴细胞受螺旋体刺激后，自身活化、增殖、分化为效应细胞，进一步清除病原体，未被清除的病原长期潜伏，激发迟发型变态反应，引发三期雅司的树胶肿等，因此认为雅司导致的毁损性损害更可能是免疫原性损伤。

一、二期雅司局部，病理表现为棘层肥厚、水肿、乳头状增殖伴大量中性粒细胞浸润，可形成表皮内微脓肿。表皮细胞间可见螺旋体；真皮内主要为浆细胞浸润，血管内皮细胞轻度增殖。晚期病变有树胶肿形成，主要表现为结核样结构形成，即中央干酪样坏死，绕以上皮样细胞，外围有巨细胞、浆细胞和淋巴细胞。

【临床表现】

雅司的临床表现类似梅毒，病程分三期。雅司螺旋体感染后，经过10～90天(平均20天)的潜伏期，在感染部位形成丘疹性损害。一期主要是发生于全身皮肤的单发丘疹、结节、溃疡，以四肢和头部多见；二期表现为多发性角化

过度性丘疹，累及骨及骨膜可有剧烈疼痛及水肿；三期主要表现为慢性骨炎、骨膜炎导致的破坏性损害。

一期母雅司 雅司螺旋体主要在暴露部位，特别是下肢外侧皮肤直接接触感染，经过2～4周的潜伏期后在螺旋体进入的部位产生丘疹，即母雅司（mother yaws），此后皮损增大，单个淡红色乳头瘤样损害很快发展成结节、破溃，上覆或厚或薄的深褐色痂。发育成熟时，皮损显著高出皮面，发展成圆形或环形小片肉芽肿，或破溃形成边缘微高的浅溃疡，覆以厚痂，大的直径可达3～4cm。母雅司去痂后似一期梅毒的硬下疳，触之硬如象皮。潜伏期患者可有轻度头痛、发热、全身不适等非特异性症状。与梅毒的硬下疳不同，非经治疗的母雅司要经过大约6个月才会自行消退，并且愈后遗下圆形的微凹萎缩瘢痕。

二期雅司 本期损害以全身泛发性丘疹、结节为特点，类似二期梅毒疹。约发生于母雅司消退后的1～3个月，有时有的母雅司尚未愈合。在发疹前常伴先驱症状如畏寒、发热、食欲缺乏、全身酸痛等。成熟的皮疹以结节为主，分为黄豆至玉米粒大小的小结节型和大如杨梅或更大的大结节型。这些损害初起均为微红小丘疹，以后发展成高出皮面的结节，呈圆形、卵圆形或稍不规则，表面粗糙不平，覆以干燥的灰色薄痂或微潮的黄色或深褐色厚痂，去痂后其下露出鲜红色乳头状杨梅表面，常有少许渗液或出血，分泌物内含有大量螺旋体。而二期雅司疹不经治疗也会自行消退。

二期复发雅司疹：在第二期雅司疹痊愈后，又出现上述二期雅司疹损害，称为二期复发雅司疹。二期复发雅司疹一般不是同时出现，而是在旧疹未愈时，又反复发出新疹，因此在二期复发雅司疹期可见从新疹至瘢痕各个阶段的损害。

三期雅司 本期以结节、溃疡、树胶肿形成和骨及骨膜损害为特征。二期雅司疹消退后经过长达数年的潜伏期，约有10%的患者可出现三期雅司损害。皮损为多发结节，密集成簇或排列成片、环形、多环形状或匍行性，手掌足底出现的疼痛性角化过度样损害具有特征性。若结节溃破可形成不规则溃疡，其上覆浆液和厚痂，愈后遗下萎缩或光滑发亮的肥厚性瘢痕。当骨及骨膜被累及时可出现疼痛、骨质疏松，甚至腔隙形成等。骨及骨膜破坏性大，可出现外形毁损等，病程慢，常多年不愈。与梅毒不同，本病心血管或神经系统受累者少见。

隐性雅司，除螺旋体血清试验阳性外，无任何其他发现。

【实验室检查】

在一、二期雅司皮损中，螺旋体镜检可呈阳性，但形态上无法与梅毒螺旋体区分，也可以用核酸技术检测雅司螺旋体。在母雅司发生1～2个月后，血清螺旋体试验呈现阳性。

【诊断与鉴别诊断】

雅司的诊断主要基于以下3点：①感染发生于流行区；②临床上有典型的乳头瘤样损害；③血清学螺旋体抗原试验阳性。

雅司主要与梅毒相鉴别，前者初期皮损主要见于非性接触的暴露部位，而后者初期皮损发生于生殖器等性接触部位；前者皮损消退时间常较后者长且愈合后留有瘢痕；前者见于儿童，后者主要见于性活跃年龄的中青年。

【治疗】

近年来青霉素治疗雅司被报道有耐药，有报道认为阿奇霉素用于治疗雅司便捷有效，但至今青霉素仍然是治疗雅司的首选药物。一期雅司成人用苄星青霉素G 240万单位，分两侧臀部肌注，单次给药。具体治疗剂量及用法，参见第十一篇第十二章第一节【治疗】部分。

【预防】

邻近我国的南亚地区有雅司流行，因此应对我边境地区人民特别是医务人员普及雅司知识，进行雅司防治教育。

参考文献

1. Cejková D, Zobaníková M, Chen L. Whole genome sequences of three Treponema pallidum ssp. pertenue strains: yaws and syphilis treponemes differ in less than 0.2% of the genome sequence. PLoS Negl Trop Dis, 2012, 6(1): e1471.

2. Mitjà O, Hays R, Ipai A, et al. Single-dose azithromycin versus benzathine benzylpenicillin for treatment of yaws in children in Papua New Guinea: an open-label, non-inferiority, randomised trial. Lancet, 2012, 379(9813): 342-347.

3. Mabey D. Oral azithromycin for treatment of yaws. Lancet, 2012, 379(9813): 295-297.

4. Capuano C, Ozaki M. Yaws in the Western pacific region: a review of the literature. J Trop Med, 2011, 2011: 642832.

5. Manirakiza A, Boas SV, Beyam N, et al. Clinical outcome of skin yaws lesions after treatment with benzathine benzylpenicillin in a pygmy population in Lobaye, Central African Republic. BMC Res Notes. 2011, 4: 543.

第三节 钩端螺旋体病

黄玉仙 张清波

钩端螺旋体病（leptospirosis），简称钩体病，是由致病性钩端螺旋体（简称钩体）通过感染动物的尿液、组织直接或由感染动物的尿液污染的水、土壤间接传染给人的急性感染性疾病，临床表现多样，早期以钩端螺旋体败血症，中期以各器官损害和功能障碍，后期以各种变态反应后发症为特点。轻者似流行性感冒，重者多脏器受损。主要病理

变化是全身毛细血管中毒性损伤。钩体病是世界上分布最广泛的动物源性疾病之一。

【病原】

钩体可分为致病性钩体(即问号钩端螺旋体，*Leptospira interrogans*)和非致病性钩体(腐生的双曲钩端螺旋体)。问号钩体为本病的病原，外形呈细长丝状、圆柱形、螺旋盘绕细密，有12～18个或更多的螺旋，犹如未拉开的弹簧样。钩体的一端或两端弯曲成钩状，使钩体呈C或S字形，钩体长度不一，一般为4～20μm，平均6～12μm。直径为0.1～0.2μm。钩体运动活泼，沿长轴旋转运动，两端柔软，中央部分僵直，有较强的穿透力。

问号钩体，革兰染色呈阴性，但不易着色，常用镀银染色法，把钩体菌染成褐色。钩体在暗视野显微镜下较易看到发亮的活动的螺旋体。电镜下观察到钩体结构主要由外膜、内鞭毛(轴丝)及柱形原生质体(原浆柱)组成。外膜主要由外膜蛋白OmpL1、脂蛋白LipL32、LipL41等、以及脂多糖和类脂等组成，是一相对较复杂的蛋白结构，具有抗原性，是抗体和补体作用的部位。外膜蛋白在钩体黏附、免疫和致病免疫保护等过程中可能起着重要作用，是重要毒力因子。

钩体培养需氧，有一定营养要求，在常用的柯氏(Korthof)培养基中生长良好，孵育温度28℃左右较为适合，但生长缓慢，接种后3～4天开始繁殖，1～2周后，液体培养基呈半透明去雾状混浊生长。

钩体对理化因子的抵抗力较其他致病螺旋体为强，在水或湿土中可存活数周至数月，这对本菌的传播有重要意义。钩体对干燥、热、日光直射的抵抗力均较弱，在干燥环境下数分钟或在56℃10分钟、60℃10秒即可被杀死，钩体极易被稀盐酸、70%酒精、漂白粉、来苏儿、石炭酸、肥皂水和0.5%升汞灭活。

目前对钩体常用的分类法为血清学分类法和基因分类法。

血清学分类法是以脂多糖O作为抗原的分类法，通过交叉凝集吸收试验将钩体分成不同血清型。钩体抗原多样。1999年Faine等又将问号钩端螺旋体分为24个血清群259个血清型。至今我国问号钩体可分为18个血清群76个血清型，是世界上发现血清型最多的国家。常见的有黄疸出血型、犬型、秋季热型、波摩拿型、流感伤寒型、澳洲型及七日热型。

基因分类是以基因序列为基础的分型方法，脉冲场凝胶电泳(pulsed-field gel electrophoresis，PFGE)图谱分析和16S rRNA基因分析最为常用。PFGE法分型有较高特异性，其结果不仅能与血清学分类相吻合，还可体现钩体基因的多态性。16S rRNA基因测序分析技术可将钩体属分为17个基因种，致病与非致病的血清型，不同于传统的血清学分类方法。

自1999年起，包括中国、巴西、法国和美国等许多科学家纷纷开始钩体基因组研究，目前已完成问号钩体(*L. interrogans*)黄疸出血群赖型赖株56601、黄疸出血群哥本哈根型L1-130、波氏(*L. borgpetersenii*)哈焦型L550和JB197及腐生型双曲(*L. biflexa*)Pactoc血清型Patoc1株共五株菌的基因组测序。基因组约含3.7～4.6Mbp碱基，致病性钩体由一个大染色体(CⅠ)和一个小染色体(CⅡ)构成。通过基因组分析，发现了与钩体合成代谢、趋化性、LPS(脂多糖)、黏附、溶血素蛋白、出凝血、外膜蛋白(OMPs)、信号调控系统及防御功能有关的基因簇，有助于阐明钩体的致病机制。

【流行病学】

(一) 传染源　鼠和猪是两个最主要传染源，一旦感染问号钩体后，对生存无明显影响，但肾脏可长期带菌并不断从尿液排菌。它们的带菌率、带菌的菌群分布和传染途径等因地而异。根据2009年全国钩体病监测分析，国内的主要鼠种是：黑线姬鼠最多，其次为四川短尾鼩和黄胸鼠，但各省鼠种构成情况有所不同，分别还有灰麝鼩、褐家鼠和小家鼠等。其中黑线姬鼠、黄胸鼠等带菌率较高，排菌时间长，所带菌群亦多。猪作为储存宿主和传染源起着重要作用，因为猪携带的菌群与人的流行菌群完全一致，猪的特点为：①分布广、数量多；②与人接触密切，猪尿能污染居民点内各种水源；③带菌率高，排菌时间长(370日以上)；④尿量大，尿内钩体数量也多；⑤猪圈一般多潮湿多水，泥土和积水内存在大量钩体。此外，犬、牛等也是重要的传染源。近年发现蛇、鸡、鸭、鹅、蛙、兔等动物有可能是钩体的储存宿主。

(二) 传播途径

1. 经皮肤传播　钩体在野生动物体内长期存在，它可以传染给家畜，通过家畜再传染给人；鼠和猪的带菌尿液污染水和土壤等，人群经常接触疫水和土壤，钩体经破损皮肤侵入机体。与疫水等接触时间愈长，次数愈多，土壤环境偏碱，气温22℃以上等因素，均有利于传染。

2. 经消化道、呼吸道和生殖系统黏膜传播　当喝大量水后胃酸被稀释，吃了被鼠和猪的带菌尿液污染的食品或未经加热处理的食物后，钩体容易经消化道黏膜入侵体内。

3. 其他途径　从家畜羊水、胎盘、脐血、乳汁及流产胚胎的肝肾组织中都能分离出钩体，说明有可能通过哺乳及经胎盘感染而发病。通过吸血节肢动物如蜱、螨等吸血传播也有可能。

(三) 易感人群　人群对本病普遍易感，常与疫水接触者多为农民、渔民、下水道工人、屠宰工人、兽医、野战军人及饲养员等，因而从事农业、渔业劳动者发病率较高。从外地进入疫区的人员，由于缺乏免疫力，比本地人易感。病后可获较强的同型免疫力。在气温较高地区、屠宰场、矿区等，终年可见散发病例。

（四）流行特征 本病遍布全球，主要侵袭动物数量大的农村地区，热带和亚热带的城市贫民区，洪水、地震等自然灾害常可促使钩体病暴发流行。菲律宾、圭亚那、印度、肯尼亚、老挝、尼加拉瓜，以及泰国等国在洪水后都曾发生过钩体病暴发。我国近几年发病率有下降趋势。2009 年我国共报告钩体病 562 例，发病率为 0.0423/10 万，病死率为 1.96%。目前我国钩体病疫情主要发生在长江以南的省份。2009 年报告病例数较多的省份依次为：四川（168 例）、云南（85 例）、广西（53 例）、广东（50 例）、江西（46 例）和湖南（33 例），此 6 省（自治区）病例占全国病例总数的 77.40%。

我国以农业或畜牧业的人群好发。但以 15～34 岁的青壮年发病最多，占 71.17%。男女比例是 2.02∶1，但农村儿童发病也并非少见。近几年来，各种水上运动可增加人类接触钩体的危险性。

好发季节为 7～9 月份，8～9 月份达高峰，因而有“打谷黄”、“稻瘟病”之称。近 30 年的监测发现，约 5 年有一次大规模的流行。

根据我国钩体病的流行特点，大致可分四个主要流行形式：①雨水型：降雨连绵之时，村庄内外积水，带菌动物的粪尿外溢，污染环境。②稻田型：鼠类是稻田型流行的主要传染源，鼠在稻田中偷吃稻谷，排尿于田中，农民接触疫水而感染。③洪水型：当洪水泛滥，有钩体存在的畜舍、厕所等被冲溢，使水被污染。多呈暴发流行，猪为主要传染源。④散发型：因钩体带菌动物种类繁多，分布较广，故很多场所可被污染。一般无明确接触史，临床表现复杂、多样，常被误诊。我国雨水型和洪水型主要由波摩拿群引起，稻田型主要由黄疸出血群引起。

【发病机制与病理】

（一）发病机制 目前，钩体致病机制尚未完全阐明。通过对钩体基因组研究发现，钩体外膜蛋白与钩体的黏附、免疫和致病性密切相关，例如钩体外膜蛋白毒性成分可引起肾小管损伤，导致小管间质肾炎。钩体外膜蛋白 lipL32 蛋白通过 Toll 样受体依赖的途径活化 κ 基因结合核因子（NF-κB）、丝裂原激酶途径，释放细胞因子，对肾小管造成损伤并因此影响 Na^+ 的重吸收。钩体表面蛋白 Lsa21 主要存在于致病性钩体赖株上，能够与宿主的层粘连蛋白、胶原蛋白Ⅳ和血浆纤维素层黏连蛋白结合，与钩体对机体的黏附有关。

钩体自皮肤破损处或各种黏膜侵入人体后，经淋巴管或小血管而达血液循环和全身各脏器（包括脑脊液和眼部）并迅速繁殖引起菌血症。钩体因具特殊的螺旋状运动，且分泌透明质酸酶，因而穿透能力极强，可在起病 1 周内引起严重的感染中毒症状，并引起肝、肾、肺、肌肉和中枢神经等系统病变。其基础病变是全身毛细血管损伤，轻者病理改变虽轻微，但中毒性微血管功能的改变仍显著。电镜下可见线粒体普遍肿胀，嵴突减少，糖原减少以及溶酶体增多。

各脏器损害的严重度因钩体菌型、毒力及人体反应的不同，表现可复杂多样，病变程度轻重不一，按病变突出的脏器的不同而分为不同的临床类型，如肺弥漫性出血型、黄疸出血型、肾衰竭型和脑膜脑炎型等。

（二）病理解剖 一般情况下，毒力较强的黄疸出血型、秋季热型、澳洲型、犬型等型钩体所致感染，常引起黄疸、出血和肾衰竭；而流感伤寒型、七日热型，特别是波摩拿型等毒力较低。

1. 肺脏 主要病变为出血，以弥漫性出血最为显著。是人体对毒力强、数量多的钩体所引起的全身强烈反应，有时类似超敏反应。肺弥漫性出血的原发部位是毛细血管，开始呈少量点状出血，后范围逐渐扩大，融合成片或成团块。组织学检查可见到肺组织毛细血管完整，但极度充血、淤血以致溢血。支气管腔和肺泡充满红细胞，部分肺泡内含有气体，偶见少量浆液渗出。肺水肿极少见。肺出血呈弥漫性分布，胸膜下多见。肺比正常重 1～2 倍，外观呈紫黑色。切开时流出暗红色或泡沫状血性液体，气管或支气管几乎全为血液充满。当肺内淤积大量血液时，使血管壁持久缺氧，如果再合并心肺功能障碍，更促进肺弥漫性出血加重。

2. 肾脏 钩体病的肾脏病变主要是肾小管上皮细胞变性，坏死。部分肾小管基底膜破裂，肾小管管腔扩大、管腔内可充满血细胞或透明管型，可使管腔阻塞。肾活检可见间质性肾炎，后者是钩体病的基本病变。电镜下小球内皮细胞无改变，可见免疫复合物和补体沉积在肾小球基底膜上。肾间质呈现水肿，有大单核细胞、淋巴细胞及少数嗜酸性粒细胞和中性粒细胞浸润。个别病例有小出血灶。多数肾组织内可找到钩体。肾小球病变一般不严重，有时可见囊内出血，上皮细胞浊肿。

3. 肝脏 肝组织损伤轻重不一，病程越长，损害越重。病变轻者外观无明显异常，显微镜下可见轻度间质水肿和血管充血，以及散在的灶性坏死。严重病例出现黄疸、出血，甚至肝功能衰竭。镜下可见肝细胞退行性变、脂肪变、坏死，严重的肝细胞排列紊乱；电镜下可见肝窦或微细胆小管的绒毛肿胀，管腔闭塞。肝细胞呈分离现象，在分离的间隙中可找到钩体。本病的黄疸可能由于肝脏的炎症、坏死，毛细胆管的阻塞及溶血等多种因素所致。由于上述原因，以及由此引起的凝血功能障碍，临床上可见严重黄疸、出血，甚至造成急性肝功能衰竭。

4. 心脏 心肌损害是钩体病的重要病变。心包有少数出血点、灶性坏死。间质炎症和水肿。心肌纤维普遍浊肿、部分病例有局灶性心肌坏死及肌纤维溶解。此外有全身毛细血管的损伤。

5. 其他器官 脑膜及脑实质可出现血管损害和炎性浸润。硬膜下或蛛网膜下常可见到出血，脑动脉炎、脑梗死及脑萎缩。镜下脑及脊髓的白质可见淋巴细胞浸润。肾上

腺病变除出血外，多数病例有皮质类脂质减少或消失。皮质、髓质有灶性或弥散性炎性浸润。

6. 横纹肌病变　以腓肠肌改变最明显，三角肌、胸大肌及背部肌肉也可出现病变。肉眼可见骨骼肌点状出血。光镜下可见横纹消失、出血，并有肌浆空泡、融合，致肌浆仅残留细微粒，或肌浆及肌原纤维消失，而仅存肌膜轮廓的溶解性坏死。在肌肉间质中可见到出血及钩体。

【临床表现】

潜伏期2～26日，一般1～2周。国内曹氏将本病的发展过程分为早期、中期和后期。此种分期对指导临床实践、特别是早期诊治具有重要的意义。

（一）早期（钩体血症期）　多在起病后3日内，本期突出的表现是：

1. 发热　多数患者起病急骤，伴畏寒及寒战。体温短期内可高达39℃左右。常见弛张热，有时也可呈稽留热，少数为间歇热。

2. 头痛　较为突出，全身肌痛，以腓肠肌或颈肌、腰背肌、大腿肌及胸腹肌等部位常见。

3. 全身乏力　特别是腿软较明显，有时行走困难，不能下床活动。

4. 眼结膜充血　有两个特点，一是疼痛或畏光感而无分泌物；二是持续充血，在退热后仍持续存在。

5. 双侧腓肠肌压痛，偶尔单侧，程度不一。轻者仅感小腿胀，轻度压痛，重者小腿痛剧烈，拒按不能走路。

6. 全身表浅淋巴结肿大，发病早期即可出现，多见于腹股沟、腋窝淋巴结。如黄豆或蚕豆大小，有压痛，但无充血发炎，亦不化脓。

本期还可同时出现消化系统症状如恶心，呕吐，纳呆，腹泻；呼吸系统症状如咽痛，咳嗽，咽部充血，扁桃体肿大。部分患者可有肝、脾大，出血倾向。极少数患者有中毒精神症状。

（二）中期（器官损伤期）　患者经早期的钩体血症之后，约在起病后3～14日，出现器官损伤表现，如咯血、肺弥漫性出血、黄疸、皮肤黏膜广泛出血、蛋白尿、血尿、管型尿和肾功能不全、脑膜脑炎等。临床表现可分流感伤寒型、肺出血型、黄疸出血型、肾型和脑膜脑炎型等。

1. 流感伤寒型　多数患者以全身症状为特征。起病急骤，发冷，发热（38～39℃）头痛，眼结膜充血，全身肌痛尤以腓肠肌为显著，并有鼻塞、咽痛、咳嗽等。临床表现类似流行性感冒、上呼吸道感染或伤寒。无黄疸，也无中枢神经系统症状，脑脊液正常，肺无明显病变。是早期钩体血症的继续。自然病程5～10日。也有少数严重患者，有消化道、皮肤、阴道等处出血；部分严重患者以胃肠道症状为主，如恶心、呕吐、腹泻。可有低血压或休克表现。

2. 肺出血型　在钩体血症基础上，出现咳嗽、血痰或咯血。根据胸部X线片病变的程度和广度，以及心肺功能表现，临床上可分肺普通出血型与肺弥漫性出血型。

（1）肺普通出血型：临床与钩体血症类似，伴有不同程度咯血或血痰，胸部体征不显，X线片显示轻度肺部病变（肺部纹理增加），如不及时治疗，也可转为肺弥漫性出血型。

（2）肺弥漫性出血型（原命名为肺大出血型）：在钩体侵入人体后，经过潜伏期和短暂的感染早期2～3日后，突然出现面部苍白，以后心率和呼吸增快、心慌、烦躁不安，最后进入循环与呼吸功能衰竭。双肺布满湿音，咯血进行性加剧，但也可无咯血。主要为广泛的肺脏内部溢血，是近年来无黄疸型钩体病引起死亡的常见原因。X线片显示双肺广泛弥漫性点片状阴影。患者在临终时大量鲜血从口鼻涌出，直至死亡。如能及时应用青霉素和氢化可的松治疗，多数患者在3～5日内自觉症状改善，体征亦迅速缓解，肺部病灶多在2～4日内可完全消散。这可能是由于机体对病原体及其有毒物质的超敏反应所致。

本型尚可分下述三期，但三期并非截然分开。①先兆期：患者面色苍白（个别也可潮红），心慌，烦躁。呼吸、心率进行性加快，肺部逐渐出现啰音，可有血痰或咯血，X线胸片呈纹理增多，散在点片状阴影或小片融合。②极期：如未及时治疗，可在短期内面色转极度苍白或青灰，口唇发绀，心慌，烦躁加重，呼吸、心率显著加快，第一心音减弱或呈奔马律，双肺湿啰音逐渐增多，咯血不断。X线胸片点片状阴影扩大且大片状融合。③垂危期：若未能有效地控制上述症状，患者可在短期内（1～3小时）病情迅速进展，由烦躁不安转入昏迷。喉有痰鸣，呼吸不整，极度发绀，大口鲜血连续不断地从口鼻涌出（呈泡沫状），心率减慢，最后呼吸停止。

3. 黄疸出血型　原称外耳病（Well's disease），多由黄疸出血血清型钩体引起。临床以黄疸出血为主，病死率较高。本型可分为三期，即败血症期、黄疸期和恢复期。于病后3～7日出现黄疸，80%病例伴有不同程度的出血症状，常见有鼻出血、皮肤和黏膜瘀点、瘀斑、咯血、尿血、阴道流血、呕血，严重者消化道出血引起休克而死亡，少数患者在黄疸高峰时同时出现肺大出血，但不如无黄疸型的肺大出血急剧凶险。本型的肝脏和肾脏损害是主要的，可有高胆红素血症，一般总胆红素超过正常5倍以上，而AST增高很少超过5倍。70%～80%的病例累及肾脏，肾脏变化轻重不一，轻者为蛋白尿、血尿、少量白细胞及管型。病期10日左右即趋正常。严重者发生肾功能不全、少尿或无尿、酸中毒、尿毒症昏迷，甚至死亡。肾衰竭是黄疸出血型常见的死因，占死亡病例的60%～70%。本型20%～30%的病例尚可出现脑膜刺激症状。

4. 肾衰竭型　临床症状以肾脏损害较突出，表现为蛋白尿、血尿、管型尿、少尿、尿闭，出现不同程度的氮质血症、酸中毒。氮质血症一般在病期第3日开始，7～9日达高峰，3周后恢复正常。本型无黄疸，故易与黄疸出血型的肾

衰竭鉴别。严重病例可因肾衰竭而死亡。

5. 脑膜脑炎型 所有散发型无菌性脑膜炎病例中，钩体病脑膜炎型占5%～13%。临床上以脑炎或脑膜炎症状为特征，剧烈头痛、全身酸痛、呕吐、腓肠肌痛、腹泻、烦躁不安、神志不清、颈项强直和凯尔尼格征阳性等。在免疫期前脑脊液中细胞数可以不高，一般(10～数百)×10^6/L，偶尔可达1000×10^6/L；蛋白呈弱阳性；糖和氯化物往往正常或降低。

（三）恢复期或后发症期 热退后各种症状逐渐消退，但有少数患者经几日到3个月，再次发热，出现症状，称后发症。

1. 后发热 在第1次发热消退后1～5日，发热再现，一般在38～38.5℃，半数患者伴有周围血嗜酸性粒细胞增高，无论用药与否，发热均在1～3日内消退。极个别患者可出现第3次发热(在起病后18日左右)，3～5日内自然消退。

2. 眼后发症 多见于北方，可能与波摩拿型有关。常发生于病后1周至1个月，以葡萄膜炎、虹膜睫状体炎、脉络膜炎为常见，巩膜表层炎、球后视神经炎、玻璃体混浊等也有发生。

3. 神经系统后发症

(1) 反应性脑膜炎：少数患者在后发热同时伴有脑膜炎症状，但脑脊液检查正常，可自愈。

(2) 脑动脉炎：又称烟雾病，见于钩体波摩拿型病例，是钩体病神经系统中最常见和最严重并发症之一。1958年以来我国湖北、广东、浙江等流行地区的农村儿童和青壮年中散发流行一种原因不明的脑动脉炎，1973年明确由钩体感染引起。发病率约占钩体病的0.57%～6.45%。15岁以下儿童占90%，余为青壮年。男女发病率无差别。发病高峰较当地钩体病流行迟1个多季度，即10～12月份，最长为病后9个月出现症状。表现为偏瘫、失语、多次反复短暂肢体瘫痪。脑血管造影证实颈内动脉床突上段和大脑前中动脉近端有狭窄，多数在基底节有一特异的血管网。尸检脑组织中偶可找到钩体，预后较差。

除上述神经系统后发症外，尚有周围神经受损、脊髓横贯性损害的报道。

4. 胫前热 极少数患者的两侧胫骨前皮肤于恢复期出现结节样红斑，伴发热，2周左右消退。可能与免疫反应有关。

【实验室检查】

（一）常规检查与血液生化检查 无黄疸病例的外周血白细胞总数和中性粒细胞数正常或轻度升高；黄疸病例的白细胞计数大多增高，半数在(10～20)×10^9/L，最高达70×10^9/L，少数病例可出现类白血病反应。中性粒细胞增高，多数在81%～95%之间；出血患者可有贫血、血小板减少，最低达15×10^9/L。尿常规检查中70%的患者有轻度蛋白尿，白细胞、红细胞或管型出现。黄疸病例有胆红素增高，2/3的病例低于342μmol/L，最高达1111μmol/L。一般在病期第1～2周内持续上升，第三周逐渐下降，可持续到1个月以后，血清转氨酶可以升高，但增高的幅度与病情的轻重并不平行，不能以转氨酶增高的幅度作为肝脏受损的直接指标。50%的病例有肌酸磷酸激酶(CPK)增高，平均值是正常值的5倍，值得重视。

（二）特异性检测

1. 病原体分离 钩体不易着色，一般显微镜很难观察到，必须采用暗视野显微镜直接查找钩体。在发病10日内可从血液及脑脊液中分离出钩体。第二周尿中可检出钩体。钩体培养需要特殊的培养基。

最近用超速离心集菌后直接镜检法、荧光抗体染色法、原血片镀银染色法及甲苯蓝染色等方法直接检查病原体，可达到快速诊断目的，阳性率在50%左右，有助于早期诊断。

动物接种是分离病原体的可靠方法，将患者的血液或其他体液接种于动物(幼年豚鼠和金黄地鼠)腹腔内，晚期病例可用尿液接种于动物腹部皮下。接种3～5日，用暗视野显微镜检查腹腔液，亦可在接种3～6日时取心血检查。动物接种的阳性率较高，但所需时间较长，花费较大。

2. 血清学试验

(1) 显微镜凝集试验(MAT)：是血清学诊断的金标准。用钩体标准株或者当地流行菌株的活体做特异性抗原，分别与患者不同稀释度的血清混合，在37℃孵育2小时后用暗视野显微镜观察，若待测血清中有相应抗体，则可见钩体凝集成小蜘蛛状。一般感染后5～7天可出现抗体，首发症状出现后10～12天抗体可阳性。间隔两周测双份血清，效价增高4倍以上为阳性。抗生素的治疗可延迟抗体的产生。

(2) 酶联免疫吸附试验(ELISA)：与MAT法相比，其敏感性更高，易于标准化，适于大批量标本的检测。ELISA法检测血清中的钩体IgM抗体可用于钩体病的早期诊断，一般首发症状出现6～8天后，便可检测到。IgM ELISA的灵敏度为96.6%，特异性为93.3%。

3. 早期诊断 近年来开展了灵敏度高，特异性强的分子生物学检测技术。

(1) DNA基因扩增技术：聚合酶链反应(PCR)的DNA扩增技术目前已引入钩体病的诊断领域与流行病学的调查，提高了检测的敏感性。

(2) 实时荧光定量PCR技术：具有快速、特异、高通量、检测自动化，无须扩增而避免PCR污染等特点，得到广泛应用。目前Bourhy等以lipL32、16S rRNA等作为目标基因进行实时PCR检测，可作为早期诊断的方法之一。

【诊断与鉴别诊断】

本病临床表现非常复杂，因而早期诊断较困难，容易漏

诊、误诊。临床确诊需要有阳性的病原学或血清学检查结果,而这些特异性检查往往又需时日。所以为了确定诊断,必须结合流行病学特点、早期的临床特点及病原检测等三方面进行综合分析,并与其他疾病鉴别。

(一)发热 应与其他急性发热性疾病鉴别的有:伤寒、流感、上感、疟疾、急性血吸虫病、恙虫病、肺炎、流行性出血热、败血症、传染性单核细胞增多症及巨细胞病毒感染等。除依靠临床特点外,流行病学病史,往往为鉴别诊断提供重要的线索。

(二)黄疸 应与黄疸型肝炎鉴别。肝炎是以食欲缺乏等消化道症状为显著,无结膜充血和腓肠肌压痛、白细胞计数正常或减低、肝功能 ALT、AST 明显异常、CPK 不增高。流行病学史和血清学试验可资鉴别。

(三)肾炎 有肾脏损害而无黄疸的钩体病患者需与肾炎相鉴别。钩体病具有急性传染性热性发病过程,有结膜充血、肌痛明显,血压多正常,无水肿。

(四)肌痛 应与急性风湿热相鉴别。急性风湿热的疼痛多为游走性的关节疼痛,而钩体病的肌痛以腓肠肌为甚。

(五)出血 出血需与上消化道出血、血尿、白血病、血小板减少及再生不良性贫血等疾病鉴别,可通过周围血象及骨髓检查、消化道检查等手段与出血性疾病相鉴别。咯血应与肺结核、支气管扩张、肿瘤等疾病鉴别,通过肺部 X 线摄片或 CT 等检查加以区分。

(六)咳嗽、咯血 应与肺结核、支气管扩张、SARS、肿瘤等疾病鉴别,通过肺部 X 线摄片或 CT 等检查可以区别。SARS 多见于冬春季节,可散发或区域性流行。首发症状为发热、伴头痛畏寒、关节酸痛、全身不适、乏力、咽部干痛。呼吸道症状明显、干咳、少痰,个别有血丝痰、严重者出现发绀、呼吸加速等呼吸困难症状,极少数可发展为呼吸衰竭。周围血象检查:白细胞计数在正常范围内,少数有白细胞降低和血小板降低,并有低氧血症。胸片异常比呼吸系统症状出现得早,胸片 X 线检查:可见多叶病变呈片状、斑片状浸润(边缘不清,网状阴影或间质性改变),呈双侧性。48 小时内进展可大于 50%。

(七)肺炎 钩体病的肺出血型常被误诊为肺炎休克型。因此临床应从流行病学、病史及短期内动态观察症状和肺部湿啰音的发展加以区别、若 X 线肺部动态检查发现其阴影迅速扩展、融合,对本病诊断具重要价值。

(八)脑膜脑炎 脑膜脑炎型钩体病与流行性乙型脑炎都在夏秋季流行,均无疫水接触史,亦无全身酸痛、腓肠肌压痛、结膜充血及淋巴结肿大等。乙型脑炎病情凶险、抽搐、昏迷等脑部症状比钩体病明显,尿常规、肝功能多正常。

【并发症】

发生于疾病早期和中期者称为并发症,发生于晚期者称为后发症。本症的并发症仍以眼部和神经系统为主。

【预后】

本病因临床类型不同,病情轻重不一,因而预后有很大的不同。轻型或亚临床病例、预后良好,病死率低;而重症病例如肺大出血、休克、肝、肾衰竭,微循环障碍,急性胰腺炎、中枢神经系统严重损害等病死率高。如能在起病 2 日内应用抗生素及对症治疗,则病死率可降至 6%以下。无黄疸型钩体病在国内外的病死率最低为 1%～3%。有眼和神经系统并发症者可长期遗留后遗症。

【治疗】

(一)对症支持疗法 急性期应卧床休息,病情严重者更应绝对卧床休息;给予高热量、维生素 B 和 C 以及易消化的饮食;保持水、电解质和酸碱平衡;出血严重者应立即输血并及时应用止血剂。肺弥漫性大出血者,应使患者保持镇静,酌情应用镇静剂(氯丙嗪 25mg 或异丙嗪 50mg)肌注或静滴,也可联合使用,必要时重复使用。肾上腺皮质激素(氢化可的松 200mg)应及时静滴。避免使用肝、肾损伤的药物。

(二)抗菌治疗 抗菌疗法是钩体病最基本的治疗措施。循证医学也证实青霉素的早期(发病 7 天内)应用可使患者提前退热、缩短病期、降低死亡率、防止和减轻病情的迅猛发展。

青霉素首次剂量虽学术界尚有争议,但多采用 40 万 U,以后每日 120 万～160 万 U,分 3～4 次肌注。重症病例剂量加大至每日 160 万～240 万 U,分 4 次肌注。当今国内外尚未发现对青霉素耐药的钩体菌株。非重症病例可口服选用多西环素(强力霉素)0.1g 每日 2 次、氨苄西林 0.5g 每 6 小时一次、阿莫西林 0.5g 每 6 小时一次等药物。第三代头孢如头孢曲松及喹诺酮药物也有抗菌作用。避免选用对肝、肾有毒性的药物。

赫氏反应多发生于首剂青霉素 G 注射后 30 分钟～4 小时内,其发病机制十分复杂,不仅与钩体"毒素"有关,且与钩体致病因子诱导过量细胞因子释放(特别是肿瘤坏死因子,TNF)相关。研究证实钩体含有 2 个青霉素结合蛋白基因,可能与钩体病使用青霉素引起的赫氏反应密切相关。

赫氏反应的症状为突然寒战、高热、头痛、全身酸痛,心率、呼吸加快、原有的症状加重,并可伴有血压下降、四肢厥冷、休克、体温骤降等,一般持续 30 分钟至 1 小时,偶可导致肺弥漫性出血,应立即应用氢化可的松 200～300mg 静滴或地塞米松 5～10mg 静注,并用镇静降温、抗休克等治疗。

(三)后发症治疗 一般多采取对症治疗,重症患者可用肾上腺皮质激素以加速恢复。

1. 葡萄膜炎 用 1%阿托品溶液滴眼扩瞳,每日数次,如虹膜粘连不能充分扩大瞳孔,可用 10%去氧肾上腺素(新福林)溶液滴眼,1%去氧肾上腺素结膜下注射或用强力

扩瞳剂(1%阿托品、4%可卡因、0.1%肾上腺素各 0.1ml)结膜下注射等。扩瞳后每日以 1%阿托品点眼 1～3 次,至痊愈后 2 周。眼部热敷,每日 2～4 次,每次 20 分钟。局部用可的松滴眼或结膜下注射。重症患者可口服肾上腺皮质激素。另可选用 1%～2%乙基吗啡滴眼,内服水杨酸钠;对后部的葡萄膜炎可用烟酸、妥拉唑林、654-2、碳酸氢钠静滴以及维生素 B_1、B_2等。治疗均无效时可用免疫抑制剂。

2. 脑动脉炎　多采取大剂量青霉素、肾上腺皮质激素等。亦可用血管扩张剂如尼莫地平、桂利嗪(脑益嗪)、二甲磺酸烯丙哌三嗪、阿吗碱(都可喜)等。争取尽早治疗,以防后遗症。

【预防】

(一)管理传染源　疫区内灭鼠,管理好猪、犬、羊、牛等家畜。应与兽医部门联合,搞好动物宿主的检疫工作。发现疫情,应将动物隔离,并对其排泄物如尿、粪等进行消毒。

(二)切断传播途径　应与农业、水利部门配合,对流行区的水稻田、池塘、沟溪、积水坑及准备开荒的地区进行调查,因地制宜地结合水利建设对疫源地进行改造;家畜中因猪分布广、带菌高,是广大农村引起钩体病暴发流行的主要传染源。应加强猪的粪便管理、修建猪圈,不准畜粪、畜尿进入附近池塘、稻田和积水中;对污染的水源、积水可用含氯石灰(漂白粉)及其他有效药物进行喷洒消毒;管理好饮食,防止带菌鼠的排泄物污染食品。

(三)保护易感人群

1. 个人防护　在流行区和流行季节,禁止青壮年及儿童在疫水中游泳、涉水或捕鱼。与疫水接触的工人、农民应穿长筒靴和戴胶皮手套,并防止皮肤破损、减少感染机会。

2. 预防用药　对实验室、流行病学工作人员以及新进疫区的劳动者,疑及感染本病者但尚无明显症状时,可每日肌注青霉素 80 万～120 万 U,连续 2～3 日,或多西环素 0.2g,每日 1 次口服,连服 5～7 天,作为预防用药。

3. 疫苗免疫　疫苗是预防钩体病的重要方法。我国目前研制的疫苗有:①菌体灭活疫苗:采用当地流行菌株制成多价混合灭活疫苗,有 3 价(含黄疸出血型、秋季热型、蔡罗尼型)、5 价(黄疸出血型、犬型、流感伤寒型、波摩拿型、秋季热型或澳洲型)疫苗两大类。被注射者可产生对同型钩体的免疫力,维持 1 年左右。接种对象为易感人群及疫水接触者。预防接种宜在本病流行前 1 个月进行。动物使用疫苗并不能防止肾脏排菌及带菌。②外膜疫苗:70 年代至今,我国已研制成功双价及多价钩体外膜疫苗,并于 1993 年陆续进行了人体实验,与菌体疫苗比较,具不良反应低、免疫效果好的特点。免疫后 1、3、6 个月外膜疫苗 1 针组的抗体几何平均滴度(GMT)均高于菌体疫苗 2 针组的 2～3 倍。③在外膜抗原的研究基础上,亚单位疫苗、基因工程疫苗、DNA 疫苗都在研究过程中。

参考文献

1. 丁凡,刘波,殷文武. 2009 年全国钩端螺旋体病监测分析. 疾病监测,2011,26(4):261-270.

2. 李世军,张翠彩,李秀文. 贵州省 3 株钩端螺旋体分离株 PFGE 分型与基因种鉴定. 中国人兽共患病学报,2011,27(7):587-591.

3. 娄晓丽,蔡成松,张彦. 钩端螺旋体基因组研究进展. 中国人兽共患病学报,2009,25 (9):902-906.

4. World Health Organisation (2001) Waterborne diseases. [2010-03-06]. http://www.who.int/water_sanitation_health/diseases/leptospirosis/en/print.html.

5. World Health Organization-International Leptospirosis Society (2003) Human leptospirosis: Guidance for diagnosis, surveillance and control. [2010-03-06]. http://www.leptonet.net/assets/images/LeptoGuidelines_Print_version_19May03.

6. Bourhy P, Bremont S, Zininin F, et al. Comparison of Real-Time PCR Assays for Detection of Pathogenic Leptospira spp. in Blood and Identification of Variations in Target Sequences. Clin Microbiology, 2011, 49(6): 2154-2160.

第四节　莱　姆　病

翁心华　陈澍

莱姆病(Lyme disease)是一种蜱媒螺旋体病。通常以具特征性的扩展性皮损伴流感样或脑膜炎样症状起病(即第一期),继而可出现脑膜炎、脑神经或周围神经炎、心肌炎、移行性骨骼肌疼痛(即第二期),或可见到间歇性、慢性关节炎、慢性神经系统或皮肤异常(即第三期)。本病首见于欧洲,文献中有称为慢性移行性红斑(erythema chronicum migrans, ECM),1978 年证明本病为蜱媒性传染病,改称为莱姆病。1985 年我国首次在黑龙江省林区发现病例,1988 年从患者血液分离到病原体。

【病原】

本病是由螺旋体引起的,1984 年该螺旋体已被正式命名为伯氏包柔螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)。革兰染色阴性,吉姆萨及 Warthin-stany 染色良好。未染色的螺旋体可在暗视野及位相显微镜下查见。菌体不规则地盘卷,11～37μm 长,直径为 0.18～0.25μm,菌体末端渐尖,有 4～8 根纤丝。最适宜生长温度为 34～37℃,能在 Kelly 培养基中生长。至今所有分离到的伯氏包柔螺旋体均有 4～7 个质粒,包括高度卷曲的环形质粒和线状的质粒。其中一个线状质粒的基因编码了它外膜的两种主要蛋白——31kDa 外膜蛋白 A(ospA)和 34kDa 的外膜蛋白 B(osp B)。上述两种蛋白可产生特异性 IgG 和 IgA 抗体,可用于流行病学调查和诊断。基因的表达是可变的。特定的质粒在培养中可能丢失,此可以解释螺旋体在培养中常会丢失其典型的

抗原性。虽然伯氏包柔螺旋体在分离中表明其形态学上、DNA同源性、质粒、外膜蛋白等方面有不同性,然而目前尚无被公认的亚分类方案。

【流行病学】

(一) 传染源 本病的传染源主要是野生和驯养的哺乳动物。啮齿动物中的白足鼠也比较重要。哺乳动物中,鹿本身并不是莱姆病最主要的传染源,但鹿是硬蜱最主要的宿主,因此具有重要意义。人体内虽可分离到病原体,但可能不是主要的传染源。鸟类亦可为蜱的宿主,然作为传染源的意义还很不明了。

(二) 传播途径 几种近缘的硬蜱为主要传播媒介,已被认识的有5种硬蜱:在美国有丹敏硬蜱(Ixodes dammini)、黑脚硬蜱(Ixodes scapularis)、太平洋硬蜱(Ixodes pacificus);在欧洲为蓖子硬蜱(Ixodes ricinus);在亚洲主要为全沟硬蜱(Ixodes persulcatus)。另外肩突硬蜱、美洲钝缘硬蜱、血红扇头蜱等也可能为传播媒介。我国北方以全沟硬蜱为主,南方主要为粒形硬蜱和二棘血蜱。在蜱的生活周期中,蛹期的蜱是疾病的主要传播者。致病螺旋体主要在蜱的中肠发育。蜱叮咬宿主时,可通过带菌的肠内容物反流、唾液或粪便而传播病原体。除蜱外,本病也可能由其他节肢动物或昆虫传播。

(三) 易感人群 人群普遍易感,居住于森林地带和乡村者更易发病。发病常与旅行、野营、狩猎有关。

(四) 流行病学特征 本病呈地方性流行,我国22个省市60个县区的流行病和血清学调查,证实林区均存在莱姆感染,平均感染率为5.1%。在美国至少有33个州发现本病;在整个欧洲、澳大利亚均有本病的发生。波罗的海诸国、日本、俄罗斯的太平洋沿岸地区都发现了本病。全年3~12月份虽均可发病,但以6、7月份最为多见,这与蜱的季节性活动有关。任何年龄均可发病,男、女发病数无明显差别。在高发区的流行病学研究发现,5%~8%居民有亚临床感染,显性感染与隐性感染之比为1∶1。

【发病机制与病理】

当人的皮肤被蜱叮咬以后,伯氏包柔螺旋体即侵入皮肤,在局部繁殖引起慢性移行性红斑,然后通过淋巴扩散(局部淋巴结肿大),或随血路播散到其他脏器,导致多处病变。在病程早期可从血或皮肤标本中获得螺旋体,数月后在脑脊液、关节液标本中亦可发现。此外,从患者的滑膜、心肌、视网膜、肌肉、骨、脾、脑、肝等组织都可发现病原体,并可长期潜伏或持续地出现症状。螺旋体能否在胞内存活目前尚不清楚。

在早期,患者单核细胞对伯氏包柔螺旋体抗原反应很弱,远低于有丝分裂原引起的正常反应,而抑制细胞的活力却远高于正常。数周后,单核细胞对螺旋体及有丝分裂原的反应逐渐增高,抑制细胞活力下降。反应B细胞活力增高表现的血清冷沉淀球蛋白阳性,循环免疫复合物阳性等,提示体液免疫的加强。当关节炎、脑膜炎出现后,单核细胞可以渗入关节腔液及脑脊液中。在疾病的后期,B细胞活力又下降。慢性关节炎等持续性症状与自身免疫高度相关。T淋巴细胞在其中起主要作用。

慢性移行红斑的组织切片仅见上皮增厚,轻度角化伴单核细胞浸润和表皮层水肿,无化脓性或肉芽肿反应。关节炎患者可见滑膜液中含淋巴细胞和浆细胞,少数患者发生膝关节增生性侵蚀性滑膜炎,伴血管增生,骨与软骨的侵蚀。心、淋巴结、肝、脾、胆均可受累。

【临床表现】

潜伏期3~32日,多数为7~9日。大部分患者在潜伏期末或ECM发生前后出现"流感"样症状、脑膜刺激征及肌肉关节酸痛,局限性或全身性淋巴结肿大。中期表现可呈间歇、交替发作,除疲乏常持续几周甚至几个月外,"流感"或"脑膜炎"等症状通常在1周左右消退,偶可反复持续存在。通常将慢性移行性红斑及相关症状称为第一期;数周至数月后出现的神经、心脏异常、骨骼肌肉症状或周期性关节损害称为第二期;数月至数年后表现为慢性的皮肤、神经系统、关节受累称为第三期。然而每个个体的临床表现有高度的差异,轻者为亚临床感染或仅累及一个系统,重者可同时出现皮肤、神经系统、关节、心脏等多脏器的损害。任何一个系统的受累均可呈暂时性、再发和慢性化的特点。不同地域其临床特征亦可不同,在美国关节炎更多见一些,而在欧洲则以神经系统改变更常见。

(一) 皮肤表现

1. 慢性移行性红斑(erythema chronicum migrans, ECM) 最为常见,发生率约90%。好发于大腿、腋窝、腹股沟等部位。ECM开始时是一个红色斑疹或丘疹,3~33日(平均7~9日)后,皮疹逐渐扩大形成一片大的圆形皮损,外缘有鲜红边界(一般扁平,偶可隆起),中央呈退行性变,红环皮损内又形成几圈新的环状红圈,呈靶形。皮损早期中央有时呈致密性红斑、硬变、疱疹、坏死,常有灼热感,偶有疼痛、瘙痒。皮损逐日增大,直径6~68cm,平均16cm。一般经2~3周皮损自行消退,偶留有瘢痕与色素沉着。

2. 其他皮肤表现 ECM发生后数日内,25%~50%患者出现多发环状继发皮损,少则2个,多者可达100个以上。继发皮损除掌、跖皮肤及黏膜外,身体多处均可发生。形态类似原发皮损,但很少移行,皮损略小,缺乏硬结中心,消退较快。部分患者在原发或继发皮损消退后,可复发。多在1年以内发生。在ECM发生数年以后,可出现肢端皮炎,开始为紫红色的皮损,然后出现硬化和萎缩,硬化的皮损似局限性硬皮病。皮损可持续多年,有个别报告称10年后仍可从皮损中培养出螺旋体。

(二) 神经系统表现 主要指神经系统的实质性损害,不包括病理初期"脑膜炎"样表现。发生率为10%~15%。

其中以脑脊髓膜炎、脑炎、脑神经炎、运动和感觉神经炎最常见。舞蹈病、小脑共济失调、脊髓炎亦可发生。多数表现为神经系统广泛受累、病变重叠出现，少数为局限性神经系统受损，其中面神经瘫痪最多见，并以单侧受累为主。近半数患者神经系统病损只发生1次，历时2周至3个月，发生于ECM后的2～6周，余半数患者可发作多次，每次发作可持续2～3个月。

在欧洲，神经系统的Bannwarth综合征常见，表现为神经炎性的疼痛、无头痛性的CSF淋巴细胞增多，有时可伴脑神经炎。此综合征又称为蜱源性脑膜多神经炎或慢性淋巴性脑膜炎。近年来发现，莱姆病尚可引起慢性的神经病变，轻症患者后期可有持续数年的周期性四肢感觉异常，而体检无神经系统的异常发现，但受累神经有传导异常。螺旋体亦可侵入中枢神经系统，引起慢性进展性的脑脊髓炎、痉挛性下肢瘫痪、横贯性脊髓炎、痴呆等。个例报道在患莱姆病脑膜炎6年之后出现伴有失语的局灶性脑炎。也有报道莱姆病脑膜炎长达15年者，伴四肢瘫痪、痴呆及神经性耳聋。CSF可正常或仅有轻度炎症改变，可检出特异性的伯氏包柔螺旋体的抗体。MRI可见有脱髓鞘改变所致的密度增高区。

（三）心脏表现　发生率4%～10%，以成年男性居多。通常在ECM后21日（4～83日）出现心脏损害。以房室传导阻滞最为常见。少数患者有房颤、心包炎等表现。心脏损害一般较轻，心瓣膜无明显受损，持续时间短，预后好。

（四）关节表现　发生率为50%～80%。通常在6个月内出现，早期可与ECM同时出现，迟者可在其后14个月发生。通常从1个或少数几个关节（单侧、非对称性）开始，初呈游走性，可先后累及多个关节，以膝关节最多，次为肩、肘、踝、髋及颞下颌关节，偶见指、趾关节受累。受累膝关节多表现为肿胀与发热，很少发红，偶有少量积液。其余关节可以运动时疼痛为唯一症状。初发关节症状一般持续1周，个别长达6个月。多数复发，复发者不一定在原关节，且受累关节数多于原发，复发关节症状持续时间较短。约10%病者单侧或双侧膝关节持续疼痛，行走困难，并有关节肿胀、滑膜肥大等慢性炎症表现，持续1年以上。有时损害可侵蚀软骨和骨，甚至使关节致残。一部分患者在疾病的早期，除典型的关节症状外，还可有肌腱、腱鞘、肌肉或骨骼游走性疼痛，可持续数小时至数日。

（五）其他　约10%患者早期有肝炎样症状与体征。少数病者有弥漫性腹痛，个别有腹泻、脾大、眶周水肿及睾丸肿痛等表现。部分患者有眼深部组织受累的表现，如虹膜炎，甚至全眼炎并导致视力丧失。

莱姆病尚可有母婴传播的先天性感染，有报道孕期3个月内患病而未经抗生素治疗，35周分娩后婴儿于1周内死于先天性心脏病，婴儿尸检时发现脾、肾、骨髓中存在伯氏包柔螺旋体。也有出现婴儿并指（趾）、中枢性失明、死胎、早产、早熟等现象。

【诊断】

临床表现与流行病学资料是本病的诊断主要依据。ECM尤具重要诊断价值。美国疾病控制与预防中心关于莱姆病的诊断标准有下列5项：

1. 有慢性游走性红斑；
2. 短暂或反复发作的非对称性关节肿和关节炎，淋巴细胞性脑膜炎，脑神经根炎（特别是面神经麻痹），神经根炎，脑脊髓炎；急性起病的一过性高度房室传导阻滞；
3. 流行病学暴露史，指发病前30天内曾到过树林、灌木丛或草地等潜在性的蜱栖息地；
4. 曾去过流行区，指既往该地区至少有2例莱姆病确诊病例，或有蜱叮咬史者显示有蜱传播伯氏疏螺旋体感染的血清学证据；
5. 实验室检查　从感染组织或体液中分离到伯氏包柔螺旋体，或从血清、脑脊液（CSF）中检测到高滴度特异性抗体或双份血清特异性抗体滴度有增高，并排除了梅毒和已知可引起假阳性的生物学原因。具备上述5项中3项或3项以上者即可诊断为莱姆病。

早期慢性游走性红斑患者的血清抗伯氏疏螺旋体抗体阳性率为53%～67%，晚期患者为90%～100%。特异性IgM抗体通常在发病后第3～6周达到高峰。特异性IgG抗体水平高峰一般出现在神经和关节病变阶段，并可长期持续。如IgM检测长期阳性而IgG检测阴性，需考虑假阳性可能，这种情况在自身免疫性疾病、传染性单核细胞增多症、梅毒患者中可出现。慢性脑膜炎患者脑脊液抗螺旋体水平升高，有诊断价值。ELISA较为灵敏，特异性抗体效价大于1：200即具诊断价值。此外，近年免疫印迹法也应用于临床检测，敏感性比ELISA高。值得注意的是感染后有一窗口期，约4周后才能出现IgM类抗体，而IgG类抗体则在急性感染后6～8周才出现，且早期抗生素治疗可能影响机体的抗体应答，致使血清学检查持续阴性结果。

血、脑脊液、皮肤活检标本培养阳性，则可确诊，皮肤活检培养阳性率显著高于前两者。但培养检查历时较长（一般需要1～2个月），阳性率低，在临床上难以广泛应用。PCR在莱姆病第二期以后可得到阳性结果，其中以滑膜囊液最理想，敏感性约50%～70%。

【治疗和预防】

本病可有特效治疗，必须指出，处于疾病不同时期抗菌药物的选择与疗程略有不同，具体应用可参照表11-12-5。本病伴高度房室传导阻滞者除应用抗菌治疗外，同时给予监护，在完全性房室传导阻滞或心功能减退者单用抗菌药物治疗24小时内未缓解者，可用泼尼松短期治疗，每日40～60mg分次口服，病情缓解后减量，慢性关节炎功能显

著受损者可作滑膜切除术。

本病的预防主要在于防止蜱的叮咬。注意个人防护。被蜱叮咬后，当满足以下所有条件时，可用单剂多西环素预防性治疗：①被吸血后 36 小时以上才将蜱移除；②目前处于蜱移除后的 72 小时以内；③当地蜱的伯氏疏螺旋体携带率高于 20%；④没有多西环素禁忌证。在动物模型中，以重组 ospA 免疫鼠，可预防伯氏包柔螺旋体的感染。OspA 和 OspC 对于莱姆病疫苗的研制有较大意义。

表 11-12-5 莱姆病的药物预防和治疗

	药物	成人剂量	儿童剂量	疗程	副作用	备注
预防						
蜱叮咬	多西环素或随访	200mg 口服	≥8 岁，4mg/kg，最大剂量不超过 200mg/d	单剂	见下	
治疗						
ECM	多西环素	100mg 口服，每日 2 次	≥8 岁，4mg/kg 分 2 次服用，最大剂量不超过 100mg/d	14 天(10～21)	妊娠、哺乳期、8 岁以下儿童禁用，日光性皮炎、假膜性肠炎	与食物和较大量的液体同服可减少消化道反应
	阿莫西林	500mg 口服，每日 3 次	50mg/(kg·d)，分 3 次口服，单次最大剂量 500mg	14 天(14～21)	皮疹、腹泻、假膜性肠炎	
	头孢呋新	500mg 口服，每日 2 次	30mg/(kg·d)，分 3 次口服，单次最大剂量 500mg	14 天(14～21)	皮疹、腹泻、假膜性肠炎	
ECM 伴心脏传导阻滞	头孢曲松	2g 静注，每日一次	50～75mg/kg 静注，每日 1 次(最大剂量 2g)	14 天(14～21)	皮疹、腹泻、假膜性肠炎	使用方便，但价格较贵
	头孢噻肟	2g 静注，8 小时 1 次	150～200mg/(kg·d)，分 3～4 次静注(每天不超过 6000mg)	14 天(14～21)	皮疹、腹泻、假膜性肠炎	
ECM 伴面神经瘫痪	多西环素	100mg 口服，每日 2 次	≥8 岁，4mg/kg 分 2 次服用，最大剂量不超过 100mg/d	14 天(14～21)	见上	其他药物更为常用
	阿莫西林	500mg 口服，每日 3 次	50mg/(kg·d)，分 3 次口服，单次最大剂量 500mg	14 天(14～21)	见上	
	头孢呋新	500mg 口服，每日 2 次	30mg/(kg·d)，分 2 次口服，单次最大剂量 500mg	14 天(14～21)	见上	
ECM 伴脑膜炎	头孢曲松	2g 静注，每日一次	50～75mg/kg 静注，每日 1 次(最大剂量 2g)	14 天(14～28)	见上	
	头孢噻肟	2g 静注，8 小时 1 次	150～200mg/(kg·d)，分 3～4 次静注(每天不超过 6000mg)	14 天(14～28)	见上	

参考文献

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 2010.

2. Singh SK, Girschick HJ. Lyme borreliosis: from infection to autoimmunity. Clin Microbiol Infect, 2004, 10(7): 598-614.

3. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2006, 43(9): 1089-1134.

4. Bratton RL, Whiteside JW, Hovan MJ, et al. Diagnosis and treatment of Lyme disease. Mayo Clin Proc, 2008, 83(5): 566-571.

第五节 回 归 热

卢洪洲

回归热(relapsing fever)是由回归热螺旋体经虫媒传播引起的急性传染病，其临床特点为急起急退的发热、全身肌肉酸痛、一次或多次复发、肝脾大等，重症可有黄疸和出血倾向。回归热根据传播媒介不同，可分为虱传回归热和钝缘蜱传回归热，曾在我国流行的回归热主要是虱传回

归热。

【病原】

引起回归热的螺旋体均属螺旋体科(*Spirochaetaceae*)，疏螺旋体属(*Borrelia*)。疏螺旋体包括两个分支，一支可引起莱姆病，包括伯氏疏螺旋体(*B. burgdorferi*)等。另一支可引起回归热。引起虱传回归热的螺旋体只有1种，通常即称为回归热螺旋体。导致蜱传回归热的螺旋体约有20种，根据媒介昆虫软体蜱的种类命名，包括达氏疏螺旋体(*B. duttoni*)等。许多啮齿类动物及一些小动物均是疏螺旋体的储存宿主。引起两种类型回归热的螺旋体形态基本相同，革兰染色阴性，长5～40μm，宽0.2～0.5μm；具有3～10个粗大而不规则的螺旋，两端尖锐，电镜下菌体两端各有1束由12～15条轴丝构成的鞭毛样物。在周围血涂片中极易找到，在暗视野下可见灵活的螺旋状活动，向各方向作快速旋转游动。引起回归热的螺旋体体壁不含脂多糖，但有内毒素样活性。回归热螺旋体可通过质粒上 *vmp* 基因重排，编码产生外膜上的主要变异蛋白(variable major proteins，Vmp，包括Vsp和Vlp)使体表抗原变异而逃逸机体免疫。

引起回归热的螺旋体在一般培养基上不能生长，须用含有血液、腹水或组织(如兔肾)碎片的培养基(如加入兔血的BSK-H完全培养基)，微需氧环境，37℃ 2～3日可见繁殖(繁殖周期为8～9小时)，在鸡胚绒毛尿囊膜上生长良好，以横断分裂进行繁殖。该螺旋体对干燥、紫外线、热和多种化学消毒剂均较敏感，但耐低温，在血凝块中于-73℃时可存活数月之久。虱传回归热和蜱传回归热两者的病原间有一定程度的交叉免疫反应。

【流行病学】

虱传回归热曾是一种全球性的重要流行病，流行季节为冬春季。其流行常与饥荒、战争、不良卫生条件、居住拥挤等社会条件有关。在第一次和第二次世界大战期间，本病曾发生过大规模流行，造成至少100万人死亡。本病常与虱传流行性斑疹伤寒同时流行，甚至一人同时感染两病。虱传回归热现仅主要流行于非洲的东北部及南美洲的一些国家和地区。新中国成立后已很少有本病报道。蜱传回归热为自然疫源性疾病，主要散发于热带地区，如非洲东部和西部地区、地中海流域，发病者多居住于蜱回归热流行区或曾到该地区旅行。蜱传回归热的发病季节以春、夏季为多。近来旅行或探险相关性蜱传回归热几乎每年均有病例报道，且部分病例临床表现严重。

(一)传染源　患者是虱传回归热的唯一传染源，以人-体虱-人的方式传播。啮齿目、兔型目动物和患者是蜱传回归热的主要传染源。

(二)传播途径　体虱是虱传回归热的主要媒介，其他尚有头虱、臭虫等。当虱吸吮患者血液后，螺旋体在5～6日后即自胃肠道进入血液中大量繁殖，但不进入唾液腺、卵巢和卵。人被虱叮咬后因抓痒将虱体压碎，螺旋体自体腔内逸出，随皮肤创面进入人体，也可因污染手指接触眼结膜或鼻黏膜侵入体内。螺旋体在虱体内不经卵传至后代，唾液、分泌物不具有传染性。

蜱是蜱传回归热的主要传播媒介，蜱因刺蜇感染有回归热螺旋体的啮齿类动物、人而携带病原体。当携带有病原体的蜱刺蜇吸血时可直接将其从皮肤创口注入人体，此过程可在5～20分钟内完成，且经常发生在夜间人入睡后，被咬者无痛感，所以此途径在疾病流行上具有重要意义。蜱粪便和体腔内(压碎后)的病原体也可经皮肤破损处侵入体内。

患者血液在发作间歇期仍具传染性，故输血亦可传播本病。研究发现亦可通过母婴途径传播，引起新生儿回归热。

(三)易感者　人群对本病普遍易感，男女老幼的发病率一般无明显差别。某些山区居民或山区、洞穴探险者由于接触蜱的机会较多，相对容易感染蜱传回归热。患病后的免疫力短暂，1年后多可再感染。

【发病机制与病理】

螺旋体自皮肤、黏膜侵入体内后，即在血液循环中迅速繁殖生长，螺旋体浓度可达10^3～10^5个/μl，从而导致螺旋体血症。病原体可捕获宿主的H因子(CFH)及C_4结合蛋白(C_4BP)等以抑制机体补体系统的激活和杀伤，从而逃避宿主的免疫杀伤。并可激活多种炎症介质，如凝血因子、前激肽释放酶及补体系统等；另外可释放热稳定性的致热因子，激活单核-巨噬细胞，使其释放白细胞致热原和凝血因子Ⅲ等。侵入体内螺旋体可引起人体的体液免疫和细胞免疫，且以体液免疫为主，当人体对螺旋体引起的免疫反应产生以IgM和IgG为主的特异性抗体如溶菌素、凝集素、制动素等后(约螺旋体血症2～3天)，螺旋体即在单核-巨噬细胞系统内被吞噬和溶解，并从周围血中消失，高热骤退，转入间歇期，但在肝、脾、脑、骨髓中的病原体并未完全被杀灭，通过抗原性变异成为对抗体有抵抗力的变异株，这些螺旋体繁殖到一定数量后再次进入血液引起第二次发热(回归热)。侵入体内的病原体又可和血纤维蛋白溶酶原结合，引起纤维蛋白酶的激活以溶解细胞外成分和基底膜，从而激活胶原酶，即病原体可损害毛细血管内皮细胞和破坏红细胞导致溶血性贫血、出血倾向及黄疸等。

回归热发作期和间歇期的交替与螺旋体的增殖、抗原变异及机体的免疫反应相关，是免疫反应的一种特殊现象。螺旋体抗原易产生变异，使初发产生的抗体不能凝集溶解复发的螺旋体，每次复发的螺旋体在抗原性上是改变了的新种，复发的次数越多则不同抗原性的变种亦越多。反复发作多次，至病原体抗原变异不能超越特异性抗体的作用范围时，抗体产生足够的免疫力，螺旋体被全部杀灭，疾病

方痊愈。螺旋体在间歇期隐藏于内脏内，如肝、脾、肾、脑、骨髓等，尤其是有丰富单核-巨噬细胞系统的组织中。某些患者的免疫反应不易清除在眼、脑、脑脊液处的病原体，螺旋体可在这些部位存活数年，在免疫力低下时可再次发作。

螺旋体对脏器的损伤主要见于脾、肝、肾、心、脑、骨髓等，以脾的变化最显著。脾脏肿大，质软，有散在的梗死、坏死灶及小脓肿，镜检可见巨噬细胞、浆细胞等浸润和单核-巨噬细胞系统增生。肝脏时有肿大，可见散在的坏死灶、出血、弥漫性充血和浊肿性退行性变。脾大，有滤泡灶性脓肿，偶可产生自发性脾破裂。心脏有时呈弥漫性心肌炎，有网状细胞浸润和间质性病变。肾浊肿、充血，曲管内有时可找到病原体，肺可有出血。骨髓显著充血，幼粒细胞高度活跃，在周围血液内可见螺旋体被白细胞吞噬现象。脑充血水肿，有时出血。本病的病理变化虽缺乏特殊性，但典型螺旋体在血、骨髓、肝、脾、脑、脑脊液、尿、前列腺液等处的检出，有助于与其他疾病鉴别。

【临床表现】

虱传回归热和蜱传回归热的临床表现基本相同，前者较后者重。回归热发病前常有一段潜伏期，潜伏期长短不一(2～21天)，虱传回归热平均潜伏期为8天，蜱传型为7天。绝大多数起病急骤，缓慢起病者较多见于蜱传型。可有1～2天前驱期，如头痛、乏力、低热、恶心、呕吐等。虱传回归热体温多于1～2天内迅速高达40℃左右，多伴有畏寒寒战，大多呈持续型，少数为弛张型或间歇型。蜱传回归热症状较轻，体温多为不规则间歇热，上呼吸道症状多。剧烈头痛及全身肌肉骨骼疼痛为本病突出症状，尤以腓肠肌显著。部分可伴有恶心、呕吐、腹泻、腹痛、咽痛、关节痛、咳嗽、畏光、斑疹、颈部僵硬等。高热期间可有呼吸急促、心动过速、脱水、神志不清、谵妄、抽搐、眼球震颤、脑膜刺激征等(虱传型30%、蜱传型8%～9%)。早期可出现轻度鼻出血、镜下血尿；后期因肝脏损害可出现持续性鼻出血及广泛性瘀斑，胃肠道出血、泌尿道和颅内大出血也有报道。面部红，眼结膜常充血、畏光。肺底闻及啰音、胸痛伴胸膜摩擦音、奔马律及室性期前收缩等，心脏扩大及心力衰竭亦非罕见。约3/4的虱传回归热病例出现脾脏肿大，而脾大仅见于1/3的蜱传回归热；约2/3的虱传回归热病例肝脏肿大伴压痛，重症病例可出现黄疸，尤其是在经过反复几次发热后，肝脏损害较大时常出现，蜱传回归热病例约1/5患者出现肝大，有黄疸者约1/10左右。部分回归热患者淋巴结可肿大，皮肤有时出现一过性点状出血性皮疹。少数病例可发生弥散性血管内凝血。发病2～7天后(虱传型平均在5天，蜱传型平均在3天)，绝大多数患者出现自发危象，表现为寒战、僵直、体温上升、代谢加快，随后体温下降、出汗，外周血容量减少，甚至休克。这种危象可致高达10%的患者死亡。随后进入无热间歇期，可有直立性低血压，多数患者感乏力、精神委靡，但大部分症状消退，肝脾缩小，黄疸亦见减轻。无热期((蜱传型平均7天，虱传型平均9天)后多数患者有复发，此时全部症状再度出现，复发除第1次以外大多症状较轻，病程也较短，间歇期则逐次延长。虱传型复发1次者约50%，2次者约20%，2次以上者约1%～2%，无复发者约25%。虱传型的复发较蜱传型为少，后者一般复发3～9次，有多至14次者。儿童患者的临床表现较轻，其发病率较成人低，治疗中雅-赫反应(Jarish-Herxheimer reaction)亦少而轻。蜱传型在发病前可因蜱刺蜇而局部产生紫红色皮炎，中央隆起，伴痒感，稍痛，搔破后易感染化脓，局部淋巴结经常肿大。回归热可引起神经系统的症状，主要包括谵妄、面部麻痹、假性脑膜炎、脑膜脑炎等，有时可发生神经根病，且通常于第二次发热发作后发生。蜱传型回归热侵犯中枢神经系统者较虱传型回归热少见，且很少有持久性后遗症。

【并发症】

患者病程中易并发支气管肺炎，常为致死原因。孕妇易发生流产、早产或死产及致死性的新生儿感染。脾出血、脾破裂、阑尾炎样急性腹痛偶有发生。此外，尚可有DIC、中耳炎、结膜炎、虹膜炎、虹膜睫状体炎、脉络膜炎、视网膜炎、腮腺炎、多发性关节炎、脑膜脑炎、脑神经炎、心内膜炎、心肌炎等。蜱传回归热的并发症以眼部及神经系统症状为突出，局限性偏瘫、失语、脑神经麻痹等常在反复几次发热后出现，并可称为后遗症。

【实验室检查】

(一) 周围血象　白细胞计数多升高，甚至可达$25\times10^9/L$，蜱传型中2/3和虱传型中1/3的患者白细胞在正常范围内，中性粒细胞比值和计数常升高，淋巴细胞比值和计数多减少。贫血在多次复发后显著，血小板可减少，出血时间、凝血时间均在正常范围，但凝血酶原时间及活化部分凝血激酶时间常延长。血沉常增快(110mm/h)。

(二) 病原学　由于本病患者发热期血清中含有大量病原体，故在发热期取血(或骨髓)作涂片或血厚涂片用Wright-Giemsa染色、吖啶橙染色或在暗视野检查，可发现典型的疏螺旋体(蜱传型的血中病原体常较少)。血涂片找螺旋体的敏感性和患者血液中病原体的数量相关，认为多数患者在发热期外周血涂片中可观察到螺旋体或典型螺旋体菌，也可作厚血片在低倍镜下观察病原体特征性的运动，或离心浓缩后染色检查(必要时采血1～2ml接种于小鼠腹腔中，一般于1～2日内在血中可检出病原体)。定量黄色层分析(quantitative buffy coat analysis，QBC)可观察到很多螺旋体原虫。BSK-H完全培养基可用于病原体的培养，由于培养螺旋体病原体需要这种特殊的培养基，故病原体培养临床应用价值不大。

(三) 尿和脑脊液检查　尿中常有少量蛋白、红白细胞及管型，有时出现"急性出血性肾炎"的表现，不少患者的尿

中和前列腺液中有活的螺旋体。少数患者的脑脊液压力可稍增高，蛋白质和白细胞计数增多，以淋巴细胞为主，但糖多正常，部分患者脑脊液中可发现红细胞，有中枢神经系统表现者12%脑脊液涂片检查及动物接种可发现病原体，脑脊液PCR检测和序列分析法亦可明确诊断。

（四）血清免疫学试验　发热期取血清做补体结合试验、凝集、制动和杀螺旋体等试验，以检测血清特异性抗体，如抗螺旋体的IgM抗体、IgG抗体。也可做间接荧光抗体测定、ELISA、蛋白质印迹法（western blot）、DNA印迹法（southern blot）、凝胶电泳（SDS-PAGE）等。但由于病原体种株不同，变异多，灵敏度不高，且与其他螺旋体属（如引起莱姆病的菌株）有交叉反应，故特异性也受影响。

（五）血生化检验　血清C反应蛋白升高，可高达300mg/L以上，部分患者血清转氨酶、碱性磷酸酶和γ-谷氨酰胺可升高，严重者血清胆红素上升，甚至有高达270μmol/L者。

（六）分子生物学检查　分子生物学检查的敏感性较免疫学方法显著增高，此外还具有高度的特异性，并且经测序可将螺旋体鉴定至种。16S rRNA基因序列分析有助于临床上诊断波斯疏螺旋体导致的回归热，且研究证实其和HM161645基因分析（GenBank中波斯疏螺旋体特异性基因片段）具有同样的特异性。多重PCR检测、荧光定量PCR等一系列PCR衍生分子生物学方法已广泛用于回归热的临床诊断。

【诊断与鉴别诊断】

季节、地区、个人卫生情况、野外作业史、有无携带体虱、蜱等均有重要参考价值。临床表现如骤然起病，发热，甚至高热，严重全身肌肉关节酸痛、腓肠肌剧痛拒按、剧烈头痛、鼻出血、肝脾大、皮疹或黄疸，均属典型症状，也有助于诊断。当发热呈回归热型而有多次复发时则诊断可基本成立。血、尿、脑脊液等标本中或动物接种后发现回归热病原体或分子生物学方法检测到特异性DNA或RNA基因序列为确诊的依据。

本病急性期的临床表现易与流行性斑疹伤寒、莱姆病、钩端螺旋体病、结核病、登革热、流行性出血热、流感、疟疾、伤寒、肺炎等相混淆，需注意鉴别诊断，还需注意排除HIV感染、弓形虫感染、尼西罗病毒感染等。回归热患者一经复发，诊断较易确定。

【治疗】

对于确诊或高度怀疑的回归热病例应及时治疗，主要包括一般对症治疗和抗菌药物治疗。

（一）一般和对症治疗　高热时卧床休息，给予高热量流质饮食，酌情补液，保持大便通畅。自发危象及雅-赫反应出现高热时注意及时物理降温。发生神经精神症状时，给予镇静药物。热退时注意发生休克及循环衰竭。毒血症严重时可采用肾上腺皮质激素短程口服或静注。

（二）抗菌治疗　青霉素（氨苄西林）、四环素、氯霉素、红霉素、多西环素或头孢曲松等抗生素均为特效药物，能清除血液内螺旋体。虱传回归热可单次给药，蜱传回归热根据病情严重程度，多需7～10天疗程，根据病情可选口服给药或静脉给药。对于怀疑颅内感染或病情严重时，静脉给予抗菌药物可有效清除病原体，体温控制或病情缓解后可改为口服药物治疗，并且抗菌疗程需根据病情延长至14天甚至更长。部分回归热患者在给药后12小时内可发生雅-赫反应（Jarisch-Herxheimer reaction），尤其是给予四环素类药物后，且虱传型较蜱传型反应严重，研究指出高达54%的蜱传型患者在给药2小时内可发生雅-赫反应。其严重程度与血内螺旋体数量的消失及被清除的速度有关。起初表现为寒战、僵直、发热（体温上升0.5～1℃）、心动过速、心排血量增高、肺泡通气过度、外周血管阻力增加，肺动脉压升高甚至全身动脉压降低，导致有效循环血量不足等。该反应持续时间通常<4小时，所以在应用抗生素后最好观察12～24小时。糖皮质激素、非甾体类抗炎药或对乙酰氨基酚，虽可降低体温，但不能有效改善心肺功能紊乱。具体用药可参照表11-12-6，同时亦可联合使用抗菌药物，尤其在病情严重、明确诊断前，可经验性联合应用抗生素。

孕妇及小于8岁儿童禁忌使用四环素类抗生素，建议使用大环内酯类抗生素，如红霉素或琥乙红霉素，亦可使用青霉素、头孢曲松。

表11-12-6　回归热抗菌治疗方案

药物	虱传型 疗程：单次给药	蜱传型 疗程：7～10天
口服		
红霉素	500mg	500mg　q6h
四环素	500mg	500mg　q6h
多西环素	100mg	100mg　q12h
氯霉素	500mg	500mg　q6h
肠道外给药		
红霉素	500mg	500mg　q6h
四环素	250mg	250mg　q6h
多西环素	100mg	100mg　q12h
氯霉素	500mg	500mg　q6h
普鲁卡因青霉素	60万U	60万U　qd
头孢曲松	2.0g	2.0g　qd

【预后】

预后取决于治疗的早晚、年龄及有无严重并发症等。儿童预后良好，但老年衰弱者、孕妇及1岁以下幼儿的预后欠佳。并发严重黄疸、支气管肺炎、心内膜炎、脑膜脑炎等患者病情险恶。及时使用抗生素进行抗病原体治疗，病死

率小于5%；未治者虱传型和蜱传型的病死率分别为10%～70%和4%～10%。未经特效治疗的回归热患者，其眼和神经系统后遗症较多见。

【预防】

在整个流行过程中切断传播途径是预防本病的关键措施，控制传染源也需同时进行。目前尚无有效的保护人群的人工免疫方法。

（一）管理传染源 患者必须住院隔离至体温正常后15天，接触者灭虱后需观察14天以彻底灭虱。蜱传型的主要传染源是鼠类，必须大力开展防鼠、灭鼠及预防蜱、灭蜱工作。

（二）切断传播途径 用各种方法杀灭蜱、虱。患者沐浴更衣，毛发部位需清洗多次，并喷洒杀虫剂如1%～3%马拉硫磷等于衣服及毛发内。

蜱主要存在于地面、屋角和道路两侧，可定期喷洒杀虫剂，如马拉硫磷、二嗪农及毒杀蜱等。

（三）保护易感者 主要为个人防护，灭虱时要穿防护衣，在野外作业时必须穿防蜱衣，口服多西环素可有效防止发生。

参考文献

1. Lopez JE, Schrumpf ME, Nagarajan V, et al. A novel surface antigen of relapsing fever spirochetes can discriminate between relapsing fever and Lyme borreliosis. Clin Vaccine Immunol, 2010, 17(4): 564-571.

2. Reller ME, Clemens EG, Schachterle SE, et al. Multiplex 5′ nuclease-quantitative PCR for diagnosis of relapsing fever in a large Tanzanian cohort. J Clin Microbiol, 2011, 49(9): 3245-3249.

3. Schott M, Grosskinsky S, Brenner C, et al. Molecular characterization of the interaction of Borrelia parkeri and Borrelia turicatae with human complement regulators. Infect Immun, 2010, 78(5): 2199-2208.

4. Toledo A, Anda P, Escudero R, et al. Phylogenetic analysis of a virulent Borrelia species isolated from patients with relapsing fever. J Clin Microbiol, 2010, 48(7): 2484-2489.

5. Woodman ME, Cooley AE, Avdiushko R, et al. Roles for phagocytic cells and complement in controlling relapsing fever infection. J Leukoc Biol, 2009, 86(3): 727-736.

6. Tick-borne relapsing fever in a mother and newborn child-Colorado, 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2012, 61(10): 174-176.

7. Bottieau E, Verbruggen E, Aubry C, et al. Meningoencephalitis complicating relapsing Fever in traveler returning from senegal. Emerg Infect Dis, 2012, 18(4): 697-698.

8. Colin de Verdiere N, Hamane S, Assous MV, et al. Tick-borne relapsing fever caused by Borrelia persica, Uzbekistan and Tajikistan. Emerg Infect Dis, 2011, 17(7): 1325-1327.

9. Parola P, Diatta G, Socolovschi C, et al. Tick-borne relapsing fever borreliosis, rural senegal. Emerg Infect Dis, 2011, 17(5): 883-885.

第六节 鼠咬热

卢洪洲

鼠咬热（rat bite fever, RBF）是一种由啮齿类动物（主要为鼠类）咬伤或抓伤后，导致人体感染小螺菌或念珠状链杆菌引起的动物传染病。由进食被念珠状链杆菌污染之食物或水源所致的感染性疾病，称之为哈佛山热（Haverhill fever, HF）。

【病原】

病原体为小螺菌和念珠状链杆菌，是鼠类咽喉部的常见正常菌群。

（一）小螺菌 形态粗短、螺旋形，两端尖，长1.7～5μm，宽0.2～0.5μm，革兰染色阴性。有2～6个规则的螺旋，菌体两端有一根或多根鞭毛，在暗视野显微镜下活动迅速，可循其长轴旋转、弯曲，亦可借助鞭毛多方向快速穿行。本菌人工培养方法不能生长，须将含有菌体的标本接种于动物（几内亚猪、豚鼠或大、小白鼠）腹腔内始能分离此菌。

（二）念珠状链杆菌 菌体呈短杆状，长1～5μm，宽0.1～0.7μm，常排列成不分枝的长链状，可达10～150μm，菌体中有念珠状隆起。革兰染色阴性、无动力，不耐酸。念珠状链杆菌在普通培养基中不易生长，只能在含有10%～20%的血液或血清或腹水培养基上生长。初次分离中，念珠状链杆菌多表现为专性厌氧，但在次培养时，则兼性厌氧。在液态培养基上，细菌菌落外形似烟团状（puff-ball）或面包碎屑样（bread-crumb like）。在低葡萄糖胺和少胞壁酸的培养环境中，易形成L型念珠状链杆菌，此菌落外观呈煎蛋样，难以与支原体菌落区别。但可通过蛋白电泳或者16S rDNA扩增测序分析鉴别。有时念珠状链杆菌使用革兰染色以及吉姆萨染色均不理想。

【流行病学】

此病最早见于2300年前印度Wegabhatt的描述。近代由Wilcox在1839年做了描述，之后于1916由Blake和Tileston从鼠咬伤后间断发热的患者血液中分离出了一种链状微生物体，终于在1925年经分离培养确认为念珠状链杆菌。而1916年，在日本的Futaki研究下，发现鼠咬热亦可由另一种病原感染所致，此后于1924年被命名为小螺菌。本病散发于世界各地，但报道病例均较少。小螺菌鼠咬热主要在亚洲地区流行，国内所见病例主要为小螺菌所致，而念珠状链杆菌鼠咬热全世界均有报道，但多见于北美洲。

（一）传染源 主要为家鼠、宠物鼠以及实验室用鼠。包括大鼠、小鼠、豚鼠、松鼠、田鼠、鼬鼠等，猫、狗等偶也可

作为传染源。

（二）传播途径　人主要通过病鼠啮咬、搔抓而感染，病原菌从皮肤破损处进入人体。小螺菌一般存在于病鼠的口咽部、血液或眼睛分泌物中。念珠状链杆菌则存在于病鼠或带菌鼠的唾液及鼻咽分泌物中。

（三）易感者　人群普遍易感。但与动物接触尤其是鼠类，接触机会多者为此病危险人群，如野外露宿、农民、打猎者、污水处理人员以及实验室人员和宠物相关工作者。因儿童与动物接触较多，故约50%以上之鼠咬热患者为婴幼儿。

【发病机制与病理】

鼠咬热的病变为非特异性。病原菌从伤口进入人体，继而沿淋巴系统侵入局部淋巴结，生长繁殖后导致局部淋巴结炎。小螺菌从初期病灶反复侵入血液循环，引起菌血症和毒血症症状。在小螺菌所致的局部病灶中可见上皮细胞变性和坏死，真皮和皮下脂肪层有单核细胞浸润和水肿。皮疹内血管扩张，内皮细胞肿胀，并有单核细胞浸润。病变肝小叶中心充血、出血和坏死，心肌和肾小管上皮细胞有浑浊、肿胀和退行性变，脾和局部淋巴结肿大，伴增生现象。

由念珠状链杆菌所致的基本病变为各脏器充血、水肿和单核细胞浸润。通过对念珠状链杆菌感染者尸检，可见吞噬红细胞现象、肝脾大、间质性肺炎、淋巴结肿大，也可见心内膜炎和心肌炎，常伴有肾脏和肝脏的退行性变。临床资料显示念珠状链杆菌偏嗜浆膜腔。皮损部位活检可发现白细胞破裂性血管炎。实验室感染小鼠可引起多关节炎，感染24小时内可见骨关节腔脓性纤维蛋白渗出，之后4天内主要表现为巨噬细胞聚集，1周内出现脓肿和坏死，2周时会发展为骨膜炎，接着3周内纤维结缔组织增生。多关节炎的程度取决于感染病原的数量。

11

【临床表现】

鼠咬伤后约1%～10%人群出现鼠咬热病原体感染症状。

（一）小螺菌鼠咬热　潜伏期2～3周，长者可达4个月左右。鼠咬后伤口如无继发感染，可于数日内暂时愈合。经潜伏期后（多在1～4周后），急骤发病。原已愈合的咬伤处疼痛、肿胀发紫以及坏死，其上覆以黑痂，脱痂后成为硬结性下疳样溃疡。局部淋巴结肿大，质韧，并有压痛，但不粘连。常伴有淋巴管炎，在皮肤表面可出现红线。全身症状表现为突然寒战、高热、体温迅速上升至40℃左右。热型多为弛张热，发热持续3～5日后于1～2天内在大汗中体温急剧降至正常。高热时常伴有头痛、乏力、出汗、肌痛、关节痛等全身中毒症状。严重者有恶心呕吐、腹泻和中枢神经系统症状如谵妄、昏迷、颈强直等，脾常肿大，肝亦可触及。可伴见全身皮疹，桃红色，多有痒感。全身症状可于热退后随之消失。经3～9日间歇期后，体温又复上升，毒血症症状又重新出现，局部伤口及淋巴结肿大也常增剧。此种发热、退热常出现6～8次，共持续数周至数月，甚至达1年以上，但多在2个月内发热消失，临床症状逐次减轻，之后趋于痊愈。临床上有发作1～2次的顿挫型和多次发作的迁延型。后者常伴有肾炎、肝炎、心肌炎、脑膜炎和贫血等并发症。据文献报道，未经治疗之病例，病死率约为6.5%。

（二）念珠状链杆菌鼠咬热　潜伏期为3～21天左右，一般为2～3日。咬伤处很快愈合，无硬结样溃疡形成，局部淋巴结亦无明显肿大。之后出现临床症状群，多表现为突起高热，伴有寒战、呕吐、头痛、剧烈背痛、关节酸痛等毒血症症状。热型呈间歇热或不规则热，可于2～3日后缓解，但又迅速上升而呈马鞍型。复发少见。75%患者于病程1～3日出现皮疹，一般为斑丘疹，呈离心性分布，也可表现为瘀点、瘀斑，偶成脓疱。手掌以及足底也可有皮疹。皮疹可持续1～3周，大约20%疹退后出现脱屑。约50%～70%患者在病后2周出现对称性多发性关节痛或关节炎。关节红肿疼痛是本病特征，以大关节多见，非游走性，可有纤维蛋白渗出液，常多个关节同时或相继受累，如膝、踝、腰、手掌、肘、肩关节等。痊愈后常可恢复正常，极少数有运动障碍后遗症。此外，患者可能于急性期并发支气管肺炎，也观察到有肝脓肿、脾脓肿、皮肤脓肿形成和脑炎、胰腺炎、腮腺炎、前列腺炎等。婴幼儿患者以腹泻以及体重减轻较多见。最严重的并发症为细菌性心内膜炎，在原有心脏瓣膜病变的患者中更易发生。此并发症者病死率可达53%。若无并发症发生，病程持续2周，可自动消退。少数未经治疗者可持续或反复出现发热和关节炎，甚至迁延数年，并可伴发贫血。皮疹一般不复发，不经治疗者病死率可达7%～13%。

【实验室检查】

（一）周围血象　白细胞可达（10～20）×10^9/L，可伴有核左移。小螺菌型患者反复发热消耗后可出现贫血、低蛋白血症，嗜酸性粒细胞偶有增多。

（二）血培养及暗视野检查　血液、关节腔积液、脓液、伤口渗出液或淋巴结穿刺液作暗视野检查，可找到典型的病原菌。将念珠状链杆菌型患者的血标本接种于含有血清、腹水等的特殊培养基中可获阳性结果。但在抗感染治疗后，培养阳性率有所下降。

（三）动物接种　取患者血液、伤口渗出液或淋巴结穿刺液接种于几内亚猪或小鼠腹腔。之后约5～15天，于接种动物抽取血清，作暗视野检查，可找到典型的小螺菌。但耗时耗力，难以常规开展。

（四）血清免疫学试验　小螺菌型的梅毒血清反应大多呈弱阳性，念珠状链杆菌型约1∶4阳性。起病10日左右血中出现凝集素，1～3个月达高峰，效价1∶80以上或病程后期效价增加4倍以上具有诊断价值。有报道最大效

价可达1∶5120。特异性凝集素常在5个月至2年后转阴,但可保持低效价达7年之久。酶联免疫吸附试验亦可用于检测念珠状链杆菌特异性抗体。

(五)分子生物学检查 可从关节腔积液、血、脑脊液等标本中提取出致病菌的核酸,经PCR扩增其16S rDNA,测序后可鉴定出菌种。此方法灵敏度较高,但念珠状链杆菌与纤毛菌属有较高相似度,需要结合临床表现多加分析。

【诊断与鉴别诊断】

具有鼠类接触史(如咬伤、抓伤等)、毒血症症状、皮疹、硬结性溃疡、关节症状等有重要参考价值。若合并免疫力低下之基础病,如未经治疗之糖尿病、AIDS者,尤应注意此病可能。确诊有赖于病原菌的检出或特异性抗体增长4倍以上。因病原培养困难,若16S rDNA扩增测序结果支持,亦可结合临床表现确诊。小螺菌型和念珠状链杆菌型的鉴别在于:①前者的潜伏期较长,局部有硬结性溃疡;②后者有渗出性关节炎,复发少见。两者的区别及所致疾病鉴别见表11-12-7。

鼠咬热如无明显鼠咬史或局部病灶,易与回归热、疟疾、立克次体病、钩端螺旋体病、脑膜炎球菌败血症等混淆,主要依靠血涂片、血培养、血清免疫学检查、动物接种等予以区别。

表11-12-7 两种鼠咬热比较

	念珠状链杆菌	小螺菌
病原形态	革兰阴性杆菌	革兰阴性螺杆菌
地理分布	全世界,多见于北美、欧洲	多见于亚洲,欧洲、美洲亦可见
传播方式	鼠咬伤、抓伤;或经消化道(哈佛山热)	鼠咬伤
伤口	很快愈合	很快愈合,但于临床症状出现时已愈合伤口再次出现皮损
临床初期表现	发热、寒战、呕吐、头痛	发热、寒战、呕吐
局部表现	轻微淋巴结炎	局部淋巴管炎、淋巴结炎
发热类型	不规则回归热(2～3天)	规则回归热(2～3周)
关节炎	常见(约49%可出现)	少见
皮疹特点	麻疹样皮疹或紫癜样皮疹(约75%出现)	斑丘疹,常融合成片(约50%出现)
确诊依据	病原培养、分子生物技术(PCR等)	暗视野显微镜、动物接种
首选抗菌药物	青霉素	青霉素
未经治疗病死率	7%～13%	6.5%

【预后】

若未能正确使用抗菌药物,前两者的病死率均可达10%左右,及时应用抗菌药物后很少死亡。死亡原因主要为心内膜炎、支气管肺炎,继发细菌败血症等,有严重中枢神经系统症状者预后也较差。心内膜炎一般发生于病程后期,虽用有效抗菌药物也常难控制。必要时需要配合外科手术治疗。

【治疗】

一般治疗和对症治疗与其他急性传染病相同。局部治疗虽不能防止本病发生,但对防止继发性感染甚为重要。鼠咬后应立即用酒精洗净包扎,并加注破伤风抗毒素。

念珠状链杆菌对庆大霉素、青霉素、氯霉素、红霉素、克林霉素、四环素以及头孢菌素和万古霉素敏感,有报道称,发现念珠状链杆菌对诺氟沙星、多黏菌素B以及复方磺胺甲噁唑耐药,亦有发现对头孢菌素和氨基糖苷类耐药之菌株。临床治疗上首选青霉素,青霉素每日儿童静脉用量为2万～5万U/(kg·d),共5～7天,然后继续口服同类型抗菌药物7天。成人量为160万U,分2次肌注,小螺菌型可用较小剂量,每日40万～80万U,分2次肌注(以防赫氏反应),疗程7～14天。如病原体为L型耐药菌,则剂量应加大至每日成人600万U以上。如有心内膜炎等并发症时,则青霉素的每日剂量可增至1200万U以上,疗程4～6周,并可考虑与氨基糖苷类抗菌药物如链霉素合用。对青霉素过敏者,可以采用多西环素口服,100mg/次,每日2次,疗程相同。

【预防】

由于本病人群普遍易感,且尚无有效疫苗预防。故对于工作、生活环境中常接触老鼠等动物的人群,如流浪者、

农民、污水处理工人和野外旅行者、宠物相关工作人员等，应注意自身防护。包括使用工作服、手套以及面罩等。在多鼠环境下要特别保护婴儿和久病虚弱者，防止被鼠咬伤。若被鼠咬，除彻底清创消毒伤口外，应考虑给予青霉素预防注射。并嘱若出现不适症状时，应及时就诊。

参考文献

1. Gaastra W, Boot R, Ho HTK, et al. Rat bite fever. Vet Microbiol, 2009, 133(3): 211-228.

2. Khatchadourian K, Ovetchkine P, Minodier P. The rise of the rats: A growing paediatric issue. Paediatr Child Health, 2010, 15(3): 131-134.

3. Chean R, Stefanski DA, Woolley IJ, et al. Rat bite fever as a presenting illness in a patient with AIDS. Infection, 2012, 40(3): 319-321.

4. Dewing D, Nayar R, McArthur P. Rat bite fever with flexor tenosynovitis: case report and review. Eur J Plast Surg, 2011, 34(4): 293-295.

第十三章　寄生虫性疾病

第一节　阿 米 巴 病

张文宏

阿米巴病(amebiasis)是溶组织内阿米巴引起的疾病。多数情况下，原虫寄居于大肠腔内而无症状，呈携带状态。也可侵入肠壁，最常见者为结肠溃疡与炎性损伤，引起从慢性轻度腹泻到暴发性痢疾等各种类型的阿米巴肠病。如病原体由肠道经血流侵入肝脏(亦可经局部直接蔓延)、肺及脑等肠外组织，则产生相应脏器的阿米巴病，最常见者为阿米巴肝脓肿。此外，肠阿米巴还可侵犯邻近部位如皮肤以及女性的宫颈与阴道等。

一、阿米巴肠病

阿米巴肠病是溶组织内阿米巴引起的肠道感染，以近端结肠和盲肠为主要病变部位。90%以上的肠阿米巴为无症状携带，病情轻重悬殊，典型的以痢疾症状为主，易于复发，变成慢性。

【病原】

溶组织内阿米巴有两种形态，即滋养体和包囊。包囊是传播疾病的唯一形态，是原虫的感染型。滋养体是寄生形式，寄生于肠腔和结肠壁中，以二分裂法繁殖，无氧条件下生长最好，需细菌或其他组织才可生存，在体外不能增殖。包囊被吞噬后在回肠下部和盲肠去包囊，成为小滋养体。大多数无症状感染者体内阿米巴原虫以小滋养体形式存在。小滋养体直径10～20μm，运动迟缓，以吞噬细菌为主，因其不侵犯肠壁，仅寄生于肠腔，而称肠腔型滋养体。小滋养体随食物残渣向结肠远端运送，在肠腔中逐渐形成包囊，随粪便排出体外。肠蠕动加快时(包括应用导泻药)，不成形的粪便中可有小滋养体排出体外。小滋养体即包囊前期，是大滋养体和包囊的中间过渡类型。

发生侵袭性病变时，侵入组织的阿米巴原虫形态和习性发生明显变化，体积增大，直径可达30～40μm，活动性强，光镜下可见虫体伪足的定向活动，内胞浆中除核和各种食泡外，常有被吞噬的红细胞、组织碎屑和细胞碎片，是识别大滋养体的重要标志。大滋养体是其致病型，常见于急性期患者的粪便和病灶组织中，故又称组织型滋养体，排出体外后迅速死亡。

正常情况下，原虫以包囊形式排至体外，包囊直径10～15μm。未成熟的包囊有一个核、糖原空泡和染色小体，随着逐渐成熟，变为四个核，其他成分逐渐消失。包囊具有保护性外壁，对外界环境抵抗力较强，如饮水消毒所含余氯及胃酸不能将其杀灭，条件合适时可存活2个月，并能在不同的pH和渗透压下生存，但干燥或冰冻情况下存活数日，60℃时仅存活10分钟。

阿米巴肠病和阿米巴肝脓肿是最为常见的阿米巴病，系由溶组织内阿米巴感染所致。

【流行病学】

(一)流行概况　本病分布遍及全球，溶组织内阿米巴每年感染了500万人口，导致了50万人发病，10万人死亡。热带和亚热带地区为高发区，毒力较强的虫株也集中

于这些地区，呈稳定的地方性流行，感染率与社会经济水平、卫生条件、人口密度等有关。如热带发展中国家则可达50%以上，温带发达国家感染率则为0～10%，美国为1%～4%，我国曾于1988—1991年在30个省市调查显示平均感染率约为0.95%。我国高发地区如中缅边境平均感染率为1.94%，高于全国平均水平。该病的相关流行因素尚有：社会经济状况低下、人口密集、无室内供水装置、流行区移居入境者、群居、同性恋关系混乱者，在HIV抗体阳性者中，阿米巴痢疾和阿米巴肝脓肿的发病率高。农村患者多于城市，夏秋季发病较多，男多于女，典型的年龄曲线高峰在青春期或青年期。多呈散发性，水源性流行偶有发生。

（二）流行环节

1. 传染源　人是溶组织内阿米巴的主要宿主和贮存宿主。慢性患者、恢复期患者以及无症状包囊携带者是重要传染源，其中带包囊的饮食业工作者在流行病学上尤有重要意义。急性阿米巴痢疾病者排出的滋养体离体后很快死亡，即便吞食后也易为胃酸杀灭，因此在传播疾病上意义不大。

2. 传播途径　大多由吞入污染包囊的食物和水而感染。污染的手、苍蝇、蟑螂等可携带包囊而传播疾病。水源污染可引起地方性流行。生食被人粪污染的蔬菜瓜果亦易得病。少数情况下，滋养体可直接侵入皮肤黏膜而发病。

3. 易感者　各年龄组人群普遍易感。感染后即便有高滴度抗体出现，也无保护作用，重复感染十分常见。

【发病机制与病理】

被吞食的包囊在小肠下部，借助于胰蛋白酶的作用去包囊。释放出的滋养体随肠蠕动进入大肠，在大肠腔内定居，以摄取细菌及食物残渣为生。在某些因素影响下，这些小滋养体侵入肠壁组织，转变为大滋养体，并大量繁殖，吞噬红细胞和组织细胞，破坏宿主组织，造成肠壁损害而致病。滋养体通过分泌的植物血凝素介导黏附于靶细胞，使细胞内游离钙浓度呈持续性升高，并依赖其伪足的机械运动及分泌一系列蛋白溶解酶、糖苷酶、神经氨酸酶和磷脂酶等，使宿主细胞膜丧失完整性，形成阿米巴孔，细胞内的小分子物质、胞质溢漏，而细胞外的支架组织则在胶原酶、各种蛋白水解酶、透明质酸酶等作用下瓦解。基本病理病变是组织溶解性坏死。其好发部位依次为盲肠、升结肠、直肠、乙状结肠、其余结肠、阑尾和回肠末端。急性期病变起初为较小的散在的浅表糜烂，进而形成阿米巴病特有的口小底大的烧瓶样溃疡，基底为黏膜肌层，腔内充满棕黄色坏死物质，内含溶解的细胞碎片、黏液和滋养体。阿米巴感染所致结肠溃疡间的黏膜大多完好，与细菌性痢疾时所见的溃疡间黏膜破坏可以相鉴别。原虫沿疏松的黏膜下组织，顺肠长轴向两侧扩展，使病灶相连，形成许多窦道相通的蜂窝状病变。病变部位易有毛细血管血栓形成、出血及坏死，溃疡较深时可腐蚀血管，引起大出血。严重病例的病变可深及肌层，甚至穿破浆膜层。慢性期肠黏膜上皮增生，溃疡底部出现肉芽组织，溃疡周围有纤维组织增生，组织破坏与愈合常同时存在，使肠壁增厚、肠腔狭窄。

溶组织内阿米巴对宿主的免疫应答有抵抗作用，如可抵抗补体介导的溶解作用。溶组织内阿米巴感染可引起体液和细胞免疫反应。IgM型抗体见于病变活动期，IgG型抗体可持续至病变愈合后数年，但均无保护作用；而感染后在肠道黏膜出现的分泌性IgA具有防止复发的作用。细胞介导的免疫反应对清除感染、促进病变愈合及防止复发可能有一定作用。肠道的非特异性防御机制对抵御阿米巴的侵入有重要的作用。

【临床表现】

潜伏期长短不一，数日至数周，大多3周以上。

（一）无症状型　患者感染阿米巴后，粪便中有包囊排出，但无临床症状。原虫可在肠腔中生长，呈携带状态；少数溶组织内阿米巴感染的无症状者在肠道存在局限、表浅的病变，呈隐匿型感染，可在某些因素影响下转变成阿米巴痢疾或肝脓肿。

（二）普通型　阿米巴肠病视病变广泛的程度，病情轻重不一。症状无特异性。病变局限于盲肠、升结肠，或溃疡较小时，患者仅有大便习惯改变，或偶有便血，常误认为痔。典型表现为阿米巴痢疾，起病缓慢，一般无发热，呈间歇性腹泻，发作时有腹胀、轻中度腹绞痛，大便每日数次至10余次。典型的阿米巴痢疾大便量中等，粪质较多，腥臭，血性黏液样便，呈果酱样。但更多的仅有稀散或水样便，臭，有时含黏液或血，间歇期大便基本正常。体征仅有盲肠、升结肠部位轻度压痛，偶有肝大伴压痛。症状可持续数月至数年，有时可自然缓解，但易因疲劳、饮食不节等而复发。病程迁延反复者可有贫血、乏力、腹部不适、大便习惯改变等，体检可扪及结肠增厚伴压痛。

（三）暴发型　阿米巴肠病（中毒型阿米巴肠病）少见，但病情较重。常因感染严重、机体抵抗力差或合并细菌感染所致，易见于体质虚弱、营养不良、孕妇或服用激素者。半数以上起病突然，高热，大便每日十几次以上，排便前有较长时间剧烈的肠绞痛，伴里急后重，粪便量多，呈黏液血性或血水样，并有呕吐、失水，迅速发生虚脱，后期可有肠出血、肠穿孔。体检见腹胀明显，有弥漫性腹部压痛，有时相当显著，甚而疑为腹膜炎，肝大常见。如不及时抢救，可于1～2周内死亡。

【并发症】

（一）肠道并发症

1. 肠出血　肠道病变广泛，或侵及肠壁血管时可引起便血。腐蚀大血管造成的大出血罕见，但一俟发生，病情危急，常导致休克。

2. 肠穿孔　严重的深及浆膜的阿米巴溃疡可导致穿

孔，多见于盲肠、阑尾和升结肠，往往有多处穿孔。大多缓慢发生，无剧烈的腹痛，穿孔的具体时间难以确定。患者有进行性腹胀，呕吐、失水，全身情况迅速恶化。肠鸣音消失，伴局部腹膜刺激征。腹部平片见膈下游离气体，有肠粘连时形成局部脓肿或内瘘。

3. 阑尾炎　阿米巴阑尾炎症状与普通阑尾炎相似，易形成脓肿。慢性腹泻或阿米巴肠病史，粪便中找到阿米巴有助于鉴别诊断。

4. 中毒性巨结肠　通常为急性阿米巴结肠炎的并发症，发病率为0.5%，多与不恰当使用糖皮质激素相关。大多病情重笃，病情发展迅速，肠管胀气，需及时手术治疗。

5. 非痢疾性结肠病变　系增生性病变引起，包括阿米巴瘤、肠道阿米巴性肉芽肿、纤维性狭窄。阿米巴瘤为大肠壁的炎性假瘤，以腹痛和大便习惯改变最多，部分伴间歇性痢疾，可诱发肠套叠及肠梗阻，主要体征为右髂窝扪及可移动的、有压痛、光滑的鹅卵形或肠曲样块物，腔镜有助于诊断，对抗阿米巴治疗有良好效果。

（二）肠外并发症　阿米巴滋养体可自肠道经血液、淋巴蔓延至远处器官而引起各种肠外并发症，如肝、肺、胸膜、心包、脑、腹膜、泌尿生殖道及邻近皮肤等，形成脓肿或溃疡，其中以肝脓肿最常见（详见本节“二、阿米巴肝脓肿”）。

1. 肺、胸膜阿米巴病　病原可来自肝脏或肠道，大多继发于肝阿米巴病。经直接蔓延或淋巴途径、个别经体循环至肺，常见于右侧。肝脓肿并发胸膜及肺阿米巴病者占10%～20%，常表现为支气管肝瘘、胸膜渗液、脓胸、肺脓肿、肺实变等，有的仅有胸痛、咳嗽、血痰。肺脓肿的症状与细菌性肺脓肿、支气管扩张等相似。并发支气管肝瘘时可咳出大量咖啡色脓液，相当于引流，病情得以迅速好转。痰及胸腔积液中偶可找到阿米巴滋养体。胸膜炎时有大量胸膜渗液，胸腔积液呈巧克力色有助于诊断。

2. 心包阿米巴病　多由左叶阿米巴肝脓肿穿入心包所致，是本病最危险的并发症。具有心包炎的症状及体征，如心前区痛、气短、心悸、心包摩擦音，同时伴有肝脓肿的各种表现。有时肝脓肿穿破引起急性心脏压塞，导致休克、猝死。

3. 脑阿米巴病　罕见。多继发于肠、肝、肺阿米巴病。原虫可自肠道、肝、肺等处经血流而至脑部，形成脑脓肿，其症状与化脓性脑脓肿相似。起病突然，进展迅速。脑实质有多发性出血、软化及小化脓灶。CT上病灶不规则、无包囊或周围增强。活组织中可找到阿米巴滋养体。但临床上很少能作出病原诊断。

4. 阿米巴腹膜炎　弥漫性或局限性腹膜炎是肠道阿米巴病与肠道外阿米巴病最重要的并发症之一。可由肝脓肿或肠道溃疡穿破或直接蔓延所致。阿米巴肝脓肿并发腹膜炎时，黄疸的机会较单纯肝脓肿者多，易误诊为胆囊炎。

5. 泌尿道阿米巴病　症状有腰痛、尿呈米汤样等。膀胱受累时每有尿痛、尿急、尿混浊呈血性，尿检查见蛋白质、红细胞、白细胞及阿米巴滋养体。

6. 生殖系阿米巴病　如阿米巴宫颈炎及阴道炎，多有疼痛伴血性或脓血性分泌物，可形成瘘管。宫颈显著破坏变形并有溃疡形成，触诊易出血。阴道黏膜粗糙，呈颗粒状突起，有肉芽组织或溃疡形成，易误为癌肿。宫颈阴道分泌物涂片或活检可见滋养体。

7. 皮肤阿米巴病　即使在严重流行区也不多见。常见于会阴、肛周皮肤，继慢性痢疾感染或内脏阿米巴穿破，或手术引流后局部感染而发生，形成溃疡及肉芽肿。皮损边缘清楚，暗红色，略高于皮面，易出血，迅速扩大，溃疡内可找到滋养体。阿米巴肉芽肿多见于肛周，常继发于痢疾，局部有压痛，可误诊为扁平湿疣、癌肿、梅毒或结核。

【辅助检查】

（一）血象　周围白细胞总数和分类正常，暴发型和有继发细菌感染时白细胞总数和中性粒细胞比例增高，慢性患者有轻度贫血。

（二）粪便检查　在新鲜粪便和其他标本中见到吞噬红细胞的滋养体或在活检组织中见到滋养体是确诊的最可靠依据。作粪便检查时应挑选含血、黏液部分，反复多次检查，采用浓缩法，可提高阳性率。因阿米巴滋养体可能是间断排出，故推荐在10天时间内连续取三次标本，每次相隔在48小时为宜，并且标本的采集应在进行抗寄生虫治疗停药48小时后进行，标本采集不能冻存。三次浓缩检查可使漏诊率降至3%。慢性患者粪便中可查获包囊。用铁苏木素或碘液染色，观察包囊内部结构，可与结肠内阿米巴相鉴别。

（三）血清学检查　溶组织内阿米巴感染时，病程超过1周者，用对流免疫电泳或ELISA法检到抗体，侵袭性肠病（包括阿米巴瘤）、阿米巴肝脓肿中的阳性率可达90%以上，并且抗体检测因没有交叉抗原反应在经济发达国家和地区及非流行区高滴度抗体可达到95%特异性，在非流行区出现阳性反应高度支持阿米巴病的诊断，而在流行区则血清学阴性更具临床价值，即提示可排除侵袭性阿米巴病的诊断。

粪便阿米巴抗原（amoeba antigen in stool）采用ELISA方法，针对溶组织内阿米巴特异性的单克隆抗体靶点及丝氨酸富集抗原进行检测并可以区分其他溶组织内阿米巴属感染（只针对特异性血凝素单克隆抗体）。抗原检测的优点是在炎症性肠病高发的地区及发展中国家可检出大多数的阿米巴患者，特别适用于没有条件做分子诊断的国家和地区。

（四）分子生物学检查　固定粪便标本，抽提DNA，设计针对溶组织内阿米巴DNA的引物进行PCR扩增，扩增到特异性条带者为阳性，敏感性与特异性均高。由于ELISA检测抗体阳性者尚包括既往感染，故PCR方法对于诊断现症感染尤有优势。

（五）纤维肠镜检查　有症状的病例中见有大小不等的散在溃疡，中心区有渗出，边缘整齐，周围有时可见一圈红晕，溃疡间黏膜正常，溃疡边缘部分涂片及活检可见滋养体。

（六）其他　在合适的培养基中，有细菌存在时培养可成功。但粪便培养结果需与肠内共生的其他阿米巴鉴别。钡剂灌肠在阿米巴瘤部位有充盈缺损、狭窄或壅塞。

【诊断与鉴别诊断】

（一）肠道阿米巴病　由于本病症状轻重不一、缺少特征性，故对慢性腹泻或有含糊不清的腹部症状，而病因尚未明确者，均应疑及本病的可能。典型的阿米巴肠病起病较慢，中毒症状较轻，并有反复发作倾向，有果酱样大便时诊断不难。但确诊有赖于粪便或组织中找到病原体。不典型病例需借助血清学、结肠镜检等手段。临床上高度怀疑而上述各种检查仍不能确诊时，可用特效、窄谱杀阿米巴药作诊断性治疗，如效果明显亦可确诊。

本病以慢性腹泻为主要症状时应与细菌性痢疾等侵袭性肠道细菌感染、血吸虫病、小袋虫病、旋毛虫病、慢性非特异性溃疡性结肠炎等鉴别；以非痢疾症状为主要表现时需注意与肠结核、结肠癌、克罗恩病等鉴别。

1. 细菌性痢疾　见本篇第十章第七节“细菌性痢疾”。

2. 血吸虫病　有疫水接触史，起病较缓，间歇性腹泻，肝脾大，血嗜酸性粒细胞增高，粪便或肠黏膜活检找到虫卵、大便孵化阳性、血中查获虫卵可溶性抗原可确诊。

3. 肠结核　大多有原发结核病灶存在，患者有消耗性发热、盗汗、营养障碍，粪便多呈黄色稀粥状，带黏液而少脓血，腹泻与便秘交替出现。肠镜以及肠镜下找抗酸杆菌以及结核感染特异性T细胞应答检测（针对特异性抗原多肽的酶联免疫斑点试验）也有助于诊断。

4. 结肠癌　患者常年龄较大。左侧结肠癌者每有排便习惯改变，粪便变细含血液，有腹胀。右侧结肠癌常表现为进行性贫血、消瘦、不规则发热等，有排便不畅感，渐进性粪便多呈糊状，除隐血试验阳性，间或含有少量黏液外，绝少有鲜血。晚期大多可扪及腹块。纤维肠镜检查有助于鉴别。

5. 慢性非特异性溃疡性结肠炎　临床上与慢性阿米巴肠病难以区别，多次病原体检查阴性，血清阿米巴抗体阴性，特效治疗无效时支持本病诊断。

（二）肠道外阿米巴病

1. 阿米巴肝脓肿　见本节“二、阿米巴肝脓肿”。

2. 胸部阿米巴病　包括阿米巴性脓胸、肺脓肿和心包炎。诊断要点包括：常有阿米巴痢疾或肝脓肿病史；胸腔或心包穿刺呈巧克力色脓液，或脓液中查及阿米巴滋养体；临床上有典型的脓胸、肺脓肿或心包炎的症状和体征，咳巧克力痰，或痰中查见阿米巴原虫；超声波、X线、CT等影像检查有助于诊断。

【预后】

预后一般良好。与病程长短、有无并发症、是否及早诊断和及时有效的治疗有关。无并发症的阿米巴肝脓肿，早期诊治者病死率低于1%。暴发型患者，有脑部迁徙性脓肿、肠穿孔、弥漫性腹膜炎等并发症的患者预后较差。

【治疗】

（一）一般治疗　急性期患者应卧床休息，肠道隔离，根据病情给予流质或少渣饮食，慢性患者应避免刺激性食物，注意维持营养，大量腹泻者纠正水、电解质紊乱，必要时静脉补液，发生休克时及时输血，并加用血管活性药物。

（二）抗病原治疗　大多数抗阿米巴药物不能对所有部位的病原均有杀灭作用。对侵入组织的阿米巴有杀灭作用者称组织内杀阿米巴药，如依米丁、去氢依米丁、氯喹、四环素等；对肠腔内阿米巴有作用者称肠内抗阿米巴药，如巴龙霉素、二氯尼特以及目前较少使用的双碘喹啉与安痢平等。以甲硝唑为代表的硝基咪唑类药物对肠内、外病变均有作用。常用的抗阿米巴药及其临床药理特点见表11-13-1。为取得最佳疗效，可联合用药。轻型阿米巴肠病和慢性阿米巴肠病时甲硝唑、二氯尼特、巴龙霉素等均可选用，寻找和去除转成慢性的原因。急性阿米巴肠病原则上采用组织内杀阿米巴药物，同时加用腔内杀虫剂，疗程结束后随访粪便检查，每月1次，连续3次，以确定是否清除病原，必要时应予复治。严重的阿米巴痢疾患者和暴发性阿米巴肠病可静脉内应用甲硝唑，也可选用依米丁或去氢依米丁，合并抗生素治疗。所有排包囊者均应治疗（表11-13-1、11-13-2）。

表11-13-1　抗阿米巴药物的种类及其药理作用

种类和药名	作用机制和疗效	毒性反应	剂量和用法	备注
硝基咪唑类 甲硝唑 （metronidazole, flagyl, 灭滴灵）	抑制原虫氧化还原反应，使病原体氮链断裂，体外有明显杀阿米巴原虫和抗厌氧菌作用。对各部位的阿米巴均有效	偶有腹泻、乏力、眩晕、头痛等，个别EKG出现轻度T波平坦	口服0.4～0.8g，每日3次，5～10日为一疗程，静脉内以15mg/kg开始，之后7.5mg/kg，每6～8小时重复	为近年来阿米巴肠病及肝病的首选药物，孕妇（尤其早孕）和哺乳期间慎服药，期间宜忌酒

续表

种类和药名	作用机制和疗效	毒性反应	剂量和用法	备注
替硝唑（tinidazole，甲磺唑）	药理特性与甲硝唑相似，吸收比甲硝唑快，代谢较稳定；疗效与甲硝唑相似	副作用小，较安全，偶有食欲缺乏，腹部不适，便秘，腹泻，恶心，瘙痒等	每日 2g，一次口服，连服 3～5 日	同上
吐根碱类 依米丁（吐根碱）(emetine)	对溶组织内阿米巴滋养体有直接杀灭作用，是目前所有抗阿米巴药中作用最强、效果最快者	毒性大，治疗量与中毒量接近，且有蓄积作用，能产生心肌损害、血压下降、心律不齐等	每日 1mg/kg，成人一般为 0.06g/d 或 0.03g/次、每日 2 次，深部肌注，连续 6 日；重症者再继以每日 0.03g 连续 6 日，共 12 日	适用于肠外阿米巴病或急、重病例需紧急控制病情又无法口服用药者，不可门诊使用。器质性心脏病、肾功能不全、孕妇忌用
去氢依米丁（2-dehydroemetine，DHE）	为依米丁的衍生物，对实验动物的致死量为治疗量的 29 倍	毒性比依米丁轻，副作用小，偶可引起血压下降、多发性神经炎等	每日 1.25mg/kg，不超过 90mg/d，皮下注射 3～10 日	同上
氨基喹啉类 氯喹(chloroquine)	体外作用较卤化羟基喹啉类强，但不及依米丁，对肠外阿米巴病疗效显著，排泄缓慢	毒性较轻，大剂量时可有头痛、视力模糊，胃肠道反应、皮疹等	成人每日 0.6g（基质），连服 2 日后改为每日 0.3g，2～3 周为一疗程；小儿每日 10～15mg/kg；其盐酸盐可供胃肠道外给药	适用于肠外阿米巴病，尤其体弱者；在肠阿米巴病除采用甲硝唑外，应用本品可预防肝脓肿
抗生素类 四环素类（tetracyclines）	通过抑制肠道共生细菌而影响原虫的生长繁殖，阿米巴肠病伴发细菌感染时效果尤佳	常见者为胃肠道不适，恶心呕吐等，长期服用可致二重感染	每日 1g，4 次分服，连续 10～15 日为一疗程	适用于肠内阿米巴病，尤其是合并细菌感染时
巴龙霉素（paromomycine）	作用原理同四环素族，对阿米巴有轻度直接作用	毒性轻，偶有胃肠道反应，少数有皮疹	成人每日 1.5～2.5g，4 次分服，5～10 日为一疗程	适于肠内阿米巴病
其他新合成药物 二氯尼特（diloxanide furoate，furamide，安特酰胺）	体外有较强的杀虫作用，可能与阻断蛋白合成有关，对轻型及带包囊者疗效为 80%～90%，是安全有效的肠内抗阿米巴药	毒性小，以腹胀最常见，轻度恶心、呕吐、厌食、腹泻等	500mg 每日 3 次，10 日为一疗程	美国采用，常与甲硝唑合用治疗肝脓肿，以根除再感染可能
安痢平（entobex）	对肠内阿米巴滋养体及包囊均有效，对肠道寄生虫如滴虫、肠梨形虫等及革兰阴性细菌均有强烈抑制作用	毒性轻，偶有胃肠道不适，如恶心、呕吐、腹泻等	0.1g 每日 4 次，7～10 日为一疗程	

表 11-13-2　各型阿米巴病常用方案

感染类型	抗阿米巴药物	剂量
无症状肠道定植有包囊排出者	巴龙霉素	每日 20～35mg/(kg·d),分 3 次给药,连用 5～10 日
	或二氯尼特(二线用药)	500mg 口服,每日 3 次,连用 10 日
侵袭性直肠结肠炎以及肠外阿米巴病(肝脓肿)	甲硝唑	600～750mg 口服,每日 3 次,连用 5～10 日
	或替硝唑	2g 口服,每日 1 次,连用 5 日
	继而加用巴龙霉素	每日 20～35mg/(kg·d),分三次给药,连用 5～10 日
	或二氯尼特(二线用药)	500mg 口服,每日 3 次,连用 10 日
	若甲硝唑不能耐受,则采用依米丁	每日 1mg/kg,连用 5 日
	加巴龙霉素或二氯尼特	剂量同上
	或四环素	250mg,每日 4 次,连用 15 日
	加氯喹(二线用药)	(基质)600mg、300mg 后 150mg,每日 3 次,连用 14 日

(三)并发症的治疗　有细菌混合感染时加用适当的抗生素,肠出血时及时输血,肠穿孔时及时进行手术治疗,并应用甲硝唑及广谱抗生素。阿米巴性脓胸如脓液或积脓甚多者,应尽早进行胸腔闭式引流术。因胸膜增厚包裹肺脏引起肺不张者可行纤维剥脱术。阿米巴性心包炎出现心脏压塞使心脏舒张受限,致使回心血量减少而导致循环衰竭者,应尽早行心包引流术。

【预防】

本病的预防基本上与菌痢相同。彻底治疗患者和带虫者。大力消灭苍蝇和蟑螂。讲究饮水和饮食卫生,加强粪便管理,防止粪便污染食物和水。目前尚无有效的疫苗,但随着对溶组织内阿米巴致病机制与宿主免疫反应研究的深入,一些基因重组的亚单位疫苗正处于研制之中,动物试验结果已显示出一定的应用前景。对预防性用药目前仍持否定态度。

二、阿米巴肝脓肿

阿米巴肝脓肿(amebic liver abscess)多继发于肠道阿米巴病,是阿米巴肠病最常见的并发症,以长期发热、右上腹或右下胸痛、全身消耗及肝脏肿大压痛、血白细胞增多等为主要临床表现,且易导致胸部并发症。

【发病机制与病理】

阿米巴肝脓肿的发病与阿米巴肠病有密切关系。阿米巴肠病死亡者病理检查见肝脓肿者占 36.6%～60%。临床上阿米巴肠病有肝脓肿者占 1.8%～46%,一般约 10%。半数以上肝脓肿患者病前有腹泻或痢疾的既往史。阿米巴肠病时常伴发非特异性门静脉周围炎,临床有右上腹痛、发热、肝大、白细胞增高等,但此时并无阿米巴原虫侵入肝脏。阿米巴肝脓肿一般发生在腹泻发作后 1 个月,亦有发生于数月至数年,甚至数十年后。多见于中年男性,纵酒、饮食不当、营养障碍、肝区外伤及其他感染削弱人体抵抗力时,均可诱发本病。

阿米巴原虫通常经门静脉到达肝脏,但亦可通过肠壁直接侵入肝脏或经淋巴系统进入肝内。大多数原虫抵达肝内后即被消灭,仅少数可存活并侵入肝脏繁殖。阿米巴原虫在肝内,从一开始便引起灶性损害,炎症反应轻微为其特点。原虫在门静脉分支内因栓塞、溶组织及分裂作用,造成局部液化性坏死而形成脓肿。自原虫侵入肝脏至脓肿形成,平均需时 1 个月以上。脓肿中央为一大片坏死区,呈巧克力酱样,含有溶解和坏死的肝细胞、红白细胞、脂肪、夏科-雷登晶体及残余组织,质黏稠或稀薄。脓肿初起无明显的壁,其边缘碎屑中可查见滋养体。为时较久的脓肿有多少不一的结缔组织形成的壁。脓肿以外的肝脏正常。阿米巴病从不导致肝硬化。慢性脓肿常招致大肠埃希菌、葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、肠球菌、产气肠杆菌、产碱杆菌等继发感染。如有穿破,则感染率更高。感染后脓液呈黄色或黄绿色,具臭味,白细胞及脓细胞数量增多。脓肿形成使肝脏肿大,包膜受牵张而引起肝区疼痛。

脓肿部位以肝右叶顶部居多,因阿米巴肠病好发于右侧结肠,该处血流进入肝脏右叶,尤其是右叶顶部。肝脓肿向上增大,往往与膈肌粘连,使右侧横膈抬高,运动受阻,反应性胸膜炎及右下肺受压,故疼痛每随呼吸或咳嗽增剧,并可放射至右肩部。脓肿亦可发生于肝脏其他部位。脓肿数目各家报道不一,因原虫经门静脉血行播散,故早期以多发性小脓肿较为常见,以后互相融合而形成单个大脓肿。如不及时治疗,脓肿可逐渐增大,并向周围器官或组织穿破而引起相应的症状。

【临床表现】

与病程、脓肿大小及部位、有无并发症有关。大多缓起，有不规则发热、盗汗等症状，发热以间歇型或弛张型居多，有并发症时体温常达39℃以上，并可呈双峰热。体温大多午后上升，傍晚达高峰，夜间热退时伴盗汗。患者常有食欲缺乏、腹胀、恶心、呕吐，甚至腹泻、痢疾等症状。肝区痛为本病之重要症状，常呈持续性钝痛，深呼吸及体位变更时增剧，夜间疼痛常更明显。右叶顶部脓肿可刺激右侧膈肌，引起右肩痛，或压迫右下肺引起肺炎或胸膜炎征象，如气急、咳嗽、肺底浊音界升高，肺底闻及湿啰音，腋部有胸膜摩擦音等。脓肿位于肝下部时可引起上腹痛和右腰痛，部分患者右下胸或右上腹饱满，或扪及肿块，伴有压痛。左叶肝脓肿约占10%，患者有中上腹或左上腹痛，向左肩放射，剑突下肝大或中、左上腹包块，易向心包或腹腔穿破。本病主要体征为右上腹饱满、压痛、肌肉紧张及肝区叩痛。肝脏往往呈弥漫性肿大，病变所在部位有明显的局限性压痛及叩击痛，肝脏下缘钝圆，有充实感，质中坚。部分患者肝区有局限性波动感。黄疸少见且多轻微，多发性脓肿中黄疸的发生率较高。

慢性病例呈衰竭状态，消瘦、贫血、营养性水肿，发热反不明显。部分晚期患者肝大质坚，局部隆起，易误为肝癌。

【并发症】

阿米巴肝脓肿的主要并发症为继发细菌感染及脓肿向周围组织穿破。继发细菌感染时寒战、高热较明显，毒血症加重，血白细胞总数及中性粒细胞均显著增多。脓液呈黄绿色，或有臭味，镜检有大量脓细胞，但细菌培养阳性率不高。阿米巴肝脓肿易向周围器官穿破，如穿过膈肌形成脓胸或肺脓肿，穿破至支气管造成胸膜-肺-支气管瘘，穿破至心包或腹腔引起心包炎或腹膜炎，穿破至胃、大肠、下腔静脉、胆总管、右侧肾盂等处，造成各脏器的阿米巴病。除穿破至胃肠道或形成肝-支气管瘘外，预后大多恶劣。

11

【辅助检查】

（一）血象　急性期白细胞总数中度增高，中性粒细胞80%左右，有继发感染时更高。病程较长者白细胞计数大多接近正常或减少，贫血较明显，血沉增快。

（二）粪便检查　少数患者可查获溶组织内阿米巴。

（三）肝功能检查　碱性磷酸酶增高最常见，胆固醇和白蛋白大多降低，其他各项指标基本正常。

（四）血清学检查　同阿米巴肠病，抗体阳性率可达90%以上。阴性者可在7日后复查，如阴性基本上可排除本病。

（五）肝脏显影　超声波探查无创伤，准确方便，成为诊断肝脓肿的基本方法。脓肿所在部位显示与脓肿大小基本一致的液平段，并可作穿刺或手术引流定位，反复探查可观察脓腔的进展情况。B型超声显像敏感性高，但与其他液性病灶鉴别较困难，需作动态观察。CT、肝动脉造影、放射性核素肝扫描、磁共振均可显示肝内占位性病变，对阿米巴肝病和肝癌、肝囊肿鉴别有一定帮助，其中CT尤为方便可靠，有条件者可加选用(图11-13-1)。

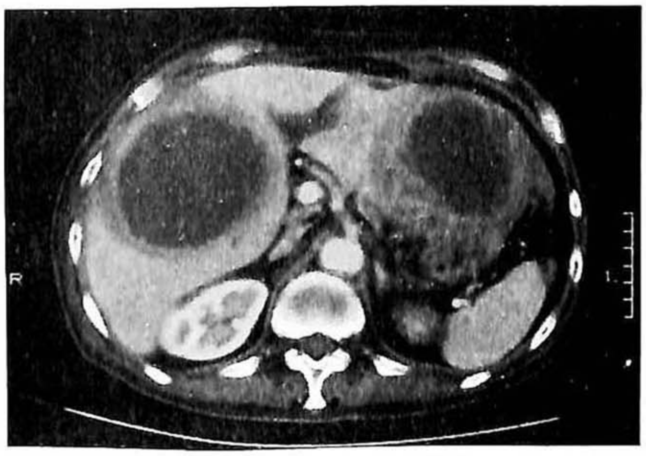


图11-13-1　阿米巴肝脓肿

（六）X线检查　常见右侧膈肌抬高，运动受限，胸膜反应或积液，肺底有云雾状阴影等。左叶肝脓肿时胃肠道钡餐透视可见胃小弯受压或十二指肠移位，侧位片见右肋前内侧隆起致心膈角或前肋膈角消失。偶尔在平片上见肝区不规则透光液-气影，颇具特征性。

（七）分子生物学诊断　对穿刺的肝脓肿液，采用分子生物学检测可以将诊断的敏感性提高到99%。

【诊断与鉴别诊断】

肝脓肿的临床诊断基本要点为：①有上腹痛、发热、肝脏肿大和压痛；②X线检查右侧膈肌抬高、运动减弱；③超声波检查显示肝区液平段。若肝穿刺获得典型的脓液，脓液中找到阿米巴滋养体，或超声检查提示阿米巴肝脓肿同时血清学检查阳性亦提示为阿米巴肝脓肿，可进行抗阿米巴肝脓肿治疗。对特异性抗阿米巴药物治疗有良好效应即可确诊为阿米巴性肝脓肿。国外病理证实的阿米巴肝脓肿生前获确诊的仅40%，国内近年来临床误诊率为17%～38.5%。本病应与下列疾病鉴别：

（一）原发性肝癌　发热、消瘦、右上腹痛、肝大等临床表现酷似阿米巴肝脓肿。但后者常热度较高，肝痛较显著。癌肿肝脏的质地较坚硬，并有结节。甲胎蛋白的测定、B型超声波检查、腹部CT、放射性核素肝区扫描、选择性肝动脉造影、磁共振等检查可明确诊断。肝穿刺及抗阿米巴药物治疗试验有助于鉴别。

（二）细菌性肝脓肿　细菌性肝脓肿和阿米巴肝脓肿的鉴别要点见第十八篇表18-8-10。

（三）血吸虫病　在血吸虫病流行区，易将肝阿米巴病误诊为急性血吸虫病。两者均有发热、腹泻、肝大等表现，

但后者肝痛较轻，脾大较显著，血象中嗜酸性粒细胞显著增加，大便孵化、乙状结肠镜检查、虫卵可溶性抗原检测有助于鉴别。

（四）肝包虫病　如在畜牧区出现缓起的右上腹肿块，B超、CT或MRI证实肝脏占位者应考虑肝包虫病。CT检查往往显示肝脏大小不等的圆形或椭圆形低密度影，囊肿内或囊肿边缘可出现钙化，低密度影边缘部分显示大小不等的车轮状囊肿影，是囊肿内存在子囊的特征性表现。应结合特异性与敏感性均较高的血清学检查结果明确诊断，必要时以抗阿米巴药物作诊断性治疗。

（五）胆囊炎　起病急，右上腹痛阵发性加剧，且常有反复发作史。黄疸多见且较深，肝大不显著，胆囊区压痛明显，可作胆囊造影及十二指肠引流予以鉴别。

【治疗】

（一）内科治疗

1. 抗阿米巴治疗　选用组织内杀阿米巴药为主，辅以肠内杀阿米巴药以达根治（参见本节前文“一、阿米巴肠病”）。目前大多首选甲硝唑，剂量800mg，每日3次，疗程10日，如临床上需要可重复疗程。治愈率90%以上。无并发症者服药后72小时内肝痛、发热等临床情况明显改善，体温于6～9日内消退，肝大、压痛、白细胞增多等在治疗后2周左右恢复，脓腔吸收则迟至4个月左右。第二代硝基咪唑类药物，如替硝唑，抗虫活力、药代动力学特点与甲硝唑相同，但半衰期长得多，对阿米巴肝脓肿疗效优于阿米巴肠病，2g口服，每日1次，连用5日。少数单用甲硝唑疗效不佳者可换用氯喹或依米丁，但应注意前者有较高的复发率，后者有较多心血管和胃肠道反应。治疗后期应常规加用一疗程肠内抗阿米巴药二氯尼特或巴龙霉素，以根除复发之可能。

2. 肝穿刺引流　早期选用有效药物治疗，不少肝脓肿已无穿刺的必要。对恰当的药物治疗5～7日、临床情况无明显改善，或肝局部隆起显著、压痛明显，有穿破危险者采用穿刺引流。穿刺最好于抗阿米巴药物治疗2～4日后进行。穿刺部位多选右前腋线第8或第9肋间，或右中腋线上第9或10肋间或肝区隆起、压痛最明显处，最好在超声波探查定位下进行。穿刺次数视病情需要而定，每次穿刺应尽量将脓液抽净，脓液量在200ml以上者常需在3～5日后重复抽吸。脓腔大者经抽吸可加速康复。近年出现的介入性治疗，经导针引导作持续闭合引流，可免去反复穿刺、继发性感染之缺点，有条件者可采用。

3. 抗生素治疗　有混合感染时，视细菌种类，选用适当的抗生素全身应用。

（二）外科治疗　阿米巴肝脓肿需手术引流者一般<5%。其适应证为：①抗阿米巴药物治疗及穿刺引流失败者；②脓肿位置特殊，贴近肝门、大血管或位置过深（>8cm），穿刺易伤及邻近器官者；③脓肿穿破入腹腔或邻近内脏而引流不畅者；④脓肿有继发细菌感染，药物治疗不能控制者；⑤多发性脓肿，使穿刺引流困难或失败者；⑥左叶肝脓肿易向心包穿破，穿刺易污染腹腔，也应考虑手术。肝脓肿的治愈标准尚不一致，一般以症状及体征消失为临床治愈，肝脓肿的充盈缺损大多在6个月内完全吸收，而10%可持续异常至1年。少数病灶较大者可残留肝囊肿。血沉也可作为参考指标。

三、自由生活阿米巴感染

近年来发现一些自由生活阿米巴（*free living ameba*），即在泥土或水中生活的细小的自由生活的阿米巴，可侵入人体引起感染，包括以福氏耐格里原虫（*Naegleria fowleri*）为主要病原的原发性阿米巴性脑膜脑炎（*primary amebic meningoencephalitis*，PAM）、棘阿米巴原虫（*Acanthamoeba*）以及*Balamuthia mandrillaris*所引起的亚急性肉芽肿性阿米巴脑炎（granulomatous amebic encephalitis，GAE）。原发性阿米巴性脑膜脑炎发病率不高，可能与诊断水平及重视程度不够有关。美国统计了1962—2008年46年间的PAM发病情况，共计有111名确诊患者，主要发生于既往体健的青年男性，特别是天气暖和时在湖泊和池塘游泳者易发。棘阿米巴除引起阿米巴脑膜脑炎外，还是引起阿米巴角膜炎的主要病原体，还引起皮肤、鼻炎部和鼻窦感染。自由生活阿米巴所致感染虽发病率很低，但诊断困难，特别是脑膜脑炎的病死率高，应引起重视。

福氏耐格里原虫特别多见于天然温泉、淡水或微咸水中，原虫可呈滋养体、鞭毛虫形态或包囊形态。滋养体呈轮状，约22μm×27μm大小，主要以细菌为食，需氧代谢，喜温暖，45℃温度时仍能生长良好。37℃以下或营养不良时转变成鞭毛虫形态，21℃时仍具活力。其包囊直径约9μm，单层壁，中央有核。流行病学观察表明亚临床感染常见。患者多因在温暖的污染的水中游泳或嬉水而感染。在干旱的非洲，多风的季节中可吸入包囊而发病。阿米巴原虫经破损的鼻黏膜，穿入黏膜下神经丛和筛板而达中枢神经系统，引起化脓性、出血坏死性脑炎，在脑组织和脑脊液中皆可找到大量滋养体。本病好发于夏季，易侵犯儿童和青年人。潜伏期2～15日。呈暴发性或亚急性临床经过。起病急，突发头痛、低热，可有咽痛或鼻炎，部分有嗅觉减退，颞叶受损症状。继之剧烈、持续的头痛，发热加重，伴呕吐、颈项强直，常在第3日出现神志不清、昏迷，后期可出现局部定位体征。外周白细胞计数大多增高，中性粒细胞核左移。脑脊液呈血性或脓血性，伴剧烈的中性粒细胞性反应，白细胞数可达20×10^9/L以上，以中性粒细胞为主，蛋白质增高，糖降低，氯化物稍低。细菌涂片及培养阴性，但涂片中可找到滋养体，直径10～20μm，含有颗粒、原质伪足。标本冷却后滋养体即失去活动力难以辨认。阿米巴易在加有大肠埃希菌的培养基中生长，但因培养结果落后于

11

疾病的发展，故对诊断价值不大。已有 PCR 检查与 DNA 探针杂交用于检测福氏耐格里原虫的特异性 DNA 片段，但尚未达到临床应用的要求。

棘阿米巴原虫无鞭毛虫状态，它的滋养体直径 10～40μm，有小而薄的伪足，故名棘阿米巴。可在多种隐形眼镜清洁液中存活。棘阿米巴原虫往往只侵犯免疫缺陷患者如 HIV 患者、器官移植受者或接受化疗的患者，引起肉芽肿性阿米巴脑炎。冬季多见，引起的病变较为良性，发展较慢。患者常无游泳史，病原可能先引起皮肤、鼻窦或肺等处的局部感染，后经血源播散至中枢神经系统，引起精神异常、抽搐、偏瘫、视力障碍等局灶性损害。病理上呈亚急性或慢性肉芽肿性感染，脑脊液中单核细胞增多，皮肤结节或溃疡有助于诊断，经活检有时可找到病原。颅 CT 显示皮质或皮质下密度降低伴梗死。预后大多不良，在艾滋病患者中病情进展尤为迅速。部分病例可自然恢复。

在健康人中，常因使用角膜接触镜（尤其是游泳时佩戴接触镜）而引起眼部感染，如虹膜炎、角膜炎等。在过去十几年里，由棘阿米巴原虫感染所致角膜炎病例呈上升趋势，迄今已报道了 250 余例。早期以流泪、异物感为主要症状，基质浸润斑、上皮细胞受累的树枝状病损而无明显角膜溃疡形成为特征。晚期以角膜环状浸润为特征。角膜搔刮物或活检病理检查或培养可找到阿米巴原虫。可借助这些特征性表现将自由阿米巴感染所致角膜炎与细菌性、支原体性或疱疹性角膜炎相鉴别。

对原发性阿米巴性脑膜脑炎与亚急性肉芽肿性阿米巴脑炎尚无明确有效的治疗。早期诊断，及时采用两性霉素 B 对原发性阿米巴性脑膜脑炎有时有效，剂量与用法同隐球菌性脑膜炎。四环素、利福平、磺胺嘧啶也有一定效果。一般抗阿米巴药无效。棘阿米巴原虫在体外常显示对咪康唑、5-FC 以及双胍类的丙烷脒与喷他脒等敏感，这些药物与两性霉素 B 可试用于棘阿米巴原虫所致的亚急性肉芽肿性阿米巴脑炎等感染。眼部感染时需局部清创，1%硝基咪康唑、0.1%乙羧基巴龙霉素眼药水或丙烷脒局部应用 3～4周。

本病预防在于加强卫生宣传教育和公共游泳池管理。推荐用苯甲烃胺防腐的盐水和含硫柳汞及 EDTA 的溶液清洗和保存角膜接触镜。游泳时不应佩戴角膜接触镜。

参考文献

1. 蒋则孝，许隆祺，余森海. 中国溶组织内阿米巴感染的状况. 中国寄生虫病防治杂志，1997，10(4)：264-268.

2. 翁心华，潘孝彰，王岱明. 现代感染病学. 上海：上海医科大学出版社，1998.

3. Haque R，Huston CD，Hughes M，et al. Amebiasis. N Engl J Med，2003，348(16)：1565-1573.

4. Ralston KS，Petri WA Jr. Tissue destruction and invasion by Entamoeba histolytica. Trends Parasitol，2011，27(6)：254-263.

5. Lee Goldman，Andrew I. Schafer. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia：W. B. Saunders CO，2011.

6. Salles JM，Salles MJ，Moraes LA，et al. Invasive amebiasis：an update on diagnosis and management. Expert Rev Anti Infect Ther，2007，5(5)：893-901.

7. Fotedar R，Stark D，Beebe N，et al. Laboratory diagnostic techniques for Entamoeba species. Clin Microbiol Rev，2007，20(3)：511-532.

8. Gonzales ML，Dans LF，Martinez EG. Antiamoebic drugs for treating amoebic colitis. Cochrane Database Syst Rev，2009，15(2)：CD006085.

9. Yoder JS，Eddy BA，Visvesvara GS，et al. The epidemiology of primary amoebic meningoencephalitis in the USA，1962—2008. Epidemiol Infect，2010，138(7)：968-975.

第二节 疟　　疾

翁心华　陈澍

疟疾（malaria）是由疟原虫所引起的传染病，临床上以间歇性寒战、高热、出汗和脾大、贫血等为特征，恶性疟有侵犯内脏引起凶险发作的倾向。

【病原】

既往认为寄生人体的疟原虫共有 4 种，即间日疟原虫、三日疟原虫、恶性疟原虫和卵形疟原虫，而近期确认了第五种，即诺氏疟原虫（*Plasmodium knowlesi*），其自然宿主是猴，不过也可感染人类。其生活史基本相同，可分为无性生殖（或裂体增殖）与有性生殖（或孢子增殖）两个阶段，即所谓世代交替。无性生殖全部在人体内进行，有性生殖除小部分在人体红细胞内发育外，大部分过程是在雌性按蚊体内完成，即所谓宿主交替。

（一）疟原虫在人体内的发育

1. 肝细胞内的发育　在肝细胞内的发育时期称红细胞外期。子孢子（sporozoite）随按蚊唾液注入人体后，在 30 分钟内侵入肝细胞进行裂体增殖，在肝细胞内的原虫逐渐发育为不含色素的裂殖体（schizont）。自感染后 1 周左右（间日疟原虫为 8 日、恶性疟原虫为 5.5～6 日、卵形疟原虫为 9 日、三日疟原虫为 11～12 日），肝细胞内的裂殖体发育成熟，成熟的裂殖体内含有大量的裂殖子（merozoite）。当被寄生的肝细胞破裂后，释放出大量裂殖子。一部分裂殖子被吞噬细胞吞食而消灭，一部分则侵入红细胞进入红细胞内期的发育繁殖。子孢子在遗传学上具有速发型和迟发型两种类型，前者进入宿主的肝细胞后迅速发育，于感染后 1 周左右产生大量裂殖子侵入血流；后者进入肝细胞内不发育，经过不同时期的静止期，然后被激活，继而发育成为成熟裂殖体。后一种原虫又称为休眠子（hypnozoite）。

2. 红细胞内的发育　可分为裂体增殖和配子体的形成两个阶段。在红细胞内寄生的疟原虫可吞食细胞质，将

其中的血红蛋白分解为血色素和珠蛋白，血色素不能被疟原虫所利用，存在疟原虫的细胞质内，即为疟色素。

(1) 红细胞内裂体增殖：红细胞外期所产生的裂殖子侵入红细胞后，先形成环状体，亦称小滋养体。环状体逐步发育成阿米巴样大滋养体，最后核分裂，随之细胞质亦分裂形成许多裂殖子时称成熟裂殖体。被感染的红细胞破裂后，裂殖子侵入其他红细胞，重演其无性生殖，但部分裂殖子则被单核-吞噬细胞系统的吞噬细胞所吞食。各种疟原虫的裂体增殖有不同的周期性：间日疟与卵形疟为48小时；三日疟为72小时；恶性疟很不规则，为36～48小时；诺氏疟约24小时。

(2) 配子体的形成：疟原虫在红细胞内约经过5代裂体增殖后，部分裂殖子在红细胞内虫体逐渐增大，但不分裂，发育成雌雄配子体。为疟原虫有性生殖的开始。

(二) 疟原虫在蚊体内的发育　患者的血液被雌蚊吸入胃内后，原虫无性体被消化、破坏，配子体则继续发育并进行配子生殖。雄配子体在抵达胃部后数分钟，其核即分裂成4～8块，细胞质则伸出4～8条鞭毛状细丝，脱离母体而在蚊胃中游动，成为雄配子。雌配子则形成不动的圆形体，称为雌配子。雄配子进入雌配子，受精后形成合子。合子增长且能活动时称动合子，动合子钻入蚊的胃壁外层发育为囊合子。囊合子为一海绵状圆空泡体，自胃壁突出蚊体腔内，虫体在其中分裂增殖，发育成熟，产生数百至上万个镰刀状子孢子。一个囊合子内可含50个子孢子，囊合子破裂后子孢子散入蚊的体腔，最后集中于唾液腺，一只蚊子的唾液腺所含的子孢子数可多至20万个，此时按蚊即具有传染性。从配子体进入蚊胃至子孢子发育成熟，一般需10日至3周，但可随气温而变化，24～26℃为最合适的温度。

【流行病学】

(一) 传染源　疟疾患者和无症状的带虫者是主要传染源，尚有一些贮存宿主如猩猩、短尾猿等。雌性按蚊为传播媒介，除热带或亚热带外，疟原虫并不在按蚊体内过冬。血中带配子体者对按蚊有传染性，配子体在血中的寿命较长，尤以恶性疟为然，可长达数周。配子体的传染性与其数量、成熟程度和雌雄比例有关。

(二) 传染途径　疟疾由按蚊传播，国内传播疟疾的主要媒介为中华按蚊、微小按蚊、雷氏按蚊、其他尚有日月潭按蚊、巴拉巴按蚊、麦赛按蚊、萨卡洛按蚊等。中华按蚊遍布全国，微小按蚊是长江流域以南山区和丘陵区的媒介，巴拉巴按蚊则见于海南岛山区，麦赛按蚊见于东北北部和北疆，萨卡洛按蚊则见于南疆，雷氏按蚊与日月潭按蚊仅在长江流域以南局部地区起媒介作用。传播媒介的嗜血习性、种群数量和寿命是直接影响传播过程的三个因素。例如巴拉巴按蚊、微小按蚊嗜吸人血，均为高效的媒介。

输入带疟原虫者的血或使用被疟原虫污染的注射器，也可感染得病。

(三) 易感者　初生婴儿不论在疟区或非疟区，对疟原虫普遍易感。疟区居民，随免疫力的逐渐提高，易感性相对地降低。

(四) 流行情况　疟疾呈全球性分布，但以热带和亚热带地区的国家，尤其是经济落后、卫生条件较差的国家流行较严重，发病率较高。全球约5亿人患病，200万人死于疟疾，主要是儿童。我国自东北的辽宁省至南方的海南省均有本病，除海南和云南两省为间日疟和恶性疟混合流行外，主要以间日疟流行为主。三日疟及卵形疟则相对少见。2005年全国共有21个省、市、自治区报告疟疾发病42 319例，发病数较2004年上升8.6%，疟疾高传播地区云南和海南两省发病数占全国病例总数的46.3%；中部疫情不稳定地区安徽、湖北、河南和江苏等4省占47.8%；2006年全国报告的疟疾发病数较2005年上升幅度达50.9%。我国自1972年云南发现抗氯喹的恶性疟以来，抗氯喹的恶性疟已遍及海南、云南两省。间日疟中除巴布几内亚、印尼等国发现抗氯喹间日疟，我国尚无类似报道。诺氏疟则主要见于东南亚地区。随着对外交流的频繁发展，我国内地各省已有不少由境外带入的疟疾发生，特别是由东南亚及非洲输入的恶性疟。

【发病机制与病理】

疟疾的临床发作是由疟原虫的红细胞内裂体增殖所引起，而引起疟疾发作的原虫血症最低值称为发热阈数。随复发或再感染次数的增多，人体免疫力逐步提高，发热阈数亦随之提高。临床上出现的典型寒战、高热，是因裂殖体发育成熟破裂，裂殖子、疟原虫的各种代谢产物、残余的和变性的血红蛋白，以及红细胞碎片等进入血流所致。以上物质中相当一部分被吞噬细胞及多形核细胞吞噬，并刺激其产生内源性致热原，后者与疟原虫的代谢产物共同作用于下丘脑的体温调节中枢，引起发热。实验证明疟色素不引起发热。因原虫裂殖体成熟时间不一，间日疟、三日疟、恶性疟的发作时间也随之而异。

疟原虫寄生在红细胞内，并大量破坏红细胞，故病程中可有进行性贫血。各种疟原虫对红细胞的侵袭力不同，恶性疟原虫繁殖迅速，且能侵犯各期年龄的红细胞，在短期内有大量红细胞被破坏，故贫血较显著；间日疟原虫常侵犯网织红细胞；三日疟原虫仅侵犯年老红细胞，血中原虫数量最少，所以贫血较不明显。然而疟疾患者的贫血程度并非单由原虫血症所致，可能尚与其脾脏吞噬红细胞功能的强化（吞噬正常红细胞远多于有原虫寄生的红细胞）、血清中存在IgM型抗红细胞基质的自身抗体、疟原虫抗原抗体复合物的作用等因素有关。

由于脾脏有充血性改变及网状内皮细胞的增生，疟疾患者每有脾大、反复感染者，可导致脾脏纤维化。

三日疟原虫在人体内持续存活时间较长，因而可长期地向宿主血流提供可溶性循环抗原，不断地产生抗原抗体

复合物，并沉着于肾小球基底膜，激活补体，导致肾小球上皮细胞、基底膜及血管襻内皮细胞结构和功能的严重损伤，出现肾病综合征，重者尚可导致肾衰竭。间日疟和恶性疟虽也可产生可溶性循环抗原，但几乎不引起肾病综合征。

恶性疟原虫的裂体增殖在内脏毛细血管内进行，大量受染的红细胞相互凝集，附着于血管壁造成管腔阻塞、出血及血管内纤维蛋白沉着，导致临床上凶险发作，但此种机械阻塞学说很难解释凶险发作患者经抗疟治疗后症状可迅速解除的临床现象。一度认为弥散性血管内凝血在恶性疟发作发病机制中起重要作用，然而在尸检中未找到充分的病理证据。目前认为，疟原虫可产生某种可溶性的细胞毒物质，释入血流使宿主细胞内线粒体的呼吸作用和磷酸化作用发生障碍，并使内脏交感神经高度兴奋，造成代谢和内分泌紊乱；激肽、激肽原酶等的释放，使小血管收缩或扩张及内膜通透性增加，水和蛋白从血管内逸出，引起组织水肿；血液黏稠度增加，导致组织细胞缺氧，功能减退或丧失等而引起临床上的凶险发作。近年来有关多种细胞因子在重型疟疾中的改变已见报道，但其意义尚难定论。

疟疾的病理改变随疟原虫的种类、感染时间而异，其主要病理改变有：

（一）脾大　急性疟疾患者的脾脏呈轻度至中度肿大，包膜紧张而薄，质柔软，色暗红。切面充血、肿胀、边缘外翻，马氏小体不明显。显微镜检查在脾髓内可见大量寄生红细胞内的疟原虫与疟色素。慢性疟疾患者的脾大更显著，坚度增加，包膜增厚；由于大量疟色素沉积，故表面与切面呈青灰色，显微镜下可见脾髓内网状组织呈弥漫性增生和纤维化；脾窦扩张，窦壁和血管壁增厚，脾髓中多数为大单核细胞。慢性疟疾患者治疗后脾脏不缩小，如遇暴力有发生脾破裂的危险。

（二）肝大　肝常轻度肿大，肝细胞可有混浊肿胀与变性，尤以小叶中心区为甚。星形细胞大量增生，内含疟原虫和疟色素，严重者甚至阻塞血窦引起循环障碍，发生散在性坏死灶。汇管区有多量淋巴细胞浸润，也有疟色素沉积。慢性疟疾患者的汇管区可发生结缔组织增生，经年不愈的慢性疟疾能引起肝硬化。

（三）脑部变化　多见于恶性疟疾的脑型患者。软脑膜充血、脑组织水肿，略呈青灰色，切面见白质内有弥漫性小出血点。显微镜下脑内毛细血管明显充血，血管内充满疟色素和疟原虫。含疟原虫的红细胞黏性增加，常凝集成栓子，阻塞毛细血管引起局灶性坏死、环状出血和疟疾肉芽肿（坏死灶周围神经胶质细胞增生）等病变。

其他器官如肾和胃肠道黏膜也有充血、出血和变性。

【临床表现】

蚊传疟疾的潜伏期，间日疟为10～20日，三日疟为20～28日，恶性疟为10～14日，卵形疟的潜伏期同间日疟，诺氏疟的潜伏期尚未完全明了。我国东部和东北部存在着长潜伏期的间日疟，潜伏期大致为8～10个月。输血疟系人体直接受疟原虫滋养体的感染而引起，潜伏期长短与血中疟原虫数量有关，自3～41日不等，一般为7～14日。先天性疟疾系经受损胎盘而直接感染滋养体所致，故潜伏期比按蚊叮咬感染者短。

多数疟疾患者的起病急骤，恶性疟和三日疟更为多见。间日疟与卵形疟初发者可有低热、疲劳、头痛、倦怠、食欲减退、轻度腹泻等前驱症状。前驱症状的长短和症状的轻重因人而异。

（一）典型发作　周期性和间歇性发作是疟疾的临床特点。典型发作可分为三个阶段：①发冷期：有寒战、脸色苍白、唇甲发绀、肢体厥冷、鸡皮样皮肤等，持续10分钟至1小时之久，体温迅速上升；②发热期：寒战停止后继以高热和脸色潮红，体温可达39～41℃，伴头痛、口渴、脉搏快而饱满、呼吸急促，一般持续4～8小时；③出汗期：高热后患者突发全身大汗，体温骤然下降，当时除疲劳外，顿感舒服轻松，常安然入睡，此时约持续2～3小时。

高热时常伴头痛、全身肌肉关节酸痛和显著乏力，但无毒血症表现，恶心、呕吐较常见。发作过后唇鼻部每有单纯疱疹出现。多次发作后脾脏明显肿大，可有压痛，慢性患者脾质变硬。肝脏常同时肿大并有轻度压痛。

（二）间日疟与三日疟的临床特征　间日疟与三日疟又称良性疟，其裂体繁殖均在周围血液中进行，故血片检查可见到发育期的各种形态。

间日疟原虫虫株类型复杂，目前WHO将其分为三个类型，我国均存在。第一型间日疟的特点是潜伏期短（12～20日），复发频繁；第二型潜伏期短，但在初发病与第一次复发（或一系列间隙短的复发）之间的潜伏期较长，为7～13个月，因此在流行季节前3～5个月，常出现临床的春季复发高峰；第三型的特点为潜伏期长（6个月以上），初发后接着有一连串间隙短的复发，表现为流行季节无疟疾病史，于翌年春季出现临床发作。各型间日疟初发时常多有先兆症状，起病缓慢，发热可不太高，初2～5日呈弛张热型，后转为间日发作的间歇热型。若任其自然发展，则发热可持续1～2个月之久。

三日疟见于晚秋及初冬，起病也较缓慢，但其热型一开始即呈间歇性，且其发作周期（间隔两日发作一次）常保持不变。二重、三重感染较少见。在起病第一日血中即可发现三日疟原虫。脾大与贫血在三日疟中较不显著。近年来三日疟已极少见。

（三）恶性疟的临床特征　恶性疟的临床症状较复杂而多样化。发热前寒战较少，可仅有畏寒感、头痛、肌痛、恶心、呕吐、烦渴等症状较显著。热后较少出汗。热型多不规则。血中疟原虫数多。虽然临床症状较重，但有自限倾向，即使未经治疗，病程一般不超过6周。

（四）凶险发作　凶险发作是指疟原虫所引起的特别严重而危险的临床表现，主要见于恶性疟，偶也发生于间日

疟。临床上凶险发作可分为脑型、肺型、胃肠型等。

1. 脑型　脑型疟疾在恶性疟中的发生率为2%左右。恶性疟重度感染反复发作后，始转为凶险。儿童与新进入流行区的非疟区人群，由于免疫力低下或无免疫力，感染恶性疟后，易发展为脑型。谵妄和昏迷为主要症状，并常伴有剧烈头痛、烦躁不安、抽搐等（抽搐在儿童病例尤为常见），少数患者可有精神错乱、狂躁等。神经系统体征中以脑膜刺激征、失语、瘫痪、反射亢进等多见。多数患者伴有高热，少数有过高热（42℃）或体温在常温之下。脑脊液除压力增高外，细胞数与生化检查大多正常；个别抽搐频剧者，脑脊液中蛋白定性呈弱阳性，细胞数可达（10～20）×10^6/L，以淋巴细胞为多，但生化试验仍正常。周围血液涂片检查大多易找到疟原虫，疟原虫数＞25万/mm^3者（约每视野600以上）易致昏迷。部分患者的外周血液涂片原虫数量并不多，甚或不易找到，可能与原虫积聚在毛细血管内发育有关。有1/3～2/3患者血白细胞总数增高，中性粒细胞亦偏高。据国内报道，间日疟脑型发作多与其多核亚种感染有关。

2. 肺型　通常见于恶性疟病程的第5日左右，表现为急性肺水肿而致急性呼吸衰竭，产生急性肺水肿前均有脑、肾并发症，出现昏迷、抽搐、尿毒症等表现。血涂片中疟原虫密度极高。

3. 胃肠型　临床表现类似急性胃肠炎，腹泻可多达数十次，以致脱水。亦可仅有剧烈腹痛，伴呕吐而无腹泻，类似急腹症，腹痛位于下腹部，但较弥漫，压痛不显著，无腹肌痉挛现象，经抗疟治疗后腹痛迅速消失。

其他尚有肾型、黄疸弛张型、厥冷型等。厥冷型以脱水和休克为其特点。

（五）再燃和复发　疟疾发作停止（自然停发或经治疗后停发）后，血液中原虫数显著减少，终至完全消失，此时称潜隐期，经过一段时间后疟疾症状复现，可能是再燃或复发。前者是指疟疾初发后，由于免疫力不高，或未经彻底的治疗，血中疟原虫未完全消失；一旦免疫力降低，原虫逐渐增殖，又引起临床发作。后者是指初发后血中已经完全消失（如将血液转种也不能使受血者发病），一旦免疫力因过劳、受冷、曝晒、手术、分娩等而减退时，又出现原虫血症甚至症状者。

恶性疟、三日疟、诺氏疟、输血疟一般均无复发，但可有再燃。恶性疟再燃常在初发后8周之内，以后还可再燃数次，但鲜有超过4次者。三日疟发作后可延续数年，亦系再燃。间日疟、卵形疟可有再燃，亦可有复发，间日疟原虫三个不同类型虫株，其复发出现时间略有不同。以往认为持续性红细胞外期是复发之源，但缺乏足够的实验依据。目前认为间日疟原虫子孢子可分为两型，速发型子孢子进入人体后，约经8日成熟引起初发症状，而迟发型子孢子需在人体内经过一段时间休眠才发育成熟，引起复发。

复发的症状与初发相似，但前驱症状不明显，起病多急骤。未经根治的间日疟患者，约半数有一次或多次发作。

【并发症与后遗症】

（一）黑尿热　黑尿热是恶性疟最严重的并发症，见于重疟区，病死率高（详见本节附："黑尿热"）。

（二）疟疾与妊娠　疟疾对妊娠有不良的影响，多次疟疾发作可促使流产、早产或死胎。胎盘可成为疟原虫的滋生繁殖场所，胎盘重度感染后导致胎儿死亡。

（三）肝损害　疟疾可引起肝炎，伴有黄疸与肝功能减退，尤以恶性疟为甚。慢性疟多次发作有致肝硬化的可能。

（四）肺部病变　部分疟疾患者在发作时，其胸部X线检查可发现有肺部炎症改变，大多呈小片状阴影。呼吸道症状极轻微或缺如，大多在抗疟治疗后3～7日内消退。此等肺部损害系原虫入侵肺部所致，抑或并发其他病原微生物感染引起，尚待研究。

（五）肾损害　重症恶性疟和间日疟患者，尿中可出现蛋白质与红细胞，但经抗疟治疗后较易恢复。三日疟长期未愈的部分患者，可出现肾病综合征，早期予抗疟治疗，病变可逆；但一旦变为慢性，抗疟治疗难以奏效，病情逐步发展，甚至导致肾衰竭。

（六）其他　在脑型凶险发作的恢复期，少数患者可出现手震颤、四肢瘫痪、吞咽障碍或语言障碍等后遗症，一般经治疗可恢复。

【实验室检查】

（一）血涂片查疟原虫　血内查到疟原虫是确诊的最可靠依据。一般采用薄血片与厚血片检查方法，厚血片阳性率较高，较可靠，但鉴定虫种则需薄血片。在发冷期及发作6小时内，血内疟原虫较多，易于查出。常用的染色法有姬氏和瑞氏染色，操作简便，着色快。荧光素吖啶橙染色也简便快速，但不能看到疟色素。

（二）免疫学检查　近年来，疟疾免疫诊断方法进展较快，其中间接荧光抗体试验、间接红细胞凝集试验、酶联免疫吸附试验等较为常用。这些方法均在发病后一周出现阳性，一般数月至1～2年才转阴，故对疟疾回顾性诊断、献血员检查、流行病学调查、防治效果考核等均有一定辅助价值。

对于疟原虫抗原的检测在红细胞感染率超过2%的恶性疟患者中也有诊断价值，唯对良性疟疾诊断价值不大。

（三）血象　红细胞和血红蛋白在疟疾多次发作过程中呈进行性降低。白细胞计数高低不一，在初次发作时白细胞数与中性粒细胞偶可显著增高，但经多次发作后大多转为正常或降低，大单核细胞的百分比则增多。但在间歇期白细胞与中性粒细胞又可回升。

（四）肝功能试验　因红细胞大量破坏，血清胆红素可略见增高，尿胆原亦见增加，一般在3～7日内恢复正常。少数病例的血转氨酶可见增高。在恢复期血清白蛋白可降

低而球蛋白增高，约半数以上患者有γ-球蛋白增高。

（五）尿液和肾功能检查　部分患者可有蛋白尿，红、白细胞和管型，在恶性疟中出现机会较多，个别有肾功能损害。

（六）生化检查　低钠血症常见，部分患者可出现血糖剧烈波动。

【诊断】

（一）病史与流行病学资料　流行季节中居住流行地区或曾去流行地区的发热患者，以及输血后1～2周发热者均须考虑疟疾的可能。有疟疾既往史的患者当出现病因不明的发热时，应考虑再燃或复发的可能。

（二）临床表现　周期性发冷、发热、出汗的发作和间歇期症状的消失为临床诊断疟疾的有力依据。此外，脾大、口唇疱疹等体征也有助于疟疾的拟断。

（三）实验室诊断　疟原虫的发现是诊断疟疾的主要依据。一次血片检查阴性不能否定疟疾，应在发作过程中反复检验。厚滴血片检验所得阳性率比薄片高2～3倍。激发试验：皮下注射肾上腺素0.5mg（成人），每隔15分钟作血片检验一次，共2～3次，可提高疟原虫的检出率。血片阴性时可进行骨髓涂片检查，其阳性率较血片为高。

（四）治疗试验　应用抗疟药物（如氯喹或奎宁）治疗后，若体温下降、症状消失而不再出现者可拟断为疟疾，但下结论时宜审慎。

【鉴别诊断】

临床表现典型者诊断并不困难，症状不典型者应与下列疾病鉴别：

（一）急性血吸虫病　本病可有间歇热或弛张热、肝脾大，在疟疾流行区易与疟疾混淆。但急性血吸虫病患者在发病前有大面积疫水接触史，疫水接触部位常出现皮疹，血象中白细胞总数增加和嗜酸性粒细胞显著增多有助鉴别，大便孵化常为阳性。

（二）伤寒、副伤寒　部分恶性疟疾病例有相对缓脉，易误诊为伤寒。但伤寒的稽留热型、玫瑰疹、特殊中毒症状、血白细胞减少等以及肥达试验，血、骨髓、尿、粪等细菌培养可资鉴别。

（三）钩端螺旋体病　有别于疟疾者为间歇热鲜见、结膜充血、腓肠肌压痛、淋巴结肿大、血清学试验阳性等，血、尿、脑脊液镜检可查到钩端螺旋体。

【预后】

间日疟与三日疟的预后良好。恶性疟易有凶险发作，尤其是脑型疟疾，若不予早期及时治疗，病死率很高，脑型疟疾的病死率甚至可达约15%～20%。诺氏疟病死率约2%。黑尿热的病死率为25%～30%。

【治疗】

一般治疗同其他急性传染病，包括休息、半流质饮食等。

（一）常用抗疟药物

1. 控制临床发作、消灭裂殖体的药物

（1）氯喹：本品是4-氨基喹啉类衍生物，它通过干扰原虫的核酸代谢，使其核酸合成减少，同时干扰原虫的蛋白酶分解来自宿主红细胞的血红蛋白，使虫体氨基酸缺乏，从而干扰原虫的繁殖。它对血内各种疟原虫无性体具较强的杀灭作用，故能有效地控制疟疾的症状，是控制临床发作的最常用和最有效的药物。有人认为，它对间日疟原虫的配子体和恶性疟幼稚型配子体亦有杀灭作用。一般在用药24～48小时后热退。48～72小时血涂片原虫可转阴。常用的制剂为双磷酸氯喹（含基质60%），首剂1g，第二、三日各0.75g。

氯喹的不良反应有食欲减退、恶心、呕吐、头痛等。少数患者可出现精神症状，停药后可自行好转。老年人或有心脏病者应用时要审慎，毛地黄化后应用本品易引起心脏传导抑制。应用氯喹肌注或静脉滴注更易引起心脏传导抑制，应予注意。

（2）奎宁：本品为喹啉类化合物，能人工合成，目前所用者均由金鸡纳树皮中提取。化学结构与氯喹有近似之处，其抗疟机制与氯喹相似。常用者为其硫酸盐（每片0.3g）或双硫酸盐（每片0.12g）。后者的剂量为第一日0.48g，每日3次；第二日0.36g，每日3次，连用7日。亦有采用0.48g，每日3次，连用4日。奎宁疗效不及氯喹，其吸收排泄快，维持时间短，目前主要用于耐氯喹的疟原虫感染。

奎宁的副作用有耳鸣、眩晕、恶心、呕吐等。少数患者可出现视力减退、紫癜等。孕妇及视神经乳头炎、有溶血现象、对奎宁过敏者忌用。

（3）磷酸咯萘啶（疟乃停）：系国内1970年合成的新抗疟药，为苯骈萘啶类药物。其对恶性疟和间日疟的平均退热时间为44小时和36小时，原虫转阴时间平均为49小时和45小时，疗效不亚于氯喹。口服总剂量为1.2g（基质），第1日0.3g，每日2次，间隔4～6小时，第二、三日0.3g顿服。少数患者出现恶心、腹泻及腹痛等胃肠道反应，均较轻微，不需处理可自行消失。

（4）青蒿素（artemisinin）：系从中药青蒿中提取的一种含过氧基团的倍半萜内酯，其结构超越现有抗疟药范围，对各种疟原虫的红内期无性体均有作用，其作用机制可能是抑制原虫蛋白合成。原虫血症于48小时内可被清除，故可迅速改善间日疟和恶性疟者的症状。其常用青蒿素衍生物有双氢青蒿素，有片剂与栓剂，每片20mg口服吸收良好，每次口服60mg，每日一次，首剂量加倍，总剂量480mg（7日疗法）。蒿甲醚（artemether）不仅保持青蒿素速效、低

毒的优点，制剂稳定；口服首剂 160mg，第二日起每日 1 次，每次 80mg，连服 5～7 日；肌注首剂 160mg，第二日起每日 1 次，每次 80mg，连用 5 日。青蒿琥酯(artesunate)，口服首剂 100mg，第二日起每日 2 次，每次 50mg，连服 5 日。静脉注射首次 60mg，第 4 小时、24 小时、48 小时各重复注射 1 次，危重者首次剂量可加至 120mg，3 日为一疗程，总剂量为 240～300mg。静脉注射时，临用前加入所附的 5%碳酸氢钠注射液 0.6ml，振摇 2 分钟，待完全溶解后，加入 5%葡萄糖注射液或葡萄糖氯化钠注射液 5.4ml 稀释，使每毫升溶液含青蒿琥酯 10mg，缓慢静注。

(5) 甲氟喹(mefloquine)：本品为 4-喹啉甲醇类，对各种疟原虫红内期无性体均有杀灭作用。其结构与作用方式均与奎宁相似，但具有长效的特点，顿服 1g，28 日后血中仍可测得有效的杀虫药浓度。每片含基质 250mg，成人顿服 1～1.5g，可控制症状。本药毒性低，但口服后可能出现头痛、恶心、呕吐，有的可能出现定向力差，幻觉，个别出现精神紊乱，故精神病患者慎用。

(6) 其他：哌喹为国产的 4-氨基喹啉类衍生物，对各种疟原虫红内期无性体均有杀灭作用，有长效作用。每片 300mg，首次 600mg，8～12 小时后再服 300mg。

2. 控制复发、中断传播的药物　伯氨喹是 8-氨基喹啉类衍生物，其抗疟作用机制尚未完全阐明，可能与本品对疟原虫线粒体的损害及其在体内代谢生成羟化物质，加速虫体和宿主细胞的氧化过程有关。磷酸伯氨喹每片含基质 7.5mg，成人每日 1 次，每次 22.5mg，连服 8 日；或伯氨喹每日 15mg，连服 14 日，用于间日疟的抗复发治疗。副作用一般较轻，偶见头晕、恶心、呕吐、腹痛等，停药后即可消失。极少数特异质者可出现发绀和急性溶血性贫血。通常是由于患者红细胞中缺乏一种具有保护作用的 6-磷酸葡萄糖脱氢酶，致红细胞受本品的损害而产生溶血性贫血；患者还原高铁血红蛋白的能力也降低，出现发绀症状。此可能属遗传性生化缺陷病。据国内某地报道，具有此种缺陷者占当地居民的 6.6%。一旦发生，应立即停药，给予适当的处理。反应发生率与剂量大小成正比，成人每日剂量＞30mg，且连续服用时，容易发生。

(二) 不同类型疟疾治疗方案

1. 间日疟治疗　首选氯喹、伯氨喹；疗效不佳时时，可选用以青蒿素类药物为基础的复方或联合用药的口服剂型进行治疗。用药方案如下：

(1) 氯喹加伯氨喹八日疗法

1) 氯喹：口服总剂量 1200mg 基质。第一天 600mg，顿服或分 2 次服，每次 300mg；第二、三天各服 1 次，每次 300mg。

2) 伯氨喹：口服总剂量 180mg 基质。从服用氯喹的第一天起，同时服用伯氨喹，每天 1 次，每次 22.5mg，连服 8 天。

(2) 哌喹加伯氨喹八日疗法

1) 哌喹：口服总剂量 1200mg。第一天 600mg，顿服或分 2 次服，每次 300mg；第 2、3 天各服 1 次，每次 300mg。

2) 伯氨喹：口服总剂量 180mg。从服用哌喹的第一天起，同时服用伯氨喹，每天 1 次，每次 22.5mg，连服 8 天。

以上 2 种疗法也可用于卵形疟和三日疟的治疗。

2. 恶性疟的治疗　首选以青蒿素类药物为基础的联合治疗(artemisinin-based combination therapies，ACTs)策略，避免单一应用青蒿素类药物以延缓药物抗性。主要方案如下：

(1) 青蒿琥酯片加阿莫地喹片：口服总剂量青蒿琥酯和阿莫地喹各 12 片(青蒿琥酯每片 50mg，阿莫地喹每片 150mg)，每天服青蒿琥酯片和阿莫地喹片各 4 片，连服 3 天。

(2) 双氢青蒿素哌喹片剂：口服总剂量 8 片(每片含双氢青蒿素 40mg，磷酸哌喹 320mg)，首剂 2 片，首剂后 6～8 小时、24 小时、32 小时各 2 片。

(3) 复方磷酸萘酚喹片：口服总剂量 8 片(每片含萘酚喹 50mg，青蒿素 125mg)，一次服用。

(4) 复方青蒿素片：口服总剂量 4 片(每片含青蒿素 62.5mg，哌喹 375mg)，首剂 2 片，24 小时后 2 片。

3. 凶险型疟疾的治疗　包括抗疟药物治疗和对症支持治疗，抗疟治疗原则上应静脉给药。

(1) 抗疟药物治疗可选用以下一种疗法

1) 蒿甲醚：每天肌注 1 次，每次 80mg，连续 3～5 天，首剂加倍。若原虫密度大于 15 万/μl，首剂给药后 4～6 小时，再给予 80mg 肌注。

2) 青蒿琥酯：每天静脉注射 1 次，每次 60mg，连续 3～5天，首剂加倍。若原虫密度大于 15 万/μl，首剂给药后 4～6 小时，再给予 60mg 静脉注射。注射时，需先将 5%碳酸氢钠注射液 1ml 注入含青蒿琥酯 60mg 粉针剂中，反复振摇 2～3 分钟，待溶解澄清后，再注入 5ml 等渗葡萄糖或生理盐水，混匀后缓慢静脉注射。配制后的溶液如发生混浊，则不能使用。

上述两种疗法，待患者病情缓解后，应改用口服剂型完成所需的疗程。

3) 咯萘啶：肌内注射或静脉滴注。总剂量均 480mg。每天 1 次，每次 160mg，连续 3 天。静脉滴注时，将 160mg 药液注入 500ml 的 5%葡萄糖或 0.9%生理盐水溶液中摇匀，静滴速度不超过 60 滴/分。需加大剂量时，总剂量不得超过 640mg。

(2) 对症支持治疗

1) 肾上腺皮质激素治疗：肾上腺皮质激素理论上可减轻毛细血管的渗透性和抑制炎症，具有降温、解毒、抗脑水肿的作用，可采用氢化可的松每日 300mg 静滴，或地塞米松 20mg 静注，分次给予。连用 3～5 日。不过该类药物对预后的影响尚有争议，部分观点认为不能改善死亡率，且有可能延长昏迷时间。

2）右旋糖酐40：本品可降低血液黏稠度，防止血管内红细胞凝集，减少血栓形成，从而改善内脏血液循环，每日500ml静脉滴注，主张早期应用。恶性疟凶险型发作可伴发弥散性血管内凝血，故有人主张用肝素治疗。

3）其他有明显脑水肿者可用脱水剂　有抽搐时是否应使用抗惊厥药物尚存争议，有观点认为这么做虽可降低抽搐发生率，但可能带来更高死亡率。过高热者用物理降温，务求迅速将体温控制在38℃以下。发生呼吸衰竭、心力衰竭、休克、酸中毒、肾衰竭者必须积极予以相应的处理。贫血严重者应输血。注意水电解质平衡，病程初期应限制钠盐。液量控制在1500～2000ml。有合并感染者予抗菌药物。

4. 孕妇疟疾　孕妇患间日疟可采用氯喹治疗。孕期3个月以内的恶性疟患者可选用磷酸哌喹，孕期3个月以上的恶性疟患者采用ACT治疗。孕妇患重症疟疾应选用蒿甲醚或青蒿琥酯注射剂治疗。

5. 疑似疟疾病例的经验性用药　在单一间日疟流行区，氯喹总量600mg顿服或两次分服，每次300mg，间隔6～8小时；在有恶性疟流行地区，可用磷酸哌喹600mg顿服。

【预防】

（一）控制传染源　其目标是消灭人体内的疟原虫，即治愈所有疟疾现症患者与带虫者。因此，除对每个疟疾患者进行彻底抗疟治疗外，应在第二年春给予抗复发治疗。在疟区，定期开展群众性服药治疗，是迅速控制疟疾的主要技术措施。

抗复发治疗（即疟疾休止期治疗）可采用伯氨喹，口服总剂量180mg，每天1次，每次22.5mg，连服8天。

（二）灭蚊　灭蚊是防疟综合措施中的主要环节。灭蚊必先除幼蚊，最有效的措施是消灭按蚊孳生场所，如倒缸、填洼、疏沟、消灭积水等。此外应用化学药物杀灭幼虫和成蚊亦属重要。常用并有效的杀虫剂为二二三、六六六、马拉硫磷、杀螟硫磷、辛硫磷、混杀威等。室内滞留喷洒是经济、有效的防制方法。尤其采用超低容量喷洒方法，杀虫剂雾点直径为5～15μm，如用此法喷洒双硫磷可获较好效果，但近年已在一些地区发现按蚊对上述药物产生抗药性。因而，使常用杀虫剂室内滞留喷洒收效甚微。生物防制法是利用自然天敌和致病性的寄生物消灭蚊虫。例如用柳条鱼、食蚊索科线虫消灭蚴虫；用空肠真菌使蚊虫染病死亡。释放不育性雄蚊与雌蚊交配，产生不育后代，以收到灭种的目的称为遗传学防制。目前尚存在技术上的困难，有待继续深入研究。

（三）保护易感者

1. 避免蚊虫叮咬　应使用蚊帐。夜晚工作时，在皮肤暴露部位涂擦驱蚊剂，广谱涂抹驱避剂——驱蚊宁，副作用小，驱蚊效果可达4～5小时。

2. 预防用药　伯氨喹能消灭组织期原虫与配子体，乙胺嘧啶和环氯胍能消灭组织期原虫及抑制配子体在按蚊体内正常发育。以上3药均可用于预防；但目前多应用乙胺嘧啶，每周1次，每次25mg，或每2周1次顿服，每次50mg。服药不宜中断，离开疟区宜继续服药1个月。为免产生耐药性，每3个月更换一次药物。环氯胍现已不用。哌喹与甲氟喹具长效特性，亦可用于预防。哌喹成人每次2片，每月1次，可连服4～6个月。甲氟喹，成人每周口服180mg或每2周口服360mg或每隔3～4周成人口服500mg，儿童口服15～20mg/kg。

近年来，由于抗疟药物的广泛应用，已出现耐药虫株，在流行病学上有重要意义。国内采用乙胺嘧啶与其他药物联合应用：①抗疟片1号：每片含氨苯砜100mg，乙胺嘧啶20mg，每7日服1次，成人每次1片，连续3个月。但由于氨苯砜毒性大，近年来已少用。②抗疟2号：每片含磺胺多辛250mg、乙胺嘧啶17.5mg。每10～15日服1次，成人每次2片，连用不宜超过3个月；国外同类药名Fransidar，每片含磺胺多辛0.5g及乙胺嘧啶25mg，成人治疗顿服3片。③抗疟3号：每片含4-哌喹250mg、磺胺多辛50mg。成人每月1次，每次4片，连用3～4个月。④氨苯砜加乙胺嘧啶，每周前者100mg，后者25mg，用药可长达1年。

3. 免疫预防　近年来疫苗制备为疟区工作人员提供了新的防护方法。子孢子、红内期裂殖子和配子抗原制成的疫苗均有一定的效果，但均未实际应用。尚有待于研制一种安全、特异及疗效高的疫苗。

附：黑　尿　热

黑尿热（black water fever）是恶性疟疾的严重并发症之一，临床上有发热、急性溶血性贫血、黄疸、血红蛋白尿、肾脏损害等表现。

【病原】

未完全阐明。与恶性疟疾关系密切，多见于无免疫力新进入高疟区、有重度感染和反复发作的居民，当未获得及时治疗、血中原虫数量剧增时更加易致病。间日疟与三日疟患者虽也有发生，但很少见。某些抗疟药物如奎宁或伯氨喹、磺胺类、砜类等服用后可致黑尿热，可能系过敏所致。无疟疾而服用此类药物亦可能发生本病。

【发病机制与病理】

黑尿热主要由急性溶血所致，引起溶血的原因尚无定论，可能与变态反应有关。奎宁、伯氨喹类药物将大量疟原虫杀死，其分解产物进入血浆；如人体对之过敏，则大量红细胞被分解，造成急性溶血。

奎宁导致的急性溶血可能属Ⅱ型过敏反应。当奎宁类药物进入具有过敏体质的人体，药物与红细胞成分结合成

完全抗原，刺激人体产生抗体。当人体再次接触同类药物时，抗原和抗体在补体参与下使红细胞溶解。伯氨喹在体内转变为具有较强氧化能力的喹啉醌衍生物。将氧合血红蛋白变为高铁血红蛋白。若患者的红细胞内缺少6-磷酸葡萄糖脱氢酶，红细胞内高铁血红蛋白不能还原为还原型谷胱甘肽，后者的缺乏，使红细胞的基膜稳定性受到破坏，结果导致溶血。

溶血后可产生严重的溶血性贫血，血中胆红素增高而出现黄疸。当血中血红蛋白超过肾阈(0.37～1.02g/L)时，即由肾脏排出，形成黑褐色的血红蛋白尿。大量血红蛋白进入肾曲管及集合管可产生阻塞，导致尿闭及尿毒症。

本病除有恶性疟疾的病理改变外，尚有血管内大量溶血现象。脾脏显著肿大，充满疟色素。肝脏可因严重贫血和缺氧而出现中心坏死。肾脏肿大充血，肾小管上皮细胞变性、坏死，管腔内充满血红蛋白管型。

【临床表现】

起病急骤，先有寒战、发热，伴有腰痛，数小时后即有黑褐色血红蛋白尿出现。患者常呈极度衰竭状态，口干、脉细速、呕吐等亦甚显著，可有谵妄、昏迷等表现。血红蛋白尿持续数小时至2～3日，严重者发生少尿，甚至尿闭、尿毒症。

【诊断】

在高疟区有反复发作恶性疟疾史，或用抗疟药物治疗后发病者有助于诊断。血红蛋白尿为诊断本病的主要依据，尿呈黑褐色，血红蛋白强阳性。血胆红素增高，以非结合胆红素为主，尿胆红素阴性，尿胆原强阳性。周围血象中红细胞、血红蛋白明显下降，网织红细胞显著增加(可高达25%)。疟原虫检查可呈阴性。白细胞总数和中性粒细胞常可增高。

【预后】

黑尿热的预后严重，病死率在20%～30%之间。6岁以下儿童和年迈者的病死率较高。一次发作后尤易引起复发，故患者恢复后宜迁出疟区。恢复后不留后遗症。

【治疗】

首先应立即停用有关抗疟药物，以后治疗疟疾时应避免使用奎宁、伯氨喹类药物。肾上腺皮质激素可控制溶血，氢化可的松每日200～300mg，稀释后静脉滴注，亦可采用地塞米松、泼尼松等。应用5%$NaHCO_3$ 250～500ml静滴以碱化尿液，并可防止肾小管阻塞。严重贫血者应小量多次输血。右旋糖酐40可疏通、改善微循环。有急性肾衰竭者，应予相应处理，详见有关章节。

参考文献

1. 中华人民共和国卫生部. 2006年全国法定传染病发病、死亡统计表. 2007.

2. 中华人民共和国卫生部. 抗疟药使用原则和用药方案，2007.

3. 中华人民共和国卫生部药典委员会. 临床用药须知. 北京：化学工业出版社，1995.

4. Mehta SR, Das S. Management of malaria: recent trends. J Commun Dis, 2006, 38(2): 130-138.

5. Hill DR, Baird JK, Parise ME, et al. Primaquine: report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. Am J Trop Med Hyg, 2006, 75(3): 402-415.

6. Lalloo DG, Shingadia D, Pasvol G, et al. UK malaria treatment guidelines. J Infect, 2007, 54(2): 111-121.

7. Hanson J, Hossain A, Charunwatthana P, et al. Hyponatremia in severe malaria: evidence for an appropriate anti-diuretic hormone response to hypovolemia. Am J Trop Med Hyg, 2009, 80(1): 141-145.

8. Meremikwu M, Marson AG. Routine anticonvulsants for treating cerebral malaria // The Cochrane Library: Issue 4, 2009. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

9. Prasad K, Garner P. Steroids for treating cerebral malaria// The Cochrane Library: Issue 4, 2009. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

第三节　黑　热　病

施光峰　徐肇玥

黑热病(kala-azar)又称利什曼病(leishmaniasis)，是全球最被忽视的传染病之一。全球估计每年有150万～200万新发病例，死亡7万例，3.5亿人受到利什曼原虫感染的危险。利什曼病主要流行于印度次大陆、东非和南美洲等经济卫生条件极端落后地区。尽管过去10多年来，在利什曼病的诊断和治疗上已有较大进展，利什曼病的发病率和死亡率仍有增长趋势。

11

【病原】

利什曼原虫归类于原生动物亚界，动体目，锥虫科，利什曼属。基于多座位同工酶电泳分型，分为利什曼亚属和维纳尼亚亚属两大类，进一步又可分为30种利什曼原虫，其中约20种能致病，利什曼亚属有杜氏利什曼原虫、热带利什曼原虫、硕大利什曼原虫、墨西哥利什曼原虫等，维纳尼亚亚属有巴西利什曼原虫、巴拿马利什曼原虫、秘鲁利什曼原虫等。关于利什曼原虫种类的划分，仍存在较大争议，迄今为止无统一的界定标准，已认识到部分利什曼亚种并不单独存在。如巴拿马利什曼原虫无法区别圭亚那利什曼原虫、夏科利什曼原虫无法区别婴儿利什曼原虫。

当白蛉在叮咬人体时，前鞭毛体从白蛉消化道释出并反流至人体血液循环。前鞭毛体随即入侵巨噬细胞，形成无鞭毛体后在细胞内复制。然后通过某种尚待阐明的机

制，无鞭毛体不断人侵新的巨噬细胞。白蛉吸食受感染者的血液时，无鞭毛体进入白蛉体内，转变为迅速分裂的前鞭毛体，如此周而复始。

【流行病学】

（一）传染源　利什曼原虫能感染多种哺乳动物，包括啮齿类、犬科、贫齿类、有袋动物、原始有蹄类和灵长类等。这些哺乳动物理论上都可作为储存宿主而存在。一般认为，白蛉叮咬人的机会较少，故人不作为主要储存宿主。但近期研究发现，患者和亚临床感染者可能是南亚内脏利什曼病最重要的传染源。

（二）传播途径　主要通过雌性白蛉（phlebotomine sandfly）叮咬传播。双翅目毛蠓科白蛉亚科的小型昆虫统称为白蛉，全世界共有500多种，但其中只有31种被明确证明能传播利什曼原虫病，均来源于6个属中的白蛉属（*Phlebotomus*）和罗蛉属（*Lutzomyia*），另有43种为可能的传播载体。通过输血及共用吸毒注射用品、甚至垂直传播引起的感染也有报道，但流行病学意义不大。

（三）流行情况　作为一种人畜共患病，大多数情况下动物作为传染源（主要指犬类），但也可见人作为传染源的情况。不同的利什曼原虫有相应但不限定某一种传播方式，具体传播方式分为：

1. 自然疫源性传播　人在野外环境中偶然被白蛉叮咬而受到感染，如巴西利什曼原虫。自然界中有多种野生动物能够感染利什曼原虫，然而迄今为止，未能证明任何一种野生动物是稳定持续的传染源。

2. 半野生环境下传播（peridomestic transmission）　由家养或放养动物作为传染源传播给人类，如婴儿利什曼原虫、巴西利什曼原虫。在该传播模式下，犬类是唯一有充分证据的原始传染源（primary infectious reservoir），有症状的病犬传染性高于无症状犬。

3. 人际间传播　动物宿主并不存在，以人作为传染源，如杜氏利什曼原虫和热带利什曼原虫，见于利什曼病流行的南亚地区。HIV/利什曼原虫共同感染患者已成为重要的传染源。

【发病机制与病理】

近期研究发现在内脏利什曼病患者的淋巴组织内，免疫系统被高度激活，在血清和淋巴结、脾脏、骨髓组织内有高表达的IFN-γ和TNF-α，却无法阻止疾病的进展。IL-10和TGF-β作为免疫负调因子在疾病的发展中有重要作用，利什曼病患者中，IL-10可能主要来源于适应性调节T细胞。IL-10抑制巨噬细胞杀灭原虫，促进原虫在巨噬细胞内的复制。此外，IL-10妨碍树突状细胞成熟，抑制MHC分子的表达和抗原提呈。体外试验中，拮抗IL-10能部分恢复PBMC对利什曼原虫的免疫应答。TGF-β同样可抑制巨噬细胞的功能。

皮肤利什曼病的基本表现为在单核吞噬细胞内发现无鞭毛体以及伴随的肉芽肿性炎症反应。病灶大小与病程呈正相关，与原虫数量则呈负相关。特殊类型的皮肤利什曼病中，弥漫性皮肤利什曼病炎症反应低下，见大量含有原虫的巨噬细胞，但坏死及溃疡缺如，而黏膜利什曼病的病灶炎症反应则强烈，原虫数量稀少，但病灶已形成溃疡及肉芽组织，见多核巨细胞及淋巴浆细胞浸润，假性上皮瘤样增生伴角化珠，黏膜下区可见含有原虫的巨噬细胞。内脏利什曼病患者病理显示脾脏白髓显著萎缩，伴胸腺依赖区坏死和纤维化，淋巴细胞减少而含有原虫的组织细胞聚集和浆细胞增生，红髓则有大量浆细胞和组织细胞，脾血窦内皮细胞增生。淋巴结副皮质区小淋巴细胞消失，浆细胞和组织细胞增生。

【临床表现】

人受到利什曼原虫感染后临床表现多样，分为无症状携带者、皮肤黏膜利什曼病和内脏利什曼病等。现认为，根据临床表现利什曼病可分为四大类，不同类型的利什曼病由不同原虫感染引起，但有重叠。

（一）皮肤利什曼病　任何种类的利什曼原虫感染均可引起本病，但以维纳尼亚亚属的利什曼原虫多见，利什曼亚属的热带利什曼原虫、硕大利什曼原虫和婴儿利什曼原虫也可致病。大多数患者感染后并无症状，潜伏期后（约2周～3个月），在白蛉叮咬处的皮肤出现一瘙痒性小红斑，随后形成丘疹，2周到6个月内逐渐形成溃疡，此为典型皮肤病灶。病灶在2～15个月内自愈，遗留大小不等的瘢痕。自愈后患者对利什曼原虫具有终身免疫力，且对其他原虫种类有交叉免疫。

1. 复发性皮肤利什曼病（leishmaniasis recidiva cutis）是较为严重的类型，病程迁延，造成严重皮肤损害甚至毁容，且极难治愈。通常表现为在身体暴露部位缓慢发展的瘢痕病灶，周围有疾病活动。病灶内原虫稀少，十分容易误诊。

2. 播散性（disseminated）皮肤利什曼病　特征为全身两处以上不相邻的皮肤区域上出现多形性病灶，主要为痤疮样或丘疹形态，病灶内原虫少见。29%的患者同时存在黏膜损害。

3. 弥漫性（diffuse）皮肤利什曼病　见于细胞免疫缺陷患者。全身散在斑疹、丘疹和结节，或皮肤弥漫浸润性病变，当头面部皮肤受累时临床表现类似结核样麻风。黏膜病变局限于口唇及鼻腔黏膜边界。病灶内富含原虫，不形成溃疡。未经治疗无法自愈，以现有任何药物治疗后都很容易复发。

（二）黏膜利什曼病　大多由巴西利什曼原虫感染引起，巴拿马利什曼原虫、杜氏利什曼原虫等也可致病。1%～10%的患者在局灶性皮肤利什曼病痊愈后1～5年内发生黏膜受累，25%的皮肤利什曼病起病之初已有黏膜病

变。黏膜利什曼病常造成口鼻、咽部黏膜和软腭损害，甚至累及上呼吸道，无法自愈且治疗十分困难。继发性细菌感染常见，反复发生的肺炎为死亡最常见的原因。

（三）内脏利什曼病　一般由杜氏利什曼原虫、婴儿利什曼原虫引起，也有报道亚马逊利什曼原虫和热带利什曼原虫感染的病例。部分感染者一开始并无临床症状，跟踪随访后部分感染者出现临床表现。在流行地区，内脏利什曼病可表现为缓慢发展的病程，经历10天到1年的潜伏期后出现长期不规则发热伴畏寒寒战，肝脾大，渐进性贫血，淋巴结肿大及消耗症状；面部、四肢及腹部皮肤颜色变深，故名“黑热病”。散发病例急性起病，感染3周到2年后突然出现畏寒发热，体重迅速减轻，易出现溶血性贫血、急性肾功能不全和黏膜出血等罕见并发症。内脏利什曼病未经治疗，死亡率超过90%。

（四）黑热病后皮肤利什曼病（post kala-azar dermal leishmaniasis，PKDL）　成功治疗杜氏利什曼原虫所致的黑热病后2～7年，5%～10%的患者会发生PKDL，另有研究报道发生率高达50%，甚至在治疗黑热病过程中即可出现。临床表现为色素缺失的皮疹或红色斑疹，随后形成丘疹或结节样浸润，有时与麻风和白癜风混淆。PKDL可能累及口腔、生殖器黏膜以及结膜。PKDL一般不会自愈。

（五）特殊人群利什曼原虫感染表现

1. HIV感染者　在利什曼病流行地区，2%～12%的患者同时感染HIV，非洲部分地区甚至达15%～30%，利什曼病已被视作免疫缺陷相关的机会性感染。HIV感染者大多表现为内脏利什曼病，伴或不伴皮肤表现，其治疗应答率低下、复发率高（未经HAART治疗者1年内90%复发），且会加重艾滋病病情，治疗耐受性也较差。HAART虽能延长复发间隔时间，但不能有效阻止利什曼病复发（CD4细胞计数小于200/μl者尤为明显），需要在首次成功治疗后继续间断给予预防性抗原虫治疗，直到当CD4细胞计数大于200/μl持续6个月。

2. 其他免疫缺陷人群　器官移植者并发利什曼病的数量正逐渐增长，自90年代初以来，报道的病例数已上升3倍。肾移植患者占多数（77%），其余为肝移植和心脏移植等，绝大多数表现为内脏利什曼病。治疗成功率明显优于HIV感染者，复发率低于HIV感染者。另有使用免疫抑制剂（如TNF-α拮抗药）后发病的报道。

【实验室检查】

（一）一般检查　内脏利什曼病患者血常规大多有不同程度的三系下降，其中贫血最为常见（>90%）。骨髓象提示白细胞毒性变、巨核细胞成熟障碍、缺铁性贫血，外周血丙种球蛋白升高。

（二）病原学检查　骨髓、淋巴结和脾脏穿刺液镜检仍是内脏利什曼病最可靠的确诊实验。通过吉姆萨染色，发现胞浆呈淡蓝色、细胞核和动基体呈紫色的无鞭毛体。脾脏穿刺液诊断价值最高（特异性和敏感性均>90%），其次为骨髓（敏感性53%～86%）和淋巴结（敏感性53%～65%）。皮肤病灶镜检或培养敏感性较低（15%～70%），结合免疫荧光技术可提高检出率。乳胶凝集试验（LAT）检测尿中原虫抗原敏感性变异较大（35.8%～100%），但在HIV感染者中为较可靠的诊断试验方法，且检测结果与抗原虫治疗效果密切相关。各种基于PCR的检测方法显示出良好的应用前景，如取材得当，敏感性和特异性接近100%，已成为皮肤利什曼病和HIV感染者感染本病的重要诊断方法。

（三）抗体检测　方法有间接免疫荧光（IFAT）、直接凝集试验（DAT）、酶联免疫吸附法（ELISA）、免疫层析、免疫印迹等。DAT的敏感性和特异性均高，可在基层广泛使用。而ELISA因所用抗原的不同，其敏感性和特异性存在较大变异，抗体检测一般不用于皮肤利什曼病的诊断。HIV/利什曼原虫共同感染者中，由于免疫系统受到抑制，抗体诊断价值也很有限。

【诊断与鉴别诊断】

患者居住于疫区或曾前往疫区旅行，出现长期不规则发热伴寒战、肝脾大、进行性贫血、淋巴结肿大及消耗症状或有相应的皮肤黏膜表现，根据病原学检查结果可予以确诊。皮肤黏膜利什曼病主要需与真菌、不典型分枝杆菌感染、梅毒、结核样麻风、寻常型狼疮、皮肤黏膜恶性肿瘤鉴别。内脏利什曼病则应与疟疾、斑疹伤寒、粟粒性结核、血吸虫病、布鲁菌病、组织胞浆菌病、马尔尼菲青霉菌病以及各种血液系统疾病鉴别。

【治疗】

在非黑热病流行区，内脏利什曼病的抗利什曼原虫治疗方案较为简单，即选用两性霉素B脂质体或者两性霉素B治疗，但在流行区内脏利什曼病以及皮肤型和黏膜利什曼病的药物选用较为复杂。

（一）非锑剂

1. 两性霉素B及其脂质制剂　在非流行区和广泛锑剂耐药地区，已成为一线用药。普通两性霉素B 0.75～1mg/(kg·d)，每日或隔日静滴15～20次，内脏利什曼病治愈率达95%以上，且很少复发（1%），复发后再次使用两性霉素B同样有效。各种类型的两性霉素B脂质制剂，总剂量5～20mg/kg，单次或分次静滴，治愈率>90%，输注不良反应显著少于普通两性霉素B，对于PKDL，总剂量可达50mg/kg。

2. 喷他脒（pentamidine）　在非流行区可作为一线用药，在流行区一般用于锑剂治疗无效者的补救方案。每次4mg/kg，每周三次，疗程三周的有效率在70%左右。由于在相当数量的患者中诱发糖尿病、低血糖甚至导致死亡，并且其疗效逐年递减，现已很少用于利什曼病的治疗。

3. 米替福新 一种烷基磷脂衍生物，起初作为抗癌药物开发。根据体重，每日口服 50～100mg，连续 28 天，远期治愈率在 80%～90%。副作用有轻微消化道反应和可逆性肾功能/肝功能损害。

4. 巴龙霉素 为氨基糖苷类抗生素，具有抗原虫活性。每日肌注 15～20mg/kg，连续三周，治愈率 94.6%，2%的患者出现可逆性耳毒性反应，1.8%的患者肝功能异常。在所有抗利什曼原虫的药物中最为廉价。

5. 其他药物和治疗方法 抗真菌药物如泊沙康唑、伊曲康唑、氟康唑、酮康唑，以及别嘌呤醇、氨苯砜均有治疗成功的报道。利什曼亚属原虫导致的单纯皮肤利什曼病还可进行局部病灶内锑剂注射或者物理治疗。因可能并发严重的黏膜病变，维纳尼亚亚属原虫导致的皮肤利什曼病须接受系统性治疗。

（二）五价锑剂 五价锑剂作为一线用药已有 70 多年历史。其在体内转化为三价锑剂，通过干扰原虫硫醇代谢促进凋亡。现有制剂为葡萄糖酸锑钠和葡甲胺锑酸盐，1996 年 WHO 推荐治疗方案为 20mg/(kg · d)(按五价锑剂含量计算)，肌注或静注治疗 30 天。治疗有效表现为发热消退、脾脏回缩、体重增加、血象回升，但有时脾脏无明显回缩而其他临床情况明显好转。对于 PKDL，治疗可能延长至 2～4 个月，因 PKDL 极少复发，临床情况改善即可停药。常见轻微副作用，如注射部位疼痛、关节痛、消化道症状，偶见致命性心律失常和急性胰腺炎的报道。推荐治疗期间定期复查肝肾功能、血淀粉酶和心电图。五价锑剂治疗无绝对禁忌证，即使危重患者和孕妇也可使用，有心肝肾功能不全者需密切监测。

（三）联合治疗 为避免利什曼原虫耐药、提高疗效、减少单一大剂量用药的毒副作用，联合多种药物治疗已成为关注焦点。现有的方案：脂质体两性霉素 B 联用米替福新、五价锑剂联用巴龙霉素，临床试验初步结果显示较单一用药有更高的治愈率。

（四）耐药问题 在利什曼病流行地区，由于广泛使用锑剂，近 10 余年来锑剂耐药日趋严重，印度 Bihar 地区耐药率达 60%，国内也有耐锑剂的病例报道。多种机制参与锑剂耐药的发生，包括各种药物转运蛋白、硫醇代谢酶。米替福新的耐药株也已发现，耐药机制涉及米替福新的转运、代谢和原虫细胞膜对药物的通透性。尽管有两性霉素 B 治疗失败的报道，但临床尚未分离出两性霉素 B 的耐药株。然而已有研究发现，锑剂抵抗的原虫也对米替福新和两性霉素 B 存在不同程度的抵抗。

【预防】

目前，尚未开发出针对利什曼原虫的有效疫苗。室内滞留喷洒和使用含有长效杀虫剂的蚊帐能减少利什曼病的发病率，改变居住环境墙体材料也有一定作用。受感染的犬类很难通过治疗根除利什曼原虫，检测并捕杀感染犬只实施困难，效果不一，使用含有驱虫剂的项圈更为实际。尽管各种防控措施的研究和实施已有 50 多年历史，利什曼病的流行状况并未得到根本改善。原因在于利什曼原虫在自然界和人类之间的传播循环非常复杂，远非任何单一的传播模式所能解释。利什曼病主要流行于贫困落后地区，改善当地的经济和卫生条件是减少利什曼病最重要的手段。

参考文献

1. Banuls AL, Hide M, Prugnolle F. Leishmania and the leishmaniasis: a parasite genetic update and advances in taxonomy, epidemiology and pathogenicity in humans. Adv Parasitol, 2007, 64: 1-109.

2. Tuon FF, Amato VS, Bacha HA, et al. Toll-like receptors and leishmaniasis. Infect Immun, 2008, 76(3): 866-872.

3. David CV, Craft N. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Dermatol Ther, 2009, 22(6): 491-502.

4. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. Clin Microbiol Rev, 2008, 21(2): 334-359.

5. Olliaro PL. Drug combinations for visceral leishmaniasis. Curr Opin Infect Dis, 2010, 23(6): 595-602.

6. Matlashewski G, Arana B, Kroeger A, et al. Visceral leishmaniasis: elimination with existing interventions. Lancet Infect Dis, 2011, 11(4): 322-325.

第四节 贾 第 虫 病

翁心华 陈澍

贾第虫病(giardiasis)或称梨形鞭毛虫病是蓝伯贾第虫寄生于人体小肠所致的疾病，临床表现以腹泻为主。病原体偶可寄生于胆道。发病以儿童居多。

【病原】

蓝伯贾第虫(*Giardia lambia*)为单细胞原虫，其生活史可分为滋养体和包囊两个时期。滋养体呈倒置的纵切半梨形，前端钝圆，后端渐变尖细，背面呈半球形，腹面扁平，有吸盘，借此吸附于肠黏膜上。有四对鞭毛，运动活泼。以纵裂繁殖，借渗透作用摄取营养。包囊呈椭圆形，成熟包囊含 4 个细胞核，有厚囊壁。对外界抵抗力强，在冷水、温水中可存活 1～3 个月，但加热至 50℃则立即死亡，在含氯 0.5%的水中可活 2～3 日。包囊可随粪便排出体外，为本虫的传染期。

【流行病学】

患者和带包囊者为传染源。通过包囊污染水源和食物而传播，水源污染可造成局部流行。在儿童中从手到口传播亦属可能。性接触尤其是同性恋也可能是传播途径。已证明海狸、牛、羊、马、猪和犬、猫是动物保虫宿主。

本病遍及全球。近年来发现旅游者中感染率颇高。我国30个省市1 477 742人的调查，贾第虫感染率为2.5%，以新疆、西藏、河南为高。艾滋病者、免疫球蛋白缺乏症患者尤其易感。另外男性较女性易感，比例约1.19：1。

【发病机制与病理】

本病的发病机制尚未完全阐明。人吞食50个以上的贾第虫包囊就可引致感染，但不发病。胃酸缺乏和免疫功能低下可能为诱发因素。近年研究发现贾第虫感染可以破坏小肠上皮的紧密连接、诱导上皮细胞的凋亡，并导致钠离子依赖的d-葡萄糖吸收下降、电解质分泌增加而引起腹泻、吸收不良等症状。细菌、真菌感染者病情可加重。胰腺外分泌功能障碍者可出现类口炎性腹泻以及脂肪痢。原虫可入侵胆总管引起胆道感染。人感染后无获得性免疫。

【临床表现】

贾第虫感染以无症状带虫者居多。潜伏期9～15日。急性期典型症状是暴发性水泻，具恶臭，多伴有腹胀、臭屁和嗳气、恶心、厌食、呕吐、疲劳及中上腹绞痛等，罕有黏液血便。慢性期表现为间歇性稀便，黄色泡沫状，亦具恶臭，可伴有上腹部不适、体重减轻、乏力等症状。儿童患者可有生长滞缓、营养不良和贫血。国内报道鲜见有侵袭股骨及髋臼，致骨质破坏。

贾第虫寄生于胆道可引起胆囊炎或胆管炎。偶有肝功能异常。胆石核心中偶可发现本虫包囊。虫体大量寄生于阑尾时可引起急性或慢性阑尾炎(10%)。

【诊断】

本病临床表现无特异性，主要借粪便直接涂片及醛醚或硫酸锌浓集法确诊。急性期水样便中可找到滋养体；在成形粪便中一般只能找到包囊，包囊以用碘液染色检查为佳。因包囊可周期性地在粪便中出现，故以隔日送验粪便为妥。十二指肠引流中找到滋养体较粪便可靠，胆汁中检出机会尤多。小肠活检特异性高，但方法复杂，难以广泛应用。贾第虫免疫诊断以ELISA最特异，操作简便，可用于常规诊断，但可能与某些原虫有交叉反应，基因检测仅用于研究。直接荧光抗体法在免疫学方法中具有较好的灵敏度(约88%)，不过与其他方法相比这个优势并不大。

本病急性期应与其他因子所致的感染性腹泻相鉴别。慢性期可酷似膈疝、溃疡病或慢性胆囊炎。确诊关键在于对本病的考虑和重视，以及病原体的检出。

【治疗】

本病治疗常用的药物有替硝唑、甲硝唑(灭滴灵)和呋喃唑酮(痢特灵)。

替硝唑，成人每次150mg，每日2次，7日为一疗程。单剂替硝唑2g，一次顿服，疗效也可达90%～100%，副作用轻微，约10%患者有轻微的胃肠道反应，偶有头痛、头晕等不适。

甲硝唑200mg，每日3次，疗程一周，疗效较好(儿童每日15mg/kg，分3次服，连服5～7日)。合并有溶组织内阿米巴原虫感染时，宜将剂量增大为每次400～600mg，每日3次，疗程10日，继而予双碘喹啉600mg，每日3次，疗程20日。甲硝唑的副作用有金属味感、恶心、倦怠、嗜睡等，服药时和停药后24小时内应禁酒。孕妇及哺乳者忌用。

呋喃唑酮疗效亦佳，剂量为100mg，每日3次，7～10日为一疗程，本品可用于幼儿(1.25mg/kg，每日4次，10日为一疗程)。痢特灵为单胺氧化酶抑制剂，对葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏的病例可引起可逆性溶血。

已有报道阿苯达唑对本病亦有疗效。成人200mg每日3次、5日为一疗程。

对于初始单药治疗失败的患者，有证据表明甲硝唑-阿苯达唑联合治疗可能是较好的替换方案。

【预防】

对患者(尤其是带虫者)的彻底治疗，注意个人卫生和饮食卫生、加强水源保护等为预防本病的重要措施。为预防本病水源性暴发流行，自来水要充分采用凝固(絮凝)、沉淀和过滤等方法作常规处理。益生菌制剂可能为安全、有效的预防药物，有限的证据表明鲍氏酵母菌对该病有一定预防效果。对旅游者个人防护宜将饮用水煮沸10分钟，或用碘化物净化。淡水蛤可作为水源贾第虫污染的生物监测。

参考文献

1. Wilson WR, Sande MA. Current diagnosis & treatment in infectious diseases. Columbus, OH: McGraw Hill, 2001.

2. Troeger H, Epple HJ, Schneider T, et al. Effect of chronic Giardia lamblia infection on epithelial transport and barrier function in human duodenum. Gut, 2007, 56(3): 328-335.

3. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of Saccharomyces boulardii in adult patients. World J Gastroenterol, 2010, 16(18): 2202-2222.

11

第五节 弓形虫病

卢洪洲

弓形虫病(Toxoplasmosis)又称弓形体病，是由刚地弓形虫(*Toxoplasma gondii*)所致的感染、引起临床多症状表现的全球性人兽共患寄生虫病。弓形虫是专性寄生在细胞内的原虫，其滋养体呈弓形或新月形，最初是在刚地鼠的单核细胞内发现，因此命名为刚地弓形虫。免疫功能正常的人感染弓形虫后，多为隐性感染，但在免疫功能低下者，特别是获得性免疫缺陷综合征患者，弓形虫感染常引起中枢

神经系统感染，甚至全身播散性感染。先天性弓形虫感染还是致胎儿畸形和死亡的重要原因。

【病原】

弓形虫属顶端复合体动物门，孢子虫纲，球虫亚纲，真球虫目，艾默虫亚目，弓形虫科，目前认为只有刚地弓形虫一种。弓形虫在整个发育过程中需要中间宿主和终宿主。猫和猫科动物是弓形虫的终宿主。弓形虫的中间宿主种类很多，已知有200余种动物，包括哺乳类、鸟类、鱼类、爬行类和人都可以作为它的中间宿主。弓形虫寄生在中间宿主除红细胞以外的任何有核细胞内，弓形虫的整个生活史包括速殖子、缓殖子、子孢子、裂殖体和配子体5期。

弓形虫在中间宿主体内进行无性繁殖。当中间宿主吞食卵囊、包囊和假包囊后，在肠道内释放出子孢子、缓殖子和速殖子，经淋巴和血液循环到达全身的组织，进入有核细胞内进行无性繁殖。当速殖子占据整个宿主细胞的细胞质时，宿主的细胞膜成为速殖子集合体的膜，称作假包囊。宿主细胞膜破裂，释放的速殖子侵犯周围细胞，造成组织坏死。但是有些速殖子侵入细胞后，虫体不进行快速增殖，而是分泌物质形成囊壁，虫体在囊内缓慢增殖直至胀破宿主细胞形成包囊。包囊主要在细胞生长缓慢的组织中形成，例如脑、眼、骨骼肌和心脏。包囊的形成机制尚不清除。包囊可长期存活在宿主体内，当免疫功能低下时，包囊破裂释放出缓殖子，使潜伏性感染复发，出现相应的临床表现。

当终宿主吞食卵囊、包囊和假包囊后，在回肠内释放出速殖子、缓殖子和子孢子，进入小肠上皮细胞内繁殖，形成裂殖体，经过几代裂殖体繁殖，部分裂殖体发育成配子体母细胞，继而发育成配子体，雌配子体占多数，雄配子体占少数，雌雄配子体结合形成合子，最终发育成卵囊，从肠道排出体外，这是弓形虫在终宿主肠道内完成的有性繁殖的生活史。

【流行病学】

（一）传染源　猫和猫科动物、几乎所有哺乳动物和禽类如猪、羊、狗、兔、鼠、鸡等均可作为重要的储存宿主，以猫的传播几率最大，其次为猪、羊、狗、鼠等。世界各地的调查大约1%的猫粪便内含有弓形虫卵囊，而1g猫粪中可有数百万到数千万个卵囊。急性期患者的尿、粪、唾液和痰内虽含有弓形虫，但因其不能在外界久存，故除孕妇可经胎盘传染给胎儿外，患者作为传染源的可能性甚小。

（二）传播途径　①先天性弓形虫病系通过胎盘传染：孕妇在妊娠期初次受染，无论为显性或隐性，均可传染胎儿。但一般仅传染1次。②后天获得性弓形虫病主要经口感染：吞食被猫粪中感染性卵囊污染的食物和水，或未煮熟的含有包囊和假包囊的肉、蛋或未消毒的奶等均可感染。猫、狗等痰和唾液中的弓形虫可通过逗玩、被舔等密切接触、经黏膜及损伤的皮肤进入人体。实验室工作人员和尸解受伤亦可感染。此外，尚可通过输血及器官移植而传播。

（三）易感人群　人类对弓形虫普遍易感，职业、生活方式、饮食习惯与弓形虫感染率有密切的关系。动物饲养员、屠宰工人、肉类加工厂工人、猎人、医务人员、兽医等接触病原机会多易受感染。新感染的孕妇，其胎儿感染率较高。免疫功能低下者如接受免疫抑制剂治疗者、恶性肿瘤、器官移植和AIDS等患者均易感染本病，且多呈显性感染。

（四）流行情况　本病分布遍及全球，世界各地人群的弓形虫感染率有很大差别。据资料显示，全球大约有20%的人有过感染，欧洲大陆和拉丁美洲的成年人感染率达50%～80%。而据我国国内大多数地区的调查，估计感染率约为5%～10%。中国孕妇血清阳性率为10%以下，低于国外报道；孕妇急性感染率为0.3%，与国外报道相似。但随着近年宠物饲养的普及，感染率开始呈逐年增加的趋势。艾滋病患者合并弓形虫概率增加，据国外报道合并感染率约为20%～80%。

【发病机制】

包囊、假包囊和卵囊进入肠道后，在小肠内释放出速殖子，速殖子侵犯肠黏膜上皮细胞，入血引起虫血症，播散感染全身组织器官，特别是淋巴结、脑、视网膜、心肌、骨骼肌和胎盘。在免疫功能正常的宿主，机体的免疫反应能迅速控制感染，杀灭速殖子形成包囊，成为潜伏性感染。获得性免疫缺陷综合征患者由于细胞免疫功能严重受损，潜伏性感染可复发，或急性期感染不能得到控制，造成严重的全身性播散性感染。弓形虫可以侵犯人体任何组织或器官，如脑、心、肺、肝、脾、淋巴结、肾、肾上腺、胰、睾丸、眼、骨骼肌及骨髓等，好发部位包括脑、眼、淋巴结、心、肺和肝。

本病最基本的病理表现为细胞破坏，组织坏死，坏死组织周围有急性炎症反应，表现为水肿和单核细胞浸润，可以有少量白细胞浸润。

弓形虫病的严重程度取决于虫体与宿主相互作用的结果。虫体无论从什么途径入侵人体，均经局部淋巴结或直接进入血液循环，造成虫血症，然后再播散到全身其他组织和器官。弓形虫血症一般持续数周，其持续时间的长短取决于机体的特异性免疫产生情况，血内的弓形虫随着机体免疫力的产生和增强而逐渐减少直至消失。在感染初期，机体尚未建立特异性免疫，虫体快速侵入各个组织和器官，在机体细胞内大量繁殖，导致宿主细胞破裂后，速殖子释出，重新感染其他细胞，如此反复后，逐渐发展成为局部组织坏死及急性炎症反应。随着机体特异性免疫力的产生，速殖子在细胞内的增殖被抑制并形成包囊，即缓殖子，病变活动逐渐终止，进入隐性感染状态。这时一旦机体的免疫力下降，缓殖子即可重新释出并极易播散。释出的缓殖子除可引起前述急性病变外，还可引起迟发型变态反应，导致严重的过敏性坏死和强烈的炎症反应，形成肉芽肿样炎症病变。弓形虫感染后，机体的特异性免疫包括细胞免疫和

体液免疫，其中起重要作用的是细胞免疫，特异性免疫的形成虽可有效的限制感染的发展和新感染的形成，但并不能彻底消除体内的弓形虫。弓形虫可侵犯人体任何组织或器官，如脑、心、肺、肝、脾、淋巴结、肾、肾上腺、胰、睾丸、眼、骨骼肌及骨髓等，其中以脑、眼、淋巴结、心、肺和肝最为好发。

【临床表现】

弓形虫抗体广泛存在于人群中，但临床上弓形虫病患者却相对较少，说明绝大多数的感染都是隐性感染，不表现任何症状。新近初次感染或潜伏虫体活化所导致的弓形虫病可呈现各种不同的临床表现，尤其是在免疫缺陷患者中，表现往往比较严重。

（一）先天性弓形虫病　系母体在怀孕时受到弓形虫的感染。被感染的孕妇，不论有无临床症状，虫体常通过胎盘将弓形虫传给胎儿，一般只传一胎，但也有例外，可出现连续两胎胎儿畸形。研究表明先天性感染的发生率和严重性与孕妇受染时间的早晚有关，妊娠早期感染的孕妇，如不接受治疗则可引起10%～25%的先天性感染；妊娠中期与后期感染的孕妇分别可引起30%～50%和60%～65%的胎儿感染；若能接受及时治疗，则可使先天性感染的发生率降低60%左右。

受染胎儿出生时多数表现为隐性感染，在出生后数月甚至数年才出现症状。感染对妊娠的影响最大，可直接造成孕妇流产、早产或死胎，以及早孕期畸胎发生率增高。受染的胎儿，以小头畸形、无脑儿、脑积水、大脑钙化灶、视网膜脉络膜炎和精神、运动障碍为先天性弓形虫病典型表现，并可伴有全身性症状。此外，胎儿也可在新生儿期即有发热、皮疹、呕吐、腹泻、黄疸、肝脾大、贫血和癫痫等症状，长大后常伴有智力低下、先天性畸形，如硬腭裂或软腭裂、兔唇、脊柱裂、脑脊膜膨出、无耳壳、无肛门、双多囊肾、联体畸胎及两性畸形等。据资料表明，婴儿出生时出现症状或发生畸形者病死率为12%，而存活者中80%有精神发育障碍，50%有视力障碍。

（二）获得性弓形虫病　系指出生后由外界获得的感染，占绝大多数。有11个月的女婴艾滋病患者确诊小脑弓形虫脑炎的报道。获得性弓形虫病比先天性弓形虫病临床表现更复杂，更无特异性。感染可因虫体侵袭部位和机体的免疫力及反应性不同而呈现不同的临床表现，病情轻重不一，从无症状至暴发性感染不等。

多数免疫功能正常者为隐性感染，不表现明显症状，仅10%～20%呈发病状态。淋巴结肿大是最常见的临床发病类型，约占90%，常累及颈或腋窝部淋巴结，质韧，大小不一（不超过3cm）、无压痛、不化脓，并可伴低热、头痛、咽痛、肌痛、乏力等全身症状。累及腹膜后或肠系膜淋巴结时，可有腹痛。临床表现可类似传染性单核细胞增多症或巨细胞病毒感染，但弓形虫病引起单核细胞增多不足1%。此外，病变还可累及心脏，使心脏扩大或表现为心肌炎、心包炎和心律不齐等，也可侵犯呼吸道，引起支气管炎和肺炎。较少见者尚有肝炎、多发性肌炎、胸膜炎、腹膜炎、视网膜脉络膜炎等。

当患有恶性肿瘤、器官移植、长期接受免疫抑制剂、放射治疗等医源性免疫受损情况下，或先天性、后天性免疫缺陷者，如艾滋病患者、孕期妇女等都容易发生急性弓形虫感染，或导致潜在感染激活，或使原有感染恶化，从而发生局部或全身性弓形虫病。而且免疫力低下者的弓形虫感染往往容易引起中枢神经系统损害与全身播散性感染。患者初期往往首先出现弓形虫血症，此时并不一定出现急性症状。随着病情进展开始出现全身性感染症状，如高热、乏力、肌肉酸痛、皮疹、关节痛或肝脾大等。局部症状因虫体的侵袭部位和机体的免疫力及反应性不同临床表现也不尽相同，其中以中枢神经系统累及最多见，主要表现为弥漫性脑炎、脑膜炎、脑膜脑炎、癫痫发作和精神异常等。

弓形虫脑炎与脑膜脑炎多呈急性或亚急性经过。可有高热、头痛、嗜睡、昏迷、偏瘫、失语、视野缺损、癫痫发作、脑膜刺激征、颅内高压、精神障碍、脑神经损害及各种中枢神经局限性体征等，也可出现脑干、小脑或基底节受损的症状和体征。急性者以弥漫性脑损害为主，亚急性者多以局灶性脑损害起病，逐渐发展至脑部弥漫性损害，其表现也随病灶所在部位与程度而异。弓形虫脑炎患者脑脊液检查多显示球蛋白试验阳性，细胞数稍增高，一般为$(100～300)\times 10^6$/L，淋巴细胞为主，蛋白含量增加，葡萄糖含量正常或下降。弓形虫脑炎是艾滋病患者最常见的原虫感染，在高效抗反转录病毒治疗（HAART）应用之前，血清弓形虫抗体阳性而又未接受预防性用药的艾滋病患者，一年内弓形虫脑炎的发生率约为33%。多数患者的$CD4^+$ T淋巴细胞计数在50/μl以下，很少发生于$CD4^+$ T淋巴细胞计数>200/μl的HIV感染者中。

弓形虫肺炎很难与耶氏肺孢子菌肺炎鉴别。弓形虫肺炎起病较耶氏肺孢子菌肺炎迅速，表现为发热、干咳和呼吸困难，当痰中未能查到耶氏肺孢子菌时，应考虑弓形虫肺炎。胸片表现为弥漫性肺间质浸润，肺泡灌洗液或痰中经吉姆萨染色找到弓形虫可确诊。

弓形虫眼病的主要特征以视网膜脉络膜炎为多见，成人表现为视力突然下降、视物模糊、眼前黑影、眼红、畏光，一般无眼痛，也有出现斜视、眼肌麻痹、虹膜睫状体炎、白内障、视神经炎和视神经萎缩等，除视力障碍外还常常伴有全身反应或多器官损伤。弓形虫病眼底改变为多灶性的黄白色渗出，动脉呈节段状，静脉周围伴有白鞘，视网膜水肿，病灶大而厚，常发生在陈旧性病灶的边缘或在旧瘢痕上发生，与正常视网膜界限分明，且不伴有玻璃体炎。

【辅助检查】

由于病原学诊断费时费力，检出率低，容易漏诊误诊，而血清学检测的特异性和敏感性又不尽如人意。于是，随

着分子生物学的迅猛发展，核酸分子杂交、聚合酶链反应（PCR）、酶联免疫印迹技术（ELISA）以及芯片技术等在弓形虫感染的实验诊断中得到越来越多的应用。

（一）病原检查

1. 直接镜检 取患者血液、骨髓或脑脊液、胸腹水、痰液、支气管肺泡灌洗液、眼房水、羊水等作涂片，或淋巴结、肌肉、肝、胎盘等活组织切片，作瑞氏-吉姆萨染色镜检，找到弓形虫滋养体或包囊（速殖子），即可诊断弓形虫的急性感染。但阳性率不高，使用弓形虫抗血清的过氧化物免疫酶标记法可以提高阳性检测率，并具有良好的敏感性和特异性。

2. 动物接种或组织培养 是一种最为经典、直接确认病原体存在的方法。取待检体液或组织悬液，接种于小白鼠腹腔内，可产生感染并找到病原体，第一代接种阴性时，应盲传3次；或作组织（猴肾或猪肾细胞）培养以分离、鉴定弓形虫。虽然这两种方法结果可靠，但敏感性低、耗时、易漏诊并难以实际操作。

3. DNA杂交技术 国内学者首次应用^{32}P标记含弓形虫特异DNA序列的探针，与患者外周血内细胞或组织DNA进行分子杂交，显示特异性杂交条带或斑点为阳性反应，特异性和敏感性均高。

4. 聚合酶链反应（PCR）方法 是近年来用于动物和孕妇妊娠期间检测先天性弓形虫病的一种方法，主要是为了防止给胎儿造成后遗症。它与探针杂交、动物接种和免疫学检查方法相比显示出更高特异性、敏感性和快速等优点，但容易出现假阳性，使检测结果的可信度不足。

（二）免疫学检查

1. 检测抗体 所用抗原主要为速殖子可溶性抗原（胞质抗原）和胞膜抗原。前者的抗体出现较早（用染色试验、间接免疫荧光试验检测），而后者的抗体出现较晚（用间接血凝试验等检测）。同时采用多种方法检测可起互补作用而提高检出率。由于弓形虫在人体细胞内可长期存在，故检测抗体一般难以区别现症感染或以往感染，可根据抗体滴度的高低及其动力学变化加以判断。

2. 检测抗原 系用免疫学方法检测宿主细胞内的病原（速殖子或包囊）、在血清及体液中的代谢或裂解产物（循环抗原），是早期诊断和确诊的可靠方法。CAg是急性感染期弓形虫体分泌代谢产物形成的抗原成分。对流免疫电泳、琼脂双扩散方法、McAb-ELISA、单抗或多抗的双夹心ELISA等免疫学方法检测急性患者血清循环抗原CAg是早期确诊弓形虫感染的可靠方法，其敏感度为能检出血清中0.4μg/ml的抗原。抗原诊断在应用免疫抑制剂或因其他原因所致抗体应答被抑制的患者中，以及在疾病早期抗体水平很低阶段进行检测更加有意义。

（三）皮内试验 以受染小白鼠腹腔液或鸡胚液作抗原。常出现延迟性、结核菌素反应。可用作流行病学调查。目前应用不多。

（四）其他检测 CT或MRI检查在诊断弓形虫病，尤其是脑部感染中具有重要的价值。CT结果常显示为一个或多个低密度病灶，增强扫描呈环状或结节样增强。最常受累的部位是基底节，其余依次为额叶、顶叶、枕叶、颞叶、小脑、半卵圆区和丘脑。头颅MRI较CT更敏感，典型的MRI表现为颅内多发长T_1和长T_2信号。确诊依靠脑活检。由于影像学上的类似表现，本病需与原发性中枢神经系统淋巴瘤鉴别。正电子发射断层显像（PET）及单光子发射计算机断层扫描（SPECT）检查有助于两者之间的鉴别。

【诊断与鉴别诊断】

弓形虫的诊断比较困难，在组织、体液或有核细胞中找到游离的或细胞内滋养体可以明确诊断。但是由于虫体很小，主要位于坏死组织的周边区域，即使用特殊染色也难识别，敏感性较差。在组织中找到包囊或培养分离到弓形虫，只能说明既往感染，必须辅以高滴度的抗体才能诊断活动性感染。仅做弓形虫抗体检测时，应同时采用两种抗体检测方法，或同时对两种体液进行抗体检测，高滴度抗体或2～3周后抗体滴度增长4倍以上，提示活动性感染。由于AIDS患者的弓形虫病多是潜伏性感染复发，患者体内已经有IgG抗体，不出现IgM抗体，且只有不到1/3的患者抗体滴度升高，因此抗体检测主要用于识别弓形虫病的高危患者，进行一级预防。抗体阴性不能除外弓形虫病。脑脊液中弓形虫抗体阳性的意义尚待评价。

当AIDS患者有中枢神经系统损害的表现和影像学改变，临床拟诊弓形虫病，常开始给予经验性治疗，若在10～14天内临床和影像学明显改善，支持弓形虫脑炎的诊断，若影像学无改善，则要考虑其他原因，必要时进行脑活检。典型的影像学表现：头颅CT为一个或多个低密度病灶，增强扫描呈环状或结节样增强；头颅MRI较CT更敏感，典型的MRI表现为颅内多发长T_1和长T_2信号。T_1加权图像上呈现较小的椭圆形低信号，其内可有或无小斑点状高信号，周围环绕水肿所致的高信号区。T_2加权图像上呈现较小的椭圆形低信号，内有点状高信号，周围水肿带呈高信号。

【预后】

取决于宿主的免疫功能状态以及受累器官。严重先天性感染预后多较差。成人免疫功能缺陷者（如AIDS、恶性肿瘤、器官移植等），弓形虫病易累及多器官并呈全身播散，预后较差。成人免疫功能正常者经治疗后多预后良好。眼部弓形虫病常反复发病。

【治疗】

目前用于治疗弓形虫病的药物包括：磺胺嘧啶、乙胺嘧啶、磺胺二甲嘧啶、SMZ/TMP和克林霉素。这些药物阻断虫体叶酸代谢，抑制速殖子增殖，但不能杀灭速殖子，对包

囊无效。因此本病的复发率高。

（一）免疫功能正常者的治疗　绝大多数免疫功能正常者的弓形虫感染是无症状的隐性感染或自限性疾病，无须治疗。当全身症状重，持续时间久或累及重要脏器时需要治疗。实验室和输血引起的急性感染，因病情严重也需要治疗。治疗方案：乙胺嘧啶负荷量 2mg/(kg・d)×2d，以后 25～50mg/d 维持，联合磺胺嘧啶 100mg/(kg・d)(最大剂量 4～8g/d，分 4 次口服)，为减少血液系统不良反应合用甲酰四氢叶酸 10～20mg/d，疗程 2～4 周。不能耐受和磺胺过敏者可以选用克林霉素 300mg 每 6 小时一次，联合乙胺嘧啶。对于弓形虫眼病，当有进行性视力减退的危险和青光眼时，需维持治疗以防止复发。当累及黄斑、视神经和黄斑乳头束时应使用泼尼松 80～120mg/d，玻璃体内注射克林霉素和地塞米松也有效。SMZ/TMP 间断治疗可降低高危患者的复发率。

先天性弓形虫病需要乙胺嘧啶、磺胺嘧啶、亚叶酸（甲酰四氢叶酸）联合治疗。

阿奇霉素和阿托伐醌（atovaquone）对弓形虫有效，但仅限用于不能耐受标准治疗方案的患者。有研究表明阿奇霉素（900～1200mg/d）联合乙胺嘧啶的复发率较高，且不良反应常见。

（二）AIDS 患者弓形虫病的治疗　若患者尚未开始抗 HIV 药物治疗则需要尽快启动 HAART。

急性期：乙胺嘧啶负荷量 200mg，分 2 次口服，此后 50～75mg 维持，联合磺胺嘧啶 4～6g，分 4 次口服，疗程 3 周，重症患者和临床、影像学改善不满意患者疗程延长至 6 周以上。不能耐受者和磺胺过敏者可以选用克林霉素 600mg 每 6 小时一次，联合乙胺嘧啶。为减少血液系统不良反应，合用甲酰四氢叶酸 10～20mg/d。弓形虫脑炎时不推荐预防使用抗癫痫药。除非颅内压高，不常规使用糖皮质激素。

维持治疗：由于药物对包囊无效，因此停药后容易复发，需要维持治疗。乙胺嘧啶 25～50mg/d，联合磺胺嘧啶 2～4g/d，甲酰四氢叶酸 10～20mg/d。或克林霉素 300mg 每 6 小时一次。

如患者对磺胺药过敏或不能耐受，也可改用螺旋霉素与克林霉素联合疗法。

【预防】

（一）控制传染源　控制病猫；加强对家畜、家禽和可疑动物的检测和隔离；对肉类加工厂建立必要的检疫制度；妊娠妇女应作血清学检查；妊娠初期感染者应作人工流产，中、后期感染者应予治疗；供血者血清学检查弓形虫抗体阳性者不应供血；器官移植者血清抗体阳性者亦不宜使用。

（二）切断传染途径　孕妇不养猫，不要让猫舔手、脸及食具；勿与猫狗等密切接触，防止猫粪污染食物、饮用水和饲料；不吃生的或不熟的肉类和生乳、生蛋等；加强卫生宣传教育、搞好环境卫生和个人卫生。

（三）艾滋病患者的预防　弓形虫抗体阴性的 HIV 感染者应避免弓形虫感染。具体措施包括：肉类食物应在 -20℃冷藏；肉类食物要煮熟（至少 60℃以上）以杀灭组织中的包囊；蔬菜水果要清洗干净；不养宠物；不要用未煮熟的肉类食物喂猫。

弓形虫抗体阳性的 HIV 感染者，当 CD4 细胞＜200/μl 时，应开始药物一级预防。常选用 SMZ/TMP 每日 2 片，不能耐受者可选用乙胺嘧啶 25mg/周，联合氨苯砜 100mg 每周 2 次。弓形虫抗体阴性的 HIV 患者，当 CD4 细胞＜200/μl 时，要重新测定弓形虫抗体，若抗体阳性，也要开始一级预防。

参考文献

1. Gao XJ, Zhao ZJ, He ZH, et al. Toxoplasma gondii infection in pregnant women in China. Parasitology, 2012, 139(2): 139-147.

2. Nissapatorn V, Sawangjaroen N. Parasitic infections in HIV infected individuals: Diagnostic & therapeutic challenges. Indian J Med Res, 2011, 134(6): 878-897.

3. Tan IL, McArthur JC. HIV-Associated Neurological Disorders: A Guide to Pharmacotherapy. CNS Drugs, 2012, 26(2): 123-134.

4. Subauste CS, Ajzenberg D, Kijlstra A. Review of the series "Disease of the year 2011: toxoplasmosis" pathophysiology of toxoplasmosis. Ocul Immunol Inflamm, 2011, 19(5): 297-306.

第六节　非洲锥虫病

王明贵

非洲锥虫病（African trypanosomiasis）亦称睡眠病（sleeping sickness），由罗得西亚锥虫或冈比亚锥虫所致的中枢神经系统感染性疾病，流行于非洲。早期临床表现为长期不规则发热、全身淋巴结炎，晚期以中枢神经系统症状为主，有严重头痛、反应迟钝、嗜睡以至昏迷死亡。

【病原】

罗得西亚锥虫和冈比亚锥虫皆属布氏锥虫（*T. brucei*）亚种，在人体主要寄生于血液和组织间隙。舌蝇叮咬患者时，锥虫即随血到达蝇胃中，繁殖发育后移行到唾液腺发育成为感染性锥虫，通过叮咬正常人传播本病。

【流行病学】

锥虫病借舌蝇（采采蝇）传播，人对锥虫普遍易感。锥虫病仅发生于非洲，冈比亚锥虫病分布于非洲中部和西部，传染源为人，呈慢性病程，表现为晚期中枢神经系统疾病，淋巴结病变明显。罗得西亚锥虫病分布于非洲东部，传染源除人外，尚有某些野生动物如羚羊、山羊、猴等，呈急性病程，表现为早期中枢神经系统疾病，淋巴结病变轻。

【发病机制与病理】

锥虫侵入人体后，先在血液和淋巴系统寄生繁殖，后进入中枢神经系统。绝大部分组织损伤和病理变化系由免疫反应引起。病理变化为B淋巴细胞增生，形成早期的淋巴结病变和脑、心脏等的淋巴细胞浸润，并可导致免疫球蛋白增加和免疫复合物的出现，免疫复合物可引起广泛病变。

【临床表现】

锥虫病的潜伏期通常为2～3周，可短至7日。

（一）入侵部位病变　舌蝇叮咬后1～2周，局部皮肤出现暗红色疼痛性结节，质地较硬，称锥虫下疳，数周后消退，局部淋巴结常肿大。

（二）血液淋巴期　即锥虫病早期或Ⅰ期，舌蝇叮咬后数周或数月，在局部繁殖的锥虫大量进入血液循环和淋巴系统，出现发热、淋巴结肿大、剧烈头痛、关节痛，心率异常增快。

（三）脑膜脑炎期　即锥虫病晚期或Ⅱ期，此期以中枢神经系统症状为主。罗得西亚锥虫病神经系统症状出现较早，严重者发病后2～4周即出现，冈比亚锥虫病出现较晚，发病后数月甚至数年才出现。患者表情淡漠、愁眉苦脸、举止迟钝、言语不清、唇舌颤动、肌肉震颤、步态不稳、妄想、狂躁，以及其他脑膜脑炎或脑脊髓膜炎的表现，如癫痫样抽搐等。一般情况甚差，消瘦、衰弱、血压偏低、脉搏细弱，易继发肺部感染。

【实验室检查】

外周血白细胞总数正常，淋巴细胞相对增多，血沉显著增快。血浆白蛋白降低，以IgM增高为主的免疫球蛋白增多，脑脊液蛋白及细胞数明显升高。血液、脑脊液、淋巴结穿刺液、下疳渗出液和骨髓作涂片，可发现病原体。血清学试验的敏感性及特异性均不稳定，主要用于流行病学调查。

11

【诊断】

曾在流行地区居住者，有硬性下疳、反复发热、心动过速、颈后淋巴结肿大、剧烈头痛、嗜睡、昏迷表现者，应考虑本病的可能。确诊有赖于查见锥虫。

【预后】

早期患者治疗后一般皆能迅速而完全地恢复。晚期患者已有神经系统损害和免疫反应出现者，治愈率仅30%，某些患者可有永久性神经系统后遗症，且有复发可能。患者进入昏睡阶段、脑脊液蛋白含量高和有心血管系统损害者预后较差。

【治疗】

（一）喷他脒(pentamidine)　即戊烷脒，用于早期冈比亚锥虫病的治疗。4mg/kg(最大量300mg/d)，每日1次静脉给药或肌注7天。可出现恶心、呕吐、低血压及心动过速，多为一过性。其他不良反应尚有肾毒性、肝功能异常、中性粒细胞减少、皮疹、低血糖。

（二）依氟鸟氨酸(eflornithine)　对早、晚期的冈比亚锥虫病皆有效，能迅速清除血及脑脊液中的虫体，特别适用于晚期冈比亚锥虫病。推荐剂量为每日400mg/kg，分4次静脉注射，疗程14日。常见的不良反应有贫血、中性粒细胞减少、血小板减少。

（三）舒拉明(suramin)　为早期罗得西亚锥虫病的首选药物。为防止高敏反应，先给予1个试验剂量0.1～0.2g，如无反应，于第2、3、7、14及21日给予1g，以注射用水配成10%新鲜溶液缓脉静脉注射。舒拉明可引起严重的不良反应，表现为恶心、呕吐、抽搐及休克，给药时必须有医师在场严密观察。本品有肾毒性，可引起蛋白尿、管型尿等，不宜用于有肾脏疾病者，在每次用药前均应作尿液检查。尚可有发热、畏光、关节疼痛、皮疹等不良反应。

（四）美拉胂醇(melarsoprol)　对两种锥虫病的各期皆有效，因毒性较大，一般仅用于罗得西亚锥虫病晚期患者，对舒拉明或喷他脒无效或不能耐受的早期锥虫病患者也可选用。成人治疗3日为1个疗程，共3个疗程。推荐剂量为每日2～3.6mg/kg，分3次静脉注射，连用3天；间隔1周后，每日3.6mg/kg，连用3日；10～21日后再重复1个疗程。本品主要不良反应为"砷剂脑病"，表现为高热、头痛、抽搐、昏迷等，合用肾上腺皮质激素可使反应减轻或减少。脑病一旦出现，应立即中止治疗，予以对症处理后，一般数日内即可恢复，然后再从小剂量开始继续治疗。本品也可引起中毒性肝炎、肾脏损害、剥脱性皮炎、白细胞减少等。

【预防】

及早发现、隔离和有效地治疗患者，控制本病的主要传染源是预防锥虫病的重要措施。消灭舌蝇和防止舌蝇叮咬也是防止本病的关键。

参考文献

1. Mandall GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. USA: Churchill Livingstone, 2010.

2. Barrett MP, Vincent IM, Burchmore RJ, et al. Drug resistance in human African trypanosomiasis. Future Microbiol, 2011, 6(9): 1037-1047.

3. Malvy D, Chappuis F. Sleeping sickness. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(7): 986-995.

第七节　隐孢子虫病

卢洪洲

隐孢子虫病(cryptosporidiosis)是由顶复(原虫)亚门

隐孢子虫属(*Apicomplexan protozoa cryptosporidium*)原虫感染所引起的人畜共患性肠道寄生虫病。病变主要累及小肠黏膜,其临床表现主要为水样泻。

隐孢子虫病虽不是一种新出现的传染性疾病,但直到1976年隐孢子虫才首次被证实是导致人胃肠道疾病的病原体。如今,隐孢子虫被认为是一种广泛存在的寄生虫,可以导致许多种类的动物感染(如哺乳动物、鸟类、爬行类动物等),并且可以通过粪-口途径在人与人之间或者动物与人之间传播。目前随着获得性免疫缺陷综合征即艾滋病(AIDS)在世界范围内的流行,微小隐孢子虫和贝氏等孢子球虫(*Lsospora belli*)是导致艾滋病患者最常见的肠道寄生虫。隐孢子虫所致腹泻占 AIDS 患者腹泻原因的 15%以上,除非患者的免疫缺陷得到纠正,否则感染可能持续存在,导致顽固性腹泻。随着器官移植技术的普及与提高,接受器官移植患者数量剧增其生存期亦明显延长。他克莫司(Tacrolimus,FK506),是从土壤真菌中提取的一种新型强效免疫抑制性大环内酯类抗生素,具有较强的免疫抑制特性,其药物强度是环胞霉素 A 的 10～100 倍,预防各种器官移植所出现的排斥反应的效果优于环孢素,但 FK506 浓度增加可致患者感染隐孢子虫。另外,大环内酯类免疫抑制剂(包括 FK506 和西罗莫司等)不仅可内服,还可外用,主要是对一些皮肤病与风湿性疾病比如特应性皮炎、银屑病、扁平苔藓、接触性皮炎和秃斑等均有一定疗效。长期大剂量应用者也需要警惕其免疫抑制副作用所致隐孢子虫感染性腹泻。

【病原】

隐孢子虫属中可以引起人类致病的种类包括:人隐孢子虫(原被称为微小隐孢子虫基因Ⅰ型或人基因型)、微小隐孢子虫(原被称为微小隐孢子虫基因Ⅱ型或人-基因型)以及火鸡隐孢子虫。此外,犬隐孢子虫、猫隐孢子虫、牛隐孢子虫和隐孢子虫猪基因型引起的感染也有报道。但是,不同种类的隐孢子虫与疾病的严重程度及对治疗反应的关系尚不明确。

隐孢子虫以包含有 4 个子孢子的囊合子的形式通过已感染宿主的粪便也可能是其他途径比如呼吸道分泌物排出体外,被合适的宿主食入后(也可吸入),囊合子发生脱囊。子孢子被释放并且寄生在胃肠道或者其他组织如呼吸道的上皮细胞内。在这些细胞中,幼虫通过无性繁殖(裂殖生殖)以及之后的有性生殖(配子生殖)后产生小配子母细胞(雄性的)和大配子母细胞(雌性的)。紧接着大配子母细胞与小配子母细胞结合,在被感染宿主体内囊合子形成。包括有两种不同类型的囊合子:厚壁的通常被宿主排出体外,薄壁的囊合子,主要造成自身感染。

【流行病学】

(一) 传染源　已感染的动物和人是本病的主要传染源,其粪便中包含的具有传染性的卵囊污染水源和食物可造成疾病的流行。值得注意的是已感染者可在其临床症状消失后的数周内粪便中持续有卵囊排出。

(二) 传播途径　人体主要是通过接触被污染的水源(如,饮用污染的水或在娱乐场所吞入被污染水等)感染隐孢子虫。偶尔也可通过食入被粪便污染的食物而感染。直接接触已感染的人与动物也可引起感染。人与人之间的传播主要发生在口-肛接触的性行为者中以及进行肛交的男性同性恋中,但成人在给感染隐孢子虫的患儿换尿布时也可能被感染。

(三) 易感人群　所有人群对于隐孢子虫普遍易感。免疫功能受损的人群包括接受抗肿瘤化疗、肾脏透析或者甾体类激素治疗的患者,以及 HIV/AIDS 患者和 Crohn 病患者更易感染隐孢子虫。

(四) 流行情况　在欧洲和北美洲的发达国家进行大规模的粪便中卵囊检测调查报告显示发病率普遍在 1%～3%。儿童,尤其是年龄小于 2 岁的发病率明显高于成人。而在发展中国家的发病率达 7%～8.5%。通过血清特异抗体测定进行的研究显示在发达国家(包括美国在内)人群中有 25%～35%的检测结果为阳性。而在发展中国家血清抗体的阳性率高达 64%。发展中国家发病率较高的原因包括水质差、卫生设施简陋、群居以及动物宿主与居民区接近等。

【发病机制与病理】

牲畜粪便尤其牛粪是导致食物隐孢子虫污染的主要来源。已感染动物或人排泄物中的具有传染性的卵囊被新的宿主食入后,卵囊发生脱囊,子孢子被释放并且寄生在胃肠道或者其他组织(如呼吸道)的上皮细胞内。在这些细胞中,子孢子通过无性繁殖(裂殖生殖)以及之后的有性繁殖(配子生殖)后产生小配子母细胞(雄性的)和大配子母细胞(雌性的)。紧接着大配子母细胞与小配子母细胞结合,在宿主体内形成新的卵囊,并在其中形成子孢子。厚壁的卵囊通常被宿主排出体外,薄壁的卵囊主要造成自身感染。

卵囊进入宿主体内后的主要寄生部位在小肠上皮细胞内,空肠近端是寄生原虫数最多的部位。在免疫功能正常的个体中虫体通常局限在小肠范围内,而在免疫功能受损的个体中可以在从食管至直肠的整个胃肠道中找到虫体,甚至是在肝胆管系统以及呼吸道的上皮细胞内也可找到虫体。虫体寄生部位的肠黏膜绒毛萎缩、变短或融合脱落,破坏了肠绒毛的正常功能,使得小肠对葡萄糖介导的水钠吸收发生障碍,导致小肠部位因消化不良和吸收障碍而发生腹泻。薄壁卵囊造成的自身重复感染可最终造成肠黏膜表面积缩小、黏膜酶(如乳糖酶等)产生减少,也是引起腹泻的原因之一。

病变部位病理检查发现局部有单核细胞和淋巴细胞浸润,早期可检出 IgA、IgM,后期可检出 IgG,但是滴度低。

【临床表现】

该病潜伏期为2～14天，平均为7天。主要的临床症状表现为胃肠道症状，也可以累及呼吸系统、关节等。

胃肠道症状主要表现为腹泻，多为水样泻，一般不含有红细胞和中性粒细胞，可包含黏液。严重者可呈喷射性水样泻，体液丢失严重，平均每天约3L，严重者每天可达十几升，在AIDS患者中尤为严重。AIDS患者中的病死率可高达50%，死亡原因多为脱水及营养不良。同时常伴恶心、呕吐及上腹部痉挛性疼痛等症状，30%～60%的患者可伴发热，常引起继发的对脂肪、D-木糖、维生素B_{12}吸收不良的临床表现。此外隐孢子虫还可感染胆道系统以及胰腺导管，病程较长的患者可发生胆管炎和胰腺炎，临床上出现与之相关的右上腹触痛、黄疸和腹水的症状。

累及呼吸系统时可以表现为呼吸急促、咳嗽、声音嘶哑、哮喘等非特异性的临床症状。

少数患者可以出现包括手、膝、踝和足部关节在内的反应性关节炎。

在免疫功能正常的健康人群中，临床症状和体征通常持续2～26天或者轻微。然而，在免疫功能受损的患者中可能出现严重的持续的腹泻，病程一般多在4个月以上。调查显示，隐孢子虫所致腹泻占AIDS患者腹泻原因的15%以上，除非患者的免疫缺陷得到纠正，否则感染可能持续存在，导致终身顽固腹泻。

【诊断】

隐孢子虫在体外不能被培养，因此在粪便或组织中用改良的抗酸染色法发现卵囊（大小在4.5～5.5μm之间）即可确诊。通常可用相差显微镜或Ziehl-Neelsen或Kinyoun改良染色法鉴定。由于卵囊的排出呈间断性，因此需要反复收集粪便标本进行检测。多种浓集方法可提高检出率。单克隆抗体荧光染色后通过荧光显微镜进行检测其敏感性和特异性较高。酶联免疫吸附法（ELISA）检测粪便中的隐孢子虫抗原比通过显微镜检测卵囊更为敏感。隐孢子虫种类和基因型的鉴定则需要分子生物学技术的支持。血清学测定特异性的隐孢子虫抗体主要用于流行病学的调查研究。

影像学检查没有特征性的表现。腹部平片和CT扫描可见非特异性的肠管扩张、气-液平面以及肠蠕动中断等。也可见胆囊扩大、胆囊壁增厚、肝内、肝外胆管扩张，总胆管正常或者狭窄。胆管造影可见总胆管呈串珠状或者乳头状狭窄。

对于诊断不明确的患者可以进行肠道或肝脏的活检。可在肠道的上皮细胞以及胆管上皮细胞中发现隐孢子虫。呼吸系统有累及的患者可以进行支气管肺泡灌洗或者肺活检，可以在洗出液中找到隐孢子虫，也可以在活检标本的支气管黏膜细胞或巨噬细胞内找到隐孢子虫。

【治疗】

目前尚无治疗隐孢子虫病的特效药物。对隐孢子虫肠炎的治疗主要为支持疗法，包括止泻、补液、改善机体免疫功能等，通过口服或静脉途径补充电解质的丢失也极为重要。严重腹泻（每天腹泻量可能＞10L）的患者需要加强支持疗法。止泻剂的应用可作为重要辅助治疗的一部分，但这些药物并不一定有效。洛哌丁胺或吗啡的酊剂可减轻症状。必须对患者的体征、脱水表现、电解质及体液的丢失情况进行监测，并进行支持治疗，部分患者还应给予胃肠外营养。在HIV感染伴免疫缺陷患者中，有效的抗反转录病毒治疗是最佳治疗。

硝唑尼特（nitazoxanide）为口服的苯甲酰胺硝基噻唑，在体内有广泛的抗蠕虫、细菌和原虫的活性，包括隐孢子虫，是目前唯一证实有效的抗隐孢子虫药物。儿童的剂量为12～47月龄儿童100mg，每12小时一次，连用3日；4～11岁儿童200mg每12小时一次，连用3日。成人的用法正在研究中，成人一般应用剂量为500mg，每日2次，连服3日。但是在AIDS患者中硝唑尼特治疗失败很常见。

对于AIDS患者使用抗微生物制剂治疗的有效率较低，给予ART使患者的免疫功能重建（$CD4^+$ T淋巴细胞计数＞100/μl）有助于隐孢子虫病的缓解，所有隐孢子虫感染的AIDS患者必须接受ART作为必需的初始治疗。

在国内试用大蒜素有一定疗效。

【预防】

最好的预防隐孢子虫感染的手段是养成良好的个人卫生习惯，经常用肥皂和水清洗双手；在卫生环境差的地区避免饮用未经煮沸的水、避免吞入娱乐场所的水、避免食用未经煮熟的食物；避免发生可能接触到排泄物的性行为，如口-肛门接触等。在旅行过程中不要饮用未经处理过的河、湖、井、泉中的水，不要饮用未经处理的冰或自来水。将水煮沸至少1分钟或者使用孔径小于1μm的过滤器进行过滤均可去除水中的卵囊。

目前尚无有效的药物可以预防隐孢子虫病的发生与复发。

参考文献

1. Nissapatorn V, Sawangjaroen N. Parasitic infections in HIV infected individuals: diagnostic & therapeutic challenges. Indian J Med Res, 2011, 134(6): 878-897.

2. Budu-Amoako E, Greenwood SJ, Dixon BR, et al. Foodborne illness associated with Cryptosporidium and Giardia from livestock. J Food Prot, 2011, 74(11): 1944-1955.

3. McDonald V. Cryptosporidiosis: host immune responses and the prospects for effective immunotherapies. Expert Rev Anti Infect Ther, 2011, 9(11): 1077-1086.

4. Munro JB, Silva JC. Ribonucleotide reductase as a target to

control apicomplexan diseases. Curr Issues Mol Biol, 2012, 14(1): 9-26.

5. Kothavade RJ. Challenges in understanding the immunopathogenesis of Cryptosporidium infections in humans. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011, 30(12): 1461-1472.

6. Cabada MM, White AC Jr. Treatment of cryptosporidiosis: do we know what we think we know? Curr Opin Infect Dis, 2010, 23(5): 494-499.

第八节　巴贝虫病

邵凌云　翁心华

巴贝虫病(babesiosis, piroplasmosis)是由红细胞内寄生的巴贝虫属(*Babesia*)通过硬蜱叮咬感染所致的人兽共患寄生虫病。巴贝虫病在年轻人和健康人中表现为轻度流感样症状，但在脾切除后或免疫缺陷患者，以及老年人中则可发展成为疟疾样表现，以间歇热、脾大、黄疸及溶血等为特征。

【病原】

巴贝虫原虫是寄生于脊椎动物红细胞内的蜱媒原生动物，属于梨浆虫目(*Piroplasmida*)巴贝虫科(*Babesiidae*)的巴贝虫属(*Babesia*)。不同种类原虫可对相应的脊椎动物致病，故有牛、马、犬、羊、猪等各种巴贝虫病。巴贝虫在红细胞中可呈梨形、卵圆形或圆形。巴贝虫可分为小型及大型两类虫种，通常小型直径为1～3μm，包括田鼠巴贝虫(*B. microti*)、分歧巴贝虫(*B. divergens*)等，可引起人巴贝虫病；大型直径为3～5μm，包括牛巴贝虫(*B. bovis*)、马巴贝虫(*B. canis*)等。

巴贝虫在脊椎动物的红细胞内寄生阶段是进行无性的芽生增殖(budding)过程，它们不断地使红细胞破裂而游离到血液中，再侵入其他红细胞内而扩大其感染。这些含有原虫的红细胞被蜱类摄入后，只要红细胞仍然保持完好形态，原虫即可在红细胞内发育到有性阶段而形成合子(zygote)，不断地分裂增殖而产生大量弯体虫(vermicule)。从破裂的蜱肠上皮细胞逸出而进入整个蜱体腔的弯体虫，当进入蜱涎腺细胞时，即经裂体增殖(schizogony)而呈半圆梨形体。此时原虫随蜱吸血感染给脊椎动物时，即可从动物血液涂片上见到原虫。

【流行病学】

（一）传染源　本病为典型的动物源性疾病，其传染源存在于患畜、带虫的啮齿动物以及媒介蜱类。表面健康的无症状带虫者供血时，则对接受输血者也构成传染。

（二）传播途径　人被带原虫的蜱类叮咬而致感染发病。美国东北部以肩突硬蜱为主要媒介，它们把感染于啮齿类的田鼠巴贝虫传播给人类，西南部以有环牛蜱为主要媒介，可将感染于牛的分歧巴贝虫传播给人类。欧洲人群的分歧巴贝虫感染则由蓖籽硬蜱、全沟硬蜱以及牛蜱属等为主要媒介。输入带虫者的血液亦为传播途径之一。

（三）人群易感性　不分种族、年龄、性别，普遍易感，而脾切除后及免疫缺陷者尤多易感。从事畜牧业者为有职业倾向的感染对象。

（四）流行特征　巴贝虫寄生于脊椎动物的红细胞内，呈世界性分布。1888年Babes发现动物感染巴贝虫以来，已知巴贝虫属中有100余种感染野生动物和家畜。至少有3种感染人体，例如北美的田鼠巴贝虫和吉布森巴贝虫(B. gibsoni)、以及欧洲常见的分歧巴贝虫。近年，其地理分布正在扩大，中国、埃及、南非、澳大利亚、巴西、日本、韩国等相继报道了人类巴贝虫病病例。人群的流行模式大体有三个类型：①发生于畜间流行之后的人巴贝虫病，家畜感染后仅出现原虫血症而无临床症状，通过蜱类媒介可将分歧巴贝虫感染给人，常发生于农牧场；②由啮齿类田鼠巴贝虫感染人类所致，症状轻重不一，曾从无症状的供血者血液中分离出原虫；③通过带虫的全血、冰冻红细胞或血小板经由输血感染给受血者。此外，本病可通过母婴传播感染婴儿。

【发病机制与病理】

巴贝虫专性寄生于宿主红细胞，因此原虫对宿主红细胞的破坏是导致巴贝虫病的主要机制。与疟原虫不同，巴贝虫的繁殖为非同步性，因此其原虫血症及临床表现无周期性规律。巴贝虫在繁殖过程中产生氧化代谢产物，可导致红细胞膜的破坏，进而产生新抗原，从而形成IgG抗体和补体的结合位点，进一步激活脾脏巨噬细胞对感染红细胞的吞噬作用，吞噬细胞的增殖可导致脾大。红细胞的破坏使得血红蛋白释放而入血，导致溶血性贫血。

电镜下观察，田鼠巴贝虫的裂殖子首先用其前端贴近红细胞。当迅速侵入红细胞时，将部分红细胞膜带进，使其凹入而形成空泡。直到红细胞膜裂解时，空泡随之消失。原虫则分布于胞质中，终致红细胞发生溶解，见于重症者。大量含有原虫的红细胞集聚于小血管和毛细血管壁上，引起血液淤积和毛细血管堵塞，受侵器官出现局部缺血直至发生组织坏死。肝脏窦状隙血液淤积可导致肝肿胀、细胞变性乃至坏死，以中心静脉周围最为多见。可见肿胀的肝脏等器官染有胆汁，在肝、脾中常可看到吞噬红细胞现象，肝、脾、骨髓等造血组织增生。脾增大至2～5倍，肾脏肿大，伴有出血点。

【临床表现】

潜伏期通常为1～6周，输血感染者可长达9周。

发病初期症状轻重悬殊。根据病情轻重，可分为轻型、中型和重型。慢性患者的原虫血症可持续数月以至数年。

轻型：表现为轻型流感样症状，可能仅有低热或体温正

常，略有疲惫和不适感、轻微头痛、虚弱乏力以及食欲缺乏等。多在2周内消失。

中型：起病急骤，高热达39～40℃，畏寒寒战，大汗不止。头痛剧烈，肌痛，甚至周身关节疼痛。有时精神抑郁或烦躁不安，神志恍惚。可能出现恶心、呕吐，但无脑膜刺激症状。脾脏有轻度至中度肿大，淋巴结无异常。无发疹现象。

重型：起病时临床表现同中型。危重患者，溶血性贫血发展迅速，伴发黄疸、蛋白尿、血尿及肾功能障碍等。有脾脏摘除史的患者临床表现常较严重。重型多于起病后5～8天内死亡。

不同巴贝虫感染的临床表现有所不同。95%的田鼠巴贝虫感染发生在脾脏正常者，主要是轻中症病例，潜伏期过后，出现持续几周、类似疟疾的非周期自限性发热（38～40℃）。原虫血症发生率为1%～8%，甚至少于1%。少数可出现重症表现。83%的分歧巴贝虫感染发生在脾切除者，常呈暴发性发病，在被感染蜱叮咬后1～3周内出现症状，常表现为严重的血管内溶血伴血红蛋白尿、黄疸，伴持续高热（40～41℃），严重者迅速发展至肾衰竭，病死率达42%。原虫血症可高达85%。

【并发症】

急性呼吸衰竭、弥散性血管内凝血（DIC）、充血性心力衰竭是严重巴贝虫病常见的并发症，住院治疗的巴贝虫病患者并发急性呼吸衰竭者达20%。在此基础上可发生心源性、非心源性肺水肿、急性呼吸窘迫综合征等。其他较常见的并发症是急性肾衰竭和心肌梗死。亦可发生肝功能异常，但未见肝功能衰竭的报道。

11

【实验室检查】

血涂片发现四分体或篮筐样虫体或大量的红细胞外原虫是颇具诊断价值的线索。

间接荧光抗体检测（indirect fluorescent antibody tests，IFATs）是诊断田鼠巴贝虫感染通用的血清学方法。但分歧巴贝虫抗体需在血红蛋白尿出现7～10日后才可检测得到，所以血清学检测无法用于快速诊断分歧巴贝虫感染。

聚合酶链反应（PCR）敏感性高，可快速诊断。且在血涂片阴性时，PCR仍可用来确定有无持续感染。

【诊断与鉴别诊断】

通常在血涂片中发现巴贝虫而确诊。

若血涂片未发现原虫，而临床症状高度怀疑巴贝虫病，则可通过PCR方法对18S rRNA进行扩增来协助诊断，并可鉴别巴贝虫的种属。

田鼠巴贝虫感染可通过IFAT方法检测IgG抗体来判断，抗体滴度≥1∶64具有诊断价值，≥1∶1024表示活动感染或新近感染，<1∶64表示非活动性的既往感染。抗体滴度在8～12个月后逐渐消失。田鼠巴贝虫感染还可通过基于人工合成多肽的酶联免疫吸附法（ELISA）检测。ELISA检测结果与PCR法及IFAT法检测结果符合率较高，可用于大规模的血清学调查。

本病在不同人群及不同巴贝虫感染中的表现差别很大。轻型应与流行性感冒、疲劳综合征等进行鉴别；中重型应与疟疾、立克次体病等相鉴别。人巴贝虫病的症状与疟疾相似，但前者发热没有疟疾中所呈现的周期性。病原检查对于症状相似的疾病间的鉴别至关重要。

【预后】

轻、中症者须及时诊治，可获根治而无后遗症。重症出现溶血、肾衰竭且有脾摘除史者，预后不良，病死率约5%。慢性患者中出现原虫血症，可持续2年至数年之久。

【治疗】

（一）一般与对症疗法　有高热剧痛者予以解热、镇痛处理。有明显溶血者，可予输血。注意休息、饮食。

（二）抗病原疗法　有症状的患者，但血涂片和PCR检测巴贝虫为阴性，则不宜给予抗病原治疗；只有在检测到巴贝虫的有症状患者中，才给予抗原虫治疗。

轻中症者可选用阿托伐醌＋阿奇霉素治疗7～10天，阿托伐醌750mg，每12小时一次，阿奇霉素用法为，第一天500～1000mg，第二天开始250mg/d。该方案在清除原虫血症方面与克林霉素＋奎宁相仿，且耐受性更好。青蒿琥酯已有报道用于治疗巴贝虫病。

重症田鼠巴贝虫病应给予克林霉素＋奎宁联合治疗。克林霉素20～40mg/(kg·d)，静脉注射7～10天，奎宁，25mg/(kg·d)，口服7～10天。对于该方案治疗失败者，可给予阿奇霉素＋奎宁治疗。治疗期间，应每天监测血细胞比容和原虫血症，直至症状消失且原虫血症<5%。

即便按照标准方案治疗获得了满意疗效，巴贝虫感染仍可持续或复发，标准治疗1个月后的DNA阳性率达36%，多见于年龄偏大或基础免疫缺陷者。这部分人群的治疗通常需6周以上，应在血涂片阴性后2周方可停药。初始治疗后3个月，而血涂片或DNA检测仍阳性者应考虑再治疗。

（三）红细胞交换（red cell exchange transfusion，RCE）　起源于欧洲对分歧巴贝虫病的治疗。对非田鼠巴贝虫感染以及高密度原虫血症者（>10%），特别是<2岁或>70岁、免疫缺陷者、脾切除者或有感染导致的器官衰竭者，红细胞交换是抢救治疗的基本措施，已成功用于高水平原虫血症或已发生呼吸衰竭、有显著溶血、肾衰竭和DIC的病例。红细胞交换的机制可能是：①去除了感染的红细胞，减少原虫负荷和中断了红细胞感染的循环；②去除了致炎细胞因子，特别是促成全身性炎性应答和激发组织损伤的肿瘤坏

死因子-α和干扰素；③血液交换可阻止寄生红细胞在易感组织聚集及防止局部缺血的形成。

【预防】

避免5月份至9月份媒介蜱类活动季节进入疫区。对家畜要定期灭蜱，包括畜体和畜舍及其环境的灭蜱处理。加强畜间检疫，早期发现患畜，采取有效隔离措施，并给予积极治疗。消除家栖和野生的啮齿动物，并尽量避免与之接触。集体和个人均应采取防蜱措施，如注意从衣服上检蜱、穿着防护衣袜、使用杀蜱和驱蜱剂。对疫区的献血者，应做认真的检查，任何有疑似病史及久住疫区者不宜献血。对接受输血者的血源，严格检查以保证不被感染。

参考文献

1. 何登明，王宇明. 人巴贝虫病研究进展. 中华传染病杂志，2012，30(10)：638.

2. 姚立农，阮卫，曾长佑，等. 1例人感染巴贝虫的诊断与病原体鉴定. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志，2012，30(2)：118-121.

3. Vannier E，Gewurz BE，Krause PJ. Human babesiosis. Infect Dis Clin North Am，2008，22(3)：469-488.

4. Mandell GL，Bennett JE，Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. New York：Churchill Livingstone Inc，2010.

第九节　血吸虫病

施光峰　徐肇玥

一、日本血吸虫病

日本血吸虫病(schistosomiasis japonicum)是日本血吸虫寄生于门静脉系统所引起，通过皮肤接触含尾蚴的疫水而感染。主要病变是虫卵沉积于肠道或肝脏等组织而引起的虫卵肉芽肿。急性期有发热、肝大与压痛、腹痛、腹泻、便血等，血嗜酸性粒细胞显著增多；慢性期以肝脾大或慢性腹泻为主要表现；晚期表现主要与肝脏门静脉周围纤维化有关，临床上有巨脾、腹水等。血吸虫病在我国流行历史悠久，据湖南长沙马王堆西汉女尸与湖北江陵西汉男尸体内发现血吸虫卵的事实，证明2100余年前我国长江流域已有日本血吸虫病流行。新中国成立初期调查证明在我国长江流域其以南的江苏、浙江、安徽、江西、湖南、湖北、广东、广西、福建、四川、云南和上海等12个省、市、自治区共373个县(市)流行；钉螺面积达148亿m^2；12省区累计查出患者1200多万，其中有症状者约40%、晚期患者约为5%，受威胁的人口在1亿以上；查出病牛120多万头。经过50余年的有效防治，我国血吸虫病流行状况发生了举世瞩目的变化。据中国疾病预防控制中心统计，2008年我国人群血吸虫校正感染率仅为0.67%，但仍有江苏、安徽、江西、湖北、湖南和云南6省尚未达到传播控制标准，血吸虫病患者人数达412 927人，部分地区流行较严重，疫情回升。血吸虫病的流行态势值得重视。

【病原】

血吸虫病(schistosomiasis)是由血吸虫寄生于人体静脉系统所引起。寄生于人体的血吸虫有5种：日本血吸虫、曼氏血吸虫、埃及血吸虫、间插血吸虫、湄公血吸虫。日本血吸虫主要寄生于肠系膜下静脉内。雌雄异体，雌虫大小(12～28)mm×0.3mm，雄虫较粗短(10～20)mm×0.55mm，其腹吸盘后体两侧向腹面卷折，形成一沟槽(抱雌沟)，雌虫即居留其中。两性成虫体表具细皮棘，表皮层经常脱落，由细胞体形成的膜结构不断输送至皮层予以更新，被认为是逃避宿主免疫攻击机制之一。虫体逆血流移行至肠黏膜下层静脉末梢中交配产卵。一条成熟雌虫日可产卵1000～3000个(为曼氏和埃及血吸虫的10倍)。虫卵呈卵圆形或圆形，有一短小侧棘。虫卵产出后沉着于组织内，发育至成熟约需11日，成熟后至死亡历时10～11日。随粪便排出的虫卵入水后，在适宜温度(25～30℃)下孵出毛蚴，侵入中间宿主钉螺，在螺体内经母胞蚴和子胞蚴两代发育，7周后即不断有尾蚴逸出，平均每日逸蚴70余条。尾蚴在水面浮游，人畜接触疫水时，尾蚴从皮肤(或黏膜)侵入宿主皮肤后，脱去尾部形成童虫。童虫随血流经肺静脉入左心室至主动脉，随体循环经肠系膜动脉终而进入门静脉分支中寄生，发育至15～16日，雌雄童虫开始合抱、移行至肠系膜下静脉发育成熟，交配产卵。血吸虫在自然界有广泛的动物贮存宿主，如牛、猪、羊、马等，以及各种野生动物，如鼠等，均可成为它的终宿主。血吸虫成虫寿命在5～10年。

【流行病学】

日本血吸虫首先在日本山梨县发现。除我国外，菲律宾、印尼、马来西亚、泰国也有本病流行。中国台湾的日本血吸虫虫株与大陆者不同，只能在动物体内发育成熟，在人体内则不能。

根据地理环境、钉螺分布和流行病学特点，我国血吸虫病流行区可分为以下三种类型：

1. 水网型　主要分布于长江三角洲平原，包括上海市郊各县和江浙附近地区。钉螺沿河沟呈网状分布，居民大多因生产或生活接触疫水而感染。

2. 湖沼型　流行最为严重，分布于长江中下游两岸及其邻近湖泊地区，包括湖北、湖南、江西、安徽、江苏等省。钉螺呈大片状分布。有螺洲滩往往冬陆夏水，种植芦苇，有利于钉螺孳生，有螺面积大。居民常因防洪抢险、打湖草、捕鱼、捉蟹、游泳等感染，易引起急性血吸虫病。此外，耕牛在湖沼地区放牧常易被感染而成为本病重要传染源。

3. 山丘型　钉螺沿山区水系自上而下呈线状分布。

地广人稀，患者较少而分散。大山区是指以川、滇两省为主体的高原山丘。高原山区可分为高原平坝和高原峡谷两种类型。高原平坝地区主要传染源为居民，而高原峡谷区家畜，特别是耕牛为主要传染源。

（一）传染源　本病的传染源为患者和保虫宿主，视不同流行区而异。在水网地区主要传染源为患者。在湖沼地区，除患者外，耕牛与猪亦为重要传染源。在山丘地区，野生动物如鼠类也可作为传染源。

（二）传播途径　粪便入水、钉螺的存在和接触疫水是本病传播的三个重要环节。

1. 粪便入水　粪便污染水源方式有河边洗刷马桶、稻田采用新粪施肥、粪船行水等，病牛随地大便亦可污染水源。

2. 钉螺的存在　钉螺是日本血吸虫的唯一中间宿主，故凡有钉螺存在处，可有日本血吸虫病流行。分布于我国的钉螺为湖北钉螺，其壳口有角质厣片，水陆两栖，多孳生于水分充足、有机物丰富、杂草丛生、潮湿隐蔽的灌溉沟和湖边浅滩，通常生活在水线上下，冬季随气温下降深入地面下数厘米蛰伏越冬。钉螺活动范围有限、速度缓慢，但可附着于水面漂浮物体上，通过牛蹄或草鞋夹带等扩散至远处，使孳生范围扩大。钉螺感染的阳性率以秋季为高。

3. 接触疫水　居民因生产（捕鱼、摸蟹、割湖草、种田等）或生活（洗澡、洗手洗脚、游泳等）接触疫水而感染。饮用生水，尾蚴亦可从口腔黏膜侵入。清晨河岸草上的露水中也可有尾蚴，故赤足行走也可感染。

（三）易感人群　人对血吸虫普遍易感。患者以农民、渔民为多。男多于女。5岁以下儿童感染率低，感染率随年龄增长而增高，但以15～30岁青壮年感染率最高。夏秋季感染者最多。感染后可有部分免疫力，重复感染经常发生。儿童及非流行区人群一旦遭大量尾蚴感染，易发生急性血吸虫病。有时为集体感染而先后发病，呈暴发流行。

11

【发病机制与病理】

（一）发病机制　血吸虫感染全过程中，在来自各发育阶段如尾蚴、童虫、成虫和虫卵抗原刺激下，宿主发生一系列免疫应答并诱发相应的病理变化。

1. 尾蚴皮炎　尾蚴钻进皮肤后数小时至2～3日内，侵入部位真皮内，毛细血管扩张充血，伴出血、水肿及中性粒细胞与嗜酸性粒细胞浸润，局部皮肤出现红色小丘疹，称为尾蚴皮炎，可能系通过IgE—肥大细胞—组胺释放机制所致。

2. 童虫所致病变　在移行过程中，童虫可穿透毛细血管壁，造成肺部及其他组织的一过性浸润，从而引起咳嗽、痰中带血、全身不适等。此种血管炎症性病变与童虫毒素、代谢产物或死后所分解的蛋白引起的过敏反应有关。

3. 成虫所致病变　成虫可引起寄居部位的血管损害，如静脉炎和静脉周围炎，但病变多轻微。

4. 虫卵肉芽肿　虫卵所引起的虫卵肉芽肿是本病的基本病理变化。沉积于组织内的虫卵，其可溶性抗原成分（SEA）通过卵壳上的超微孔渗透到周围组织内，致敏T细胞促使其分泌各种淋巴因子，如$CD4^{+}$ T细胞亚型Th1释出的IL-2与INF-γ，Th2释出的IL-4、IL-5和IL-10等；巨噬细胞释放的TNF以及其他细胞因子如纤维生成因子、粒细胞、巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）等，吸引巨噬细胞、单核细胞和嗜酸性粒细胞等聚集于虫卵周围，形成虫卵肉芽肿。急性期肉芽肿易液化而出现脓肿样损害，故又称为嗜酸性脓肿。在肉芽肿周围，常可见嗜酸性辐射状棒状物（Hoeplli现象），此系抗原、抗体形成的免疫复合物。随着病程演化，新生肉芽组织逐渐向肉芽肿内部生长，出现了向肉芽肿中央作垂直排列的类上皮细胞层。随着虫卵内毛蚴死亡，停止分泌抗原物质及虫卵本身裂解与钙化，包绕虫卵周围的细胞渐转变为类上皮细胞、异物巨细胞和淋巴细胞，类似结核结节，因此又将此时期的虫卵肉芽肿称为假结核结节。最后，类上皮细胞转变为成纤维细胞，合成胶原纤维，以致结节纤维化。曼氏和埃及血吸虫虫卵肉芽肿的形成已公认可能主要是由细胞介导的免疫反应（迟发型变态反应）的结果。日本血吸虫虫卵肉芽肿在某些方面虽与曼氏血吸虫者相似，但有许多独特之处，急性日本血吸虫病患者血清中循环免疫复合物与嗜异抗体的检出率甚高，故急性期患者是体液与细胞免疫反应的混合表现，而慢性与晚期患者的免疫病理变化则属于迟发型变态反应。虫卵肉芽肿反应对宿主既有利又有弊：通过肉芽肿形成，将虫卵破坏和清除，虫卵内毛蚴逐渐皱缩、变性，继而崩解或完全消失，虫卵钙化；此外，肉芽肿的形成，可能将渗出的抗原物质局限于虫卵周围，从而减少免疫复合物引起的全身性损害，为其有利的一面。但宿主对虫卵抗原过度的免疫反应，可引起不良后果，不断形成的肉芽肿及其随后的纤维化实际上损伤和破坏重要脏器的功能，最终危及生命。因此深入探索虫卵肉芽肿病变的控制因子，调节宿主的免疫应答，以达到控制病变的目的将是一值得研究的方向。人体感染血吸虫病后可获得部分免疫力，乃一种伴随免疫，即患者门脉血管内仍有成虫寄生和产卵，但对再感染有一定免疫力，此种免疫力对体内成虫则无损。已证明血吸虫皮层表面有宿主抗原覆盖，能逃避免疫攻击，因而能长期寄生于宿主体内。动物实验证明，对血吸虫尾蚴再感染的抵抗力除取决于体液免疫所产生的抗体外，其主要效应细胞为嗜酸性粒细胞，两者协同作用可杀死入侵皮肤的童虫，故为抗体依赖性嗜酸性粒细胞介导的细胞毒作用。

（二）病理变化　由于日本血吸虫寄居于门静脉系统内，故受累脏器以结肠和肝脏为主。偶尔，成虫可异位寄生或虫卵进入全身其他器官组织而产生异位损害。

1. 肠病变　多限于肠系膜下静脉和痔上静脉分布范围的结肠，尤以乙状结肠和直肠最为显著，小肠病变鲜见。虫卵沉积于肠壁的黏膜和黏膜下层，但主要在黏膜下层。

由于反复感染和成虫不断产卵，肠壁反复发生急性炎症改变和纤维化，导致肠壁增厚变硬，黏膜粗糙不平，部分黏膜萎缩，部分黏膜增殖并形成息肉。在慢性病变中间杂以黄褐色颗粒、溃疡等急性期病理改变。在慢性溃疡、纤维增厚、息肉形成基础上，有发生癌变的可能。阑尾组织亦常可由于上述病变诱发急性细菌性阑尾炎。

2. 肝脏病变　虫卵顺血流抵达肝内门静脉分支，沉积于该处并形成急性虫卵结节。肝血窦扩张充血，狄氏腔扩大并充满浆液和少量嗜酸性粒细胞，部分肝细胞变性。汇管区可见以嗜酸性粒细胞为主的细胞浸润。早期肝脏肿大，表面可见粟粒状黄色颗粒（虫卵结节）；晚期肝脏内门脉分支管腔阻塞及血管周围与门脉区纤维组织增生，引起纤维阻塞性病变，导致特征性的血吸虫病性干线型肝纤维化。由于门静脉阻塞发生在肝窦前而引起肝窦前性门静脉高压症。门静脉阻塞与高压引起下列血流动力学变化：脾脏阻塞性充血而肿大，长期淤血可致纤维组织增生，并发脾功能亢进；门静脉阻塞使门腔静脉侧支循环开放可致食管下端及胃底静脉曲张，破裂后引起上消化道出血。肝脏体积缩小、表面凹凸不平，尤以左叶明显，肝表面可有较大结节（直径可达 2～5cm），此与门静脉性肝硬化表面小颗粒结节迥然不同。沿门静脉分支增生的纤维组织呈树枝状分布，可影响肝内血液循环而致肝营养不良和萎缩，坏死与再生现象不显著，肝小叶结节完整，很少并发原发性肝癌。

3. 脾脏　感染早期，脾窦充血，脾小体增大，网状内皮细胞增生，以致脾脏肿大，急性血吸虫病尤为显著。晚期，脾脏主要因阻塞性充血而肿大，脾肿显著、质坚，并可引起脾功能亢进。

4. 异位损害　主要是由于重度感染时大量虫卵泛滥，逸出门脉系统以外，沉积于其他组织、脏器而引起，以肺和脑较多见。①肺：最为常见。多见于初次感染的急性血吸虫病者。肺部病变为间质内粟粒状虫卵肉芽肿伴周围肺泡渗液。曾有患者尸检和动物肺动脉中发现雌雄成虫合抱寄生的报道。②脑：多见于顶叶与颞叶。主要病变为虫卵肉芽肿，分布在大脑灰白质交界处，周围组织可伴有胶质增生和轻度脑水肿。③其他：脊髓、淋巴结、心包、肾脏、生殖系统等偶可有虫卵沉着，炎症反应多不显著。

【临床表现】

视病期、感染度、虫卵沉积部位以及人体免疫应答的不同，临床上可分为急性、慢性和晚期三种类型以及异位损害。

（一）急性血吸虫病　多发生于夏秋季，以 7～9 月份为常见，男性青壮年与儿童居多。患者常因游泳、捕鱼、捉蟹、打湖草、防汛等大面积接触疫水而感染。往往一行多人同时暴露而先后发病。多见于初次感染者，但慢性患者大量感染后亦可得急性感染。平均潜伏期为 40 日左右（2 周～3 个月），其间可出现疫水接触处皮肤发痒、红色小丘疹、咳嗽、胸痛等尾蚴皮炎和童虫移行损伤。常因症状轻微而被忽视。起病多急，有发热等全身症状。

1. 发热　急性期患者都有发热。热度高低、热型、热程及全身反应视感染轻重而异。体温多数在 38～40℃间，热型以间歇型为多见、次为弛张型，午后升高，伴畏寒，午夜汗出热退。无明显毒血症症状。但重度感染者，高热持续不退，可有精神委靡、意识淡漠、重听、腹胀等，可有相对缓脉，易误诊为伤寒。发热期限短者 2 周，重症患者可长达数月，伴贫血、消瘦，多数患者热程在 1 个月左右。

2. 过敏反应　以荨麻疹较多见，其他尚有血管神经性水肿、全身淋巴结肿大等。血中嗜酸性粒细胞常显著增多。

3. 腹部症状　半数以上患者病程中有腹痛、腹泻，每日 2～5 次，粪便稀薄，可带血和黏液，部分患者可有便秘。重型患者由于虫卵在结肠浆膜层和肠系膜大量沉积，可引起腹膜刺激征，腹部饱满、有柔韧感和压痛，拟似结核性腹膜炎。

4. 肝脾大　90%以上患者有肝脏肿大，伴不同程度压痛，尤以左叶明显。黄疸少见。约半数患者有轻度脾大。

5. 肺部表现　大多轻微，仅有轻度咳嗽、痰少。体征不明显，可有少许干湿音。X 线胸部检查可见肺纹理增加，散在性点状、粟粒样浸润阴影、边缘模糊，以中下肺部为多。胸膜变化亦常见。一般于 3～6 个月内逐渐吸收消散，未见钙化现象。

6. 肾脏损害　少数患者有蛋白尿，管型和细胞则不多见。动物实验提示血吸虫病性肾炎与免疫复合物有关。急性血吸虫病病程一般不超过 6 个月，经杀虫治疗后，患者常迅速痊愈。如不治疗，则可发展为慢性甚或晚期血吸虫病。

（二）慢性血吸虫病　流行区居民自幼与河水接触，小量反复感染后绝大多数表现为慢性血吸虫病。急性期患者不经治疗或治疗不彻底亦可演变为慢性甚或发展为晚期血吸虫病。

1. 无症状者　患者无任何症状或体征，常于粪便普查或因其他疾病就医时发现。

2. 有症状者　以腹泻、腹痛为多见，每日 1～2 次，便稀、偶带血，重者有脓血便，伴里急后重。常有肝脾大，早期以肝大为主，尤以左叶为主。随着病情进展，脾渐增大，一般在肋下 2～3cm，无脾功能亢进和门脉高压征象。但随病变进展，可有乏力、消瘦、劳动力减退，进而发展为肝纤维化。胃与十二指肠血吸虫病很少见，多在手术或胃镜检查活检发现虫卵而确诊。

（三）晚期血吸虫病　系患者长期反复感染未经有效病原治疗发展而致。临床表现主要与肝脏和肠壁纤维化有关。营养不良和其他夹杂症，如乙型肝炎等，每使病情复杂化。根据其主要临床表现，晚期血吸虫病可分为巨脾型、腹水型、结肠增殖型和侏儒型血吸虫病。

1. 巨脾型　患者常主诉左上腹逐渐增大的块物，伴重坠感，一般情况和食欲尚可，并尚保存部分劳动力。肝功能

可处于代偿期。脾肿大甚者过脐平线，或其横径超过脐平线，质地坚硬、表面光滑，内缘常可扪及明显切迹。脾肿大程度与门脉高压程度并不一致，胃底、食管下端静脉曲张的发生率及严重程度和脾肿大程度亦不一定呈正比关系。

2. 腹水型　患者诉腹胀，腹部膨隆。腹水是门脉高压、肝功能失代偿和水钠代谢紊乱等诸多因素引起。腹水随病情发展逐渐形成，亦可因并发感染、严重腹泻、上消化道出血、劳累及手术等而诱发。轻型(Ⅰ度)腹水可反复消长或逐渐加剧长达多年，其腹围<80cm，有自发性利尿反应，对利尿药有良好效应，无低白蛋白血症或低钠血症。中等型(Ⅱ度)腹水较明显(腹围80～90cm)，能耐受水但不耐受钠，对间歇应用利尿药反应尚好，部分患者有低白蛋白血症，少数患者有低钠血症。重型(Ⅲ度)腹水腹围常>90cm，腹水存在时间常在3个月以上，无自发性利尿，对利尿药常无反应，多数有低白蛋白血症，半数以上患者有低钠血症，可能有功能性肾衰竭表现，对水与钠均不能耐受。

巨脾型和腹水型的患者合并感染乙型肝炎或丙型肝炎病毒有证据表明会加重疾病的进展。

3. 结肠增殖型　除有慢性和晚期血吸虫病的其他表现外，肠道症状较为突出。大量虫卵沉积肠壁，因虫卵肉芽肿纤维化、腺体增生、息肉形成及反复溃疡、继发感染等，致肠壁有新生块样物形成、肠腔狭窄与梗阻。患者有经常性腹痛、腹泻、便秘或腹泻与便秘交替，大便变细或不成形。可有不全性肠梗阻。左下腹可扪及痞块或痉挛性条索状物。结肠镜检见黏膜增厚、粗糙、息肉形成或肠腔狭窄。本型有并发结肠癌可能。

4. 侏儒型　儿童期反复感染血吸虫后，内分泌腺可出现不同程度萎缩和功能减退，以性腺和垂体功能不全最为明显。性腺功能减退主要继发于垂体前叶功能受抑制，故表现为垂体性侏儒。除有晚期血吸虫病的其他表现外，患者身材呈比例性矮小，性器官不发育，第二性征缺如，但智力无减退。X线检查示骨骼生长成熟显著迟缓。女性骨盆呈漏斗状等。经有效病原治疗后，大部分患者垂体功能可恢复。此型现已很少见。上述各型可交互存在。

(四) 异位损害

1. 肺型血吸虫病　多见于急性患者。在肺部虫卵沉积部位，有间质性病变、灶性血管炎和血管周围炎。呼吸道症状多轻微，常为全身症状所掩盖[详见前文(一)"急性血吸虫病"中"5. 肺部表现"]。

2. 脑型血吸虫病　是流行区局限性癫痫的主要原因。病变多位于大脑顶叶与枕叶。临床上可分为急性与慢性两型。急性型多见于急性血吸虫病，表现为脑膜脑炎，脑脊液检查正常或蛋白质与白细胞轻度增多。慢性型多见于慢性早期患者，主要症状为局限性癫痫发作，可伴头痛、偏瘫等，无发热。颅脑CT或MRI显示单侧多发性高密度结节阴影或异常信号、数厘米大小，其周围有脑水肿。内脏病变一般不明显。粪检可找到虫卵。若能及时诊治预后多良好，患者大多完全恢复，无须手术。

【并发症】

(一) 肝纤维化并发症　以上消化道出血为最常见。晚期患者并发食管下段或胃底静脉曲张者约占2/3以上，曲张静脉破裂引起上消化道出血者占16%～31%，可反复多次发生。临床上有大量呕血和黑粪，可引起出血性休克，晚期病死率约15%，出血后可出现腹水或诱发肝性脑病，但后者较门脉性肝硬化或坏死性肝硬化为少。此外，并发原发性腹膜炎和革兰阴性杆菌败血症者亦不少见。

(二) 肠道并发症　血吸虫病并发阑尾炎者颇为多见。流行区患者切除的阑尾标本中找到虫卵者可达30%。血吸虫病并发急性阑尾炎时易引起阑尾穿孔、局限性脓肿或腹膜炎。血吸虫病结肠肉芽肿可并发结肠癌，多为腺癌、恶性程度较低、转移较晚，早期手术预后较好。

(三) 感染

1. 乙型肝炎　血吸虫病患者，尤其是晚期病例，合并病毒性肝炎者较为常见。国内报道晚期病例乙肝病毒感染率可达31%～60%，明显高于慢性血吸虫病患者和自然人群。此类患者肝功能损害较为严重，临床症状改善较慢，肝功能可长期不正常，病理变化常呈混合性肝硬化。

2. 伤寒、副伤寒　伤寒合并血吸虫病时，临床表现特殊：患者长期发热，中毒症状一般不显著，血嗜酸性粒细胞一般不低，单用抗生素治疗效果不显著，需同时治疗血吸虫病才能控制病情。

【辅助检查】

(一) 血象　急性期患者白细胞总数为$(10～30)\times10^9$/L，嗜酸性粒细胞一般占20%～40%，高者可达90%，但重症患者反可减少、甚至消失，而中性粒细胞增多，为病情凶险之兆；慢性患者嗜酸性粒细胞常在20%之内；晚期患者因有脾功能亢进，白细胞及血小板减少，并有不同程度的贫血，嗜酸性粒细胞增多不明显。

(二) 肝功能试验　急性患者血清ALT可轻度升高，γ-球蛋白可轻度增高；慢性患者肝功能大多正常；晚期患者血清白蛋白降低，并常有白/球蛋白比例倒置现象。近年来开展血、尿羟脯氨酸、脯氨酸、透明质酸、胶原(Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ、7S、Ⅵ型等)的测定，有利于了解肝纤维化的动态变化。

(三) 肝脏影像学检查

1. 超声显像检查　可判断肝纤维化程度。应用超声扫描仪确定肝脾和腹部血管的病变。观察肝实质病理分级：Ⅰ级：灶性致密回波区散在分布、无明确界限；Ⅱ级：较强的光带形成鱼鳞状，致密回波区直径>20mm；Ⅲ级：致密回波带形成相连的网络、肝脏表面(光滑或不规则)、左右肝叶大小、门脉周围回波、门静脉直径及脾脏大小等；并确定有无腹水、侧支循环(成人)及小网膜(儿童)宽度等。

2. CT扫描　晚期患者可显示肝包膜增厚钙化，与肝

内钙化中隔相垂直。重度肝纤维化可显示龟背样图像。

（四）血清免疫学检查　血清学诊断建立在抗原抗体反应的基础上。

1. 抗体检测　常用检测方法有环卵沉淀试验（COPT）、间接血凝试验（IHA）、酶联免疫吸附试验（ELISA）等。

（1）COPT：此法敏感性可达85%～97%，假阳性反应一般在0.5%～8.3%。仍为疫区广泛应用的血清学方法。

（2）IHA试验：本法灵敏度可达90%以上，但与肺吸虫交叉反应率较高为其缺点。

（3）ELISA：本试验的灵敏度为90%～100%。假阳性反应为0～2.3%。近年来建立了适用于现场的简便、快速的ELISA方法。其主要特点为：用聚氯乙烯（PVC）凹孔薄膜替代PS板作载体；抗原预固相于载体上；增大反应系统浓度、缩短孵育时间；以抗人IgG单抗代替羊抗人IgG制备酶结合物；用无毒底物TMB替代OPD，该法只需20分钟左右即可完成全过程。与经典ELISA相比无显著差异，且稳定性和重现性较好。

（4）其他：有尾蚴膜试验、间接荧光抗体试验、免疫酶染色试验（IEST）、酶联免疫印渍试验（ELIB）、胶乳凝集试验（LA）、放射免疫测定（RIA）、生物芯片、实时荧光定量PCR法等。尽管近年来血清免疫学诊断方法的研究进展显著，但由于患者血清中抗体在治愈后持续时间长，不能区别既往感染与现症患者，对药物疗效考核价值不大。

2. 抗原检测　检测抗原的明显优点为循环抗原（CAg）的存在表明活动性感染。血清（和尿）中CAg水平一般与粪虫卵计数有较好相关性。治疗后CAg较快消失，故有可能用于考核药物疗效。近年来开展单克隆抗体（单抗）技术，使检测CAg的灵敏度提高了10倍。检测抗原的种类有来源于成虫的肠相关抗原和表膜抗原，以及来源于虫卵的热休克抗原等。检测方法以反向间接血凝和ELISA为主。用单抗斑点酶联法（Dot ELISA）检测急、慢性血吸虫病患者血清循环抗原，敏感性分别为90%和85%左右，特异性为98%，正常人均为阴性。单克隆抗体技术的应用，已为血吸虫循环抗原的检测提供了特异性很强的探针工具，然而，免疫复合物的形成，血吸虫循环抗原表位血清学的复杂性和宿主体内自动抗独特型抗体的存在等因素，必须在发展实用循环抗原检测技术和解释检测结果时予以考虑。

（五）粪便检查　常用粪检方法为尼龙绢集卵孵化法。集卵后取沉渣孵化可节省人力、时间、器材和用水量，并提高检出阳性率。同时可取沉渣3～4滴置载玻片上，抹成涂片置低倍镜下检查虫卵。虫卵计数可采用加藤（Kato-Katz）集卵透明法。以每克粪便虫卵数（EPG）<100为轻度感染，100～400为中度、>400为重度感染。实验表明EPG>4时，阳性检出率为96%～100%。在流行病学调查时，本法可测知人群感染率、感染度，又可考核防治效果。

（六）直肠黏膜活组织检查　一般于粪检多次阴性，而临床上仍高度怀疑血吸虫病时进行。通过直肠或乙状结肠镜，自病变处或可疑病变处取米粒大小黏膜，置两块玻片之间，光镜下检查，发现虫卵的概率很高，但所见虫卵大多为远期变性的黑色死卵和龟裂虫卵，或空壳卵，含成熟毛蚴者极少。近期与远期变性卵不易区别，故不能作为考核疗效或再次治疗的依据。有出血倾向或严重痔疮、肛裂，以及极度衰弱者均不宜做本检查。

（七）其他检查　视需要进行。重型急性患者可有心肌损害，心电图检查可显示T波降低、平坦或倒置，QRS电压降低等变化。急性患者胸部X线片可见肺纹理增多，粟粒状或絮状阴影，胸膜炎症等表现。慢性和晚期患者可见食管下段或胃底部静脉曲张，及结肠黏膜充盈缺损、息肉、狭窄等器质性改变。晚期患者可有内分泌功能改变，涉及脑垂体、肾上腺、甲状腺和性腺等，可进行有关检查。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断依据

1. 流行病学史　疫水接触史是本病诊断的必要条件。患者的籍贯、职业，曾去过疫区并有与疫水接触史，对确立诊断有重要参考价值。

2. 临床特点

（1）急性血吸虫病：夏秋季节，在流行区有游泳、捕鱼、捉蟹、防汛等大面积长时间疫水接触史，并有下列表现者应考虑本病的可能：①尾蚴皮炎、发热、肝大伴压痛、腹痛腹泻；②血中白细胞总数和嗜酸性粒细胞显著增多。

（2）慢性与晚期血吸虫病：慢性血吸虫病患者可无明显症状，或有长期不明原因的腹痛、腹泻、便血、肝脾大，尤以左叶肝大为主者；流行区青壮年近期出现局限性癫痫发作者均应考虑本病。流行区阑尾炎患者，行手术阑尾切除时，应常规作活组织压片检查，注意有无血吸虫卵。流行区有巨脾、腹水、上消化道出血、腹内痞块或侏儒症等患者，均应疑为晚期血吸虫病。

3. 实验诊断

（1）病原学诊断：粪便检查检得虫卵或孵出毛蚴，提示体内有活成虫寄生。但慢性与晚期患者，可因肠壁纤维化，虫卵不易掉入肠腔，粪检常为阴性。必要时可行直肠黏膜活检。如肠黏膜活检虫卵阳性，患者曾有疫水接触史，且从未接受过治疗，则可予以杀虫治疗。

（2）免疫学诊断：随着我国血吸虫病防治工作的深入，许多地区已消灭或基本消灭血吸虫病，人群血吸虫病感染率与感染度均明显下降，单纯采用病原学诊断方法已不能适应查治的需要。采用以血清学诊断为主的综合查病方法具有重要价值。详见前文“辅助检查”。

（二）鉴别诊断

1. 急性血吸虫病　有时可与伤寒、副伤寒、阿米巴肝脓肿、粟粒性结核、结核性腹膜炎、败血症等混淆。

2. 慢性与晚期血吸虫病　肝脾大型应与慢性病毒性肝炎相鉴别，有时两者可同时存在。以腹泻、便血为主要表现者易与慢性菌痢、阿米巴痢疾、结肠癌等混淆，直肠镜检查对后者有重要意义。流行区的癫痫患者，应考虑脑型血吸虫病的可能。晚期患者应与其他原因引起的肝硬化鉴别。

【预后】

急性和慢性早期患者接受病原治疗后，绝大多数症状消失，体重、体力明显增进和恢复，并可长期保持健康状态。侏儒症患者治疗后常能恢复生长发育，获得生育能力。晚期患者有高度顽固性腹水、并发上消化道出血、黄疸、肝性脑病以及并发结肠癌者，预后较差。

【治疗】

（一）病原治疗　多种抗血吸虫药物，如酒石酸锑钾、没食子酸锑钠等锑剂，六氯对二甲苯（血防 846）、呋喃丙胺（F-30066）与敌百虫、硝硫氰胺等曾先后应用于血吸虫病的治疗，在我国血吸虫病防治中起过一定作用，但均有较严重副作用。自 1977 年国内引进吡喹酮后，上述药物均已被替代。

吡喹酮（praziquantel，pyquiton）为异喹啉吡嗪化合物，为无色无臭结晶粉末，性质稳定，易溶于氯仿和二甲亚砜，微溶于乙醇，不溶于水。吡喹酮口服后，80%从肠道吸收，血药浓度于 2 小时左右达峰值，血中生物半衰期为 1～1.5 小时。主要在肝内代谢转化，其代谢产物无杀虫作用，大多在 24 小时内从肾脏排出，在体内无蓄积作用。肝脏对吡喹酮有很强的首次通过效应，在门脉血中药物浓度较外周血中者高 10 倍以上。吡喹酮为一广谱抗蠕虫药，对各种血吸虫均有良好杀虫作用，对日本血吸虫的作用尤强。血吸虫与药物接触后，立即发生痉挛性麻痹而迅速肝转移，部分虫体在门脉血中即死亡。应用扫描电镜观察发现吡喹酮对虫体皮层产生明显损伤，皮层褶嵴肿胀，继而出现许多泡状或球状物，溃破、糜烂、剥落，雌虫体壁损伤尤为显著。虫体抗原暴露后，易遭宿主的免疫攻击，白细胞吸附其上，并侵入虫体，引起死亡。此外，吡喹酮亦使虫体糖原、碱性磷酸酶及 RNA 显著减少，导致能源耗竭而使虫体死亡。吡喹酮对移行期童虫无杀灭作用，但对成熟的虫卵有毒性作用，未成熟的虫卵则不受影响。近来的研究表明，吡喹酮可使血吸虫感染宿主肝组织内可溶性虫卵抗原（SEA）水平下降，从而抑制虫卵肉芽肿病变。吡喹酮为一外消旋化合物，由左旋和右旋光学异构体各半组成，右旋吡喹酮的毒性显著高于左旋吡喹酮。从家兔血吸虫病实验治疗观察，无论是减虫率、肝移率、虫体长度与肝脏虫卵肉芽肿等指标均以左旋吡喹酮的疗效明显优于消旋吡喹酮，而右旋吡喹酮几无作用。临床观察亦显示左旋吡喹酮的毒性较消旋吡喹酮为低。相同剂量下，左旋吡喹酮的疗效优于消旋吡喹酮，而半量左旋吡喹酮与全量消旋吡喹酮的疗效相仿，以左旋吡喹酮替代消旋吡喹酮似较为合理。动物实验表明，感染日本血吸虫的小白鼠一次喂以吡喹酮 140mg/kg 的减虫率仅为 59.4%，而同样剂量等分 6 次（间隔 1 小时 1 次）给药，减虫率增至 80.2%，差异显著（$P<0.05$），表明维持一定时间的有效血药浓度可提高疗效。临床应用吡喹酮缓释片，顿服 40mg/kg，治疗血吸虫病患者，与普通片同剂量顿服双盲对照观察，疗效无显著差异，而缓释片的副作用则显著低于普通片，是值得注意的进展。

吡喹酮治疗各型血吸虫病的剂量与疗程：

1. 慢性血吸虫病　住院患者总剂量 60mg/kg，体重以 60kg 为限，分 2 日 4～6 次餐间服。儿童体重＜30kg 者，总剂量 70mg/kg。现场大规模治疗：轻、中度流行区用总剂量 40mg/kg，一剂疗法；重流行区可用 50mg/kg，1 日等分 2 次，口服。

2. 急性血吸虫病　成人总剂量为 120mg/kg（儿童为 140mg/kg），4～6 日疗法，每日剂量分 2～3 次服，一般病例可给 10mg/kg，每日 3 次，连服 4 日。

3. 晚期血吸虫病　晚期病例多数伴有各种夹杂症。药代动力学研究表明，慢性与晚期患者口服吡喹酮后，药物吸收慢、在肝脏内首次通过效应差、排泄慢、生物半衰期延长，且药物可由门静脉经侧支循环直接进入体循环，故血药浓度明显增高。因而药物剂量宜适当减少。一般可按总剂量 40mg/kg，1 次或分 2 次服，1 日服完。吡喹酮治疗血吸虫病有良好疗效。急性患者按上述剂量治疗，粪便孵化于第 18～20 日转阴，6～12 个月远期疗效在 90%左右。慢性患者，在轻流行区无重复感染者，6 个月粪孵阴转率在 98%左右，12 个月时为 90%；但在重流行区可能由于重复感染，远期疗效为 68%～85%。根据湖北省某重流行区（人群感染率达 57%）的观察，吡喹酮按总剂量 50mg/kg，1 次顿服，连续 3 个疗程，无论 EPG 示轻、中或重度感染，累计治愈率均达 100%。患者均能耐受，无 1 例发生严重不良反应。药物不良反应一般轻微且短暂，无须特殊处理，多可自行消退。以神经肌肉和消化系统反应为多见，如头痛、头昏、肌肉酸痛、乏力、眩晕、步态不稳；恶心、腹胀、腹泻，偶有食欲减退、呕吐、肝痛等，少数发生便血（多见于接受 1 次顿服疗法者）。个别患者出现黄疸、弛缓性瘫痪（补充钾盐后迅速恢复）、共济失调等。少数患者有心悸、胸闷、期外收缩，心电图示 T 波改变、ST 段压低、QT 延长，偶见房颤、结性逸搏、室上性心动过速、各种传导阻滞等。此外，有个别患者发生昏厥、精神失常、精神病复发、癔病或癫痫发作等。大多为时短暂。极少数（1.1‰）有延迟反应，表现为乏力、头昏、头痛、四肢酸软、失眠、心悸、食欲缺乏等，大多为可逆性。对伴有严重心律失常或心力衰竭未获控制、晚期血吸虫病腹水、肝功能失代偿或肾功能严重障碍者一般暂缓治疗；对精神病及癫痫患者，用吡喹酮治疗亦应极其慎重，并做好相应措施。总之，吡喹酮具有疗效高，毒性低，不良反

应轻微，口服方便，疗程短，适应证广泛等优点，是迄今治疗血吸虫病较理想的药物。

血吸虫和疟原虫都须侵入宿主的红细胞，因此抗疟药物如蒿甲醚、青蒿琥酯、甲氟喹和奎宁等均对血吸虫有效。其中甲氟喹抗血吸虫病作用最强，在动物和体外试验证实其对不同发育期血吸虫童虫和成虫均有相似的杀灭作用。在等剂量下甲氟喹的疗效优于吡喹酮，前者可用于治疗和预防，而后者则仅用于治疗。由于甲氟喹剂量大时有神经和精神等不良反应，故其用于发展为临床治疗血吸虫病药物有一定难度。但可以通过研究其衍生物或类似物的合成，发展出低毒且可用于预防及治疗的抗血吸虫药物。

（二）对症治疗

1. 巨脾症　巨脾型超过脐线，有明显脾功能亢进，胃底食管静脉曲张及上消化道出血史者，应积极改善全身情况，为外科治疗创造条件。为降低门脉高压、消除脾亢，巨脾型可作脾切除加大网膜腹膜后固定术或静脉断流术，脾肾静脉分流术也可选择性地采用。脾切除能降低人体抗感染免疫力，故对仅有脾肿大者一般不主张即行脾切除术。

2. 上消化道出血　应予补充血容量，纠正循环衰竭，输血或冷冻血浆，气囊压迫止血。以6～8℃盐水洗胃降低胃壁温度，减少胃壁血流量，灌洗后随即吸出；也可在100ml盐水中加去甲肾上腺素8mg，在洗胃后灌注。垂体后叶素可降低门脉压力，以20U稀释于100ml 5%葡萄糖液中静滴，于10～20分钟内滴完，止血后以0.1～0.2U/min，持续滴注维持1日，有高血压冠心病和肝功能衰竭者慎用。生长抑素如思他宁、奥曲肽等能选择性地降低门脉血流与压力，可取代垂体后叶素。三腔管双气囊压迫止血无效者或近期内曲张静脉出血复发者可通过纤维胃镜作硬化剂注射疗法，或作静脉断流术。

3. 腹水　控制钠盐和水分摄入。轻型患者对钠、水均能耐受，限制日钠盐摄入量低于2g，一般无须限制水分摄入。中度腹水患者尿钠排泄明显降低，多数仍保持正常排水能力，限制日钠盐摄入量于1～2g，入水量控制在1000ml左右，并结合使用利尿药，维持钠负平衡。重度腹水患者，对水、钠均不能耐受，如钠摄入量>0.75g（相当于NaCl 2g）即可引起水潴留，此类患者日钠摄入量不宜超过0.5g，并适当限制入水量。利尿药以间歇使用为宜，常用者为螺内酯（安体舒通），可酌量加用呋塞米（速尿）或氢氯噻嗪。对顽固性腹水病例可行腹水浓缩回输治疗。并发症如肝性脑病等的治疗同门脉性肝硬化。近年来国内应用秋水仙碱治疗晚期血吸虫病肝纤维化，剂量为1mg/d，疗程半年至1年（甚至更长），取得较好疗效，无论在症状、体征、B型超声肝脏图像和病理方面均有改善，患者耐受良好，无明显副作用。中药桃仁提取物联合虫草菌丝治疗晚期血吸虫病肝纤维化亦取得较好疗效，临床症状与病理变化明显改善，桃仁提取物可显著提高肝组织胶原酶活性，从而促进肝内胶原分解，与虫草菌丝合用效果尤佳，后者有改善免疫功能的作用。此外，全身支持疗法亦属重要。

【预防】

（一）控制传染源　在流行区，对患者进行普查和同步治疗。一般慢性患者可采用单剂吡喹酮治疗，可使人群感染率显著下降。耕牛可用硝硫氰胺（2%混悬液）一次静脉注射，水牛剂量为1.5mg/kg，黄牛剂量为2mg/kg，治愈率可达98%以上。

（二）切断传播途径　消灭钉螺是控制血吸虫病的重要措施。在水网地区可采取改造钉螺孳生环境的物理灭螺法，如土埋法等。在湖沼地区可采用垦种、筑坝的方法，在居民点周围建立防螺带等。还可结合水利、水产养殖水淹灭螺，适用于湖沼地区和山区。化学灭螺可结合物理灭螺进行，采用氯硝柳胺等药物，该药对皮肤无刺激，对人畜毒性低，不损害农作物，但对水生动物毒性大，故不可在鱼塘内施药。氯硝柳胺杀螺效力大，持效长，但作用缓慢，对螺卵、尾蚴也有杀灭作用。粪便管理与保护水源，粪便须经无害化处理后方可使用。如采用粪尿1∶5混合后密封、沉淀发酵，夏季贮存3～5日，冬季7～10日，可杀死虫卵。农村应推广应用沼气池。对家畜的粪便亦应加强管理。在流行区提倡用井水，或将河水贮存3日，必要时每担水加含氯石灰（漂白粉）1g或次氯酸钙（漂白粉精）1片，15分钟后即可安全使用。

（三）保护易感人群　关键在于加强卫生宣传教育、改变接触疫水的行为。接触疫水的频度与居民的文化水平、生活习惯密切相关。严禁儿童在河水中戏水游泳。因收割、捕捞、打湖草等不能避免接触疫水时，应采取个人防护措施，可使用防护用具阻止尾蚴侵入人体，如涂擦防蚴笔（含氯硝柳胺，以脂肪酸为基质，加2%氯硝柳胺和10%松节油制成），一次至少可防护8小时。经常下水、接触疫水面积大的人，宜穿经1%氯硝柳胺碱性溶液浸染的衣、裤、袜，戴手套等，可防尾蚴感染。经浸渍的衣服，连续使用半年以上，仍有防护作用。吡喹酮虽是治疗血吸虫病的有效药物，但因其仅对刚钻入皮肤的早期童虫（虫龄3～6小时）和成虫有效，故无预防作用。而青蒿素类抗疟药物能预防血吸虫病。口服药物预防于感染季节，对重流行区特定人群实施蒿甲醚口服预防（剂量为每次6mg/kg，每半月1次，共4次），证实可降低血吸虫感染率和减轻感染度，并可能防止急性血吸虫病的发生。近来亦有在防汛中大规模应用青蒿琥珀酯给接触者口服300mg，每周1次，连服3周，证明可防止急性血吸虫病的发生。电镜观察已显示蒿甲醚对虫体皮肤、肌肉、肠道上皮细胞以及卵细胞等都具有明显的损伤作用。蛋白疫苗、DNA疫苗和联合疫苗仍在研究中，若研制成功将对血吸虫病的防治产生重要影响。

二、曼氏血吸虫病

曼氏血吸虫病（schistosoma mansoni）是由曼氏血吸虫

寄生于肠系膜下静脉、痔静脉丛，偶可在肠系膜上静脉及肝内门静脉血管内所引起。主要病变在结肠与肝脏，产生虫卵肉芽肿与纤维化，与日本血吸虫病相似但较轻。

【病原】

曼氏血吸虫是Bilharz（1852年）首先在埃及开罗一尸检患者中发现。雄虫（6～14）mm×1.1mm大小，雌虫（7～17）mm×0.25mm大小。体表有明显结节，上有束状细毛。雌虫日产卵300个左右，仅为日本血吸虫的1/10，且为单个产生与沉着。从粪便排出，毛蚴在水中孵出后侵入中间宿主，扁卷螺科的双脐螺，后者可感染不同性别的毛蚴成为两性体（hermaphrodite），与日本血吸虫在钉螺体内为单性感染不同。

【流行病学】

曼氏血吸虫广泛流行于非洲（尼罗河三角洲，包括埃及、苏丹、埃塞俄比亚、肯尼亚、坦桑尼亚、莫桑比克、津巴布韦、赞比亚、刚果等）、南美洲（巴西、圭亚那、多米尼加、加勒比海等国）、亚洲（阿拉伯半岛）。

（一）传染源　患者是主要传染源，猴、狒狒、长爪沙鼠、家鼠与野鼠偶有自然感染，但对本病传播无重要作用。

（二）传播途径　与日本血吸虫病基本相同，中间宿主为双脐螺（Biomphalaria），有光滑双脐螺、亚氏双脐螺、浦氏双脐螺等。双脐螺无厣，水生性，与钉螺水陆两栖性不同。人因直接接触疫水而感染。

（三）易感人群　人对曼氏血吸虫普遍易感。患者以农民与儿童居多。流行区居民因反复感染有部分免疫力。非流行区居民初次感染者可引起急性血吸虫病。

【发病机制与病理】

与日本血吸虫基本相似，只是其虫卵肉芽肿的形成机制认为主要是细胞介导的免疫反应。曼氏血吸虫虫卵肉芽肿较日本血吸虫为少，体积亦小，虫卵在黏膜下层产出后6日左右毛蚴成熟，分泌可溶性虫卵抗原（soluble egg antigen，SEA），致敏T淋巴细胞，当后者再与虫卵抗原接触时，释放出多种淋巴因子，在虫卵周围产生炎症反应，有大量嗜酸性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞浸润，形成虫卵肉芽肿，重者形成嗜酸性脓肿。本病病理变化取决于组织中虫卵数和虫卵周围炎症反应的程度与范围。随着虫卵中毛蚴死亡与宿主抑制性T细胞及抗独特型抗体的调控作用，虫卵肉芽肿缩小，最后形成瘢痕。本病的病理改变与日本血吸虫病相似但较轻。肠道病变以直肠与乙状结肠为主，肠黏膜因虫卵肉芽肿坏死脱落后形成浅表溃疡，产生脓血便。肠黏膜增生可形成息肉。虫卵不断经门静脉进入肝脏可引起肝内门脉周围纤维化、门脉阻塞与门脉高压，导致门腔侧支循环形成，尤以食管下端和胃底静脉曲张为多见，脾脏因被动充血而肿大，晚期可出现腹水。本病中枢神经系统损害很少见，虫卵肉芽肿压迫脊髓较多，日本血吸虫病则与之相反。

【临床表现】

尾蚴皮炎少见。在流行区以轻症和无症状者占多数。

（一）急性血吸虫病　多见于初次感染者。于感染后3～7周出现畏寒、发热、出汗、腹痛、腹泻、咳嗽、肝大压痛、脾大（约10%）、血中嗜酸性粒细胞增多等。病程较急性日本血吸虫病短、病情亦较轻。临床症状轻重与粪便中虫卵排出数量呈正相关。

（二）慢性与晚期血吸虫病　大多有腹痛、腹泻、肝脾大。晚期肝门静脉周围纤维化引起门脉高压时，可出现巨脾、食管下端静脉曲张破裂出血等，早期肝功能试验大多正常；晚期可有肝功能失代偿、出现腹水与水肿，血清白蛋白下降、球蛋白升高、白/球蛋白比例倒置。黄疸、肝掌、蜘蛛痣等均较门脉性肝硬化少见。脑型血吸虫病少见，但脊髓病变则较日本血吸虫病多见，出现横截性脊髓炎。脊髓型患者如能及时诊断与治疗，可逐渐恢复，但长期受压迫引起缺血性脊髓损害，则不易逆转。

【诊断】

流行病学史来自疫区、有疫水接触史有参考价值。确诊有赖于从粪便或直肠黏膜活检找到虫卵，粪便孵化可检出毛蚴。免疫学诊断可作COPT或ELISA检测血中抗体，有较好灵敏度与特异性。

【治疗】

采用吡喹酮一日疗法，总剂量为60mg/kg，分3次口服，治愈率达80%以上。该药副作用轻而短暂，可有轻度腹痛、头昏、头痛、恶心等，多能耐受。本病预后较好，严重感染的死亡率仅0.05%。

【预防】

参见“日本血吸虫病”。

三、埃及血吸虫病

埃及血吸虫病（schistosomiasis haematobium）是由埃及血吸虫寄生在膀胱静脉和盆腔静脉丛所引起。临床上有终末血尿、膀胱刺激与尿路梗阻等症状。

【病原】

埃及血吸虫是由Bilharz（1851年）在埃及首先发现。根据埃及古尸木乃伊中发现，本病在非洲已存在数千年之久。雄虫（10～15）mm×（0.75～1.0）mm，雌虫（20～26）mm×0.25mm大小，表皮有细小结节。虫卵（83～187）μm×（40～73）μm大小，呈纺锤形，一端有小棘。虫卵从尿

(偶尔粪)排出时,内含活毛蚴。侵入中间宿主水泡螺(bulinus),有截口水泡螺、非洲水泡螺、球水泡螺等,发育为尾蚴。当尾蚴侵入人体皮肤,脱去尾部形成童虫。童虫侵入小静脉,经右心、肺血管,最后到达肝脏。在肝内门静脉中发育成长,约经20日发育为性成熟成虫。雌雄合抱逆血流移行至肠系膜下静脉、痔上静脉,有时停留在直肠静脉内,多数成虫通过痔静脉与会阴部静脉至膀胱静脉与盆腔静脉丛产卵,少数也可在直肠与肠系膜下静脉内产卵。从尾蚴侵入至成虫产卵为时10～12周。

【流行病学】

埃及血吸虫病最初流行于尼罗河上游,现已扩散至大部分非洲国家。流行范围从东非苏丹、埃塞俄比亚、坦桑尼亚至毛里求斯;中非大部分国家;西非从尼日利亚向南,直至安哥拉;北非从埃及至摩洛哥。其中突尼斯、阿尔及利亚、摩洛哥、毛里塔尼亚、几内亚比绍、尼日尔、索马里和毛里求斯等国只有埃及血吸虫病,其他国家则埃及血吸虫病和曼氏血吸虫病同时流行。此外,葡萄牙南部与亚洲西部的塞浦路斯;中东的黎巴嫩、叙利亚、伊拉克和伊朗以及印度孟买也有本病流行区。

(一)传染源　人是主要传染源,无保虫宿主。

(二)传播途径　人尿、粪中虫卵污染水源,感染方式与日本和曼氏血吸虫病基本相同。

(三)易感人群　16～20岁组感染率最高,男女无差别。

【发病机制与病理】

虫卵主要沉积在膀胱与远端输尿管黏膜下层与肌层,尤以膀胱三角区为多。虫卵沉积在膀胱壁产生肉芽肿,部分虫卵破入膀胱腔,从尿中排出,产生血尿。膀胱三角区肌肉如因虫卵肉芽肿损害引起纤维化,则产生该处失弛缓(achalasia)和排尿功能障碍。膀胱颈阻塞和膀胱壁病变可引起膀胱变形,产生憩室,亦可形成息肉,最后导致纤维化、钙化。膀胱颈部或输尿管阻塞可引起肾盂积水,继发细菌感染。男性患者尚可发生前列腺炎。女性患者宫颈、阴道偶尔也可被累及。虫卵偶可通过肠系膜下静脉进入阑尾、盲肠、结肠、直肠而引起病变,虫卵可从粪便中排出。少量虫卵可从门静脉进入肝脏,引起门脉周围纤维化。此外虫卵亦可通过膀胱静脉经下腔静脉进入肺部,大量虫卵反复栓塞肺小动脉,引起坏死性闭塞性动脉内膜炎,导致肺循环阻塞和肺动脉高压。据报道,约有30%患者有肺动脉病变。

【临床表现】

从尾蚴侵入至尿中出现虫卵的潜伏期为10～12周。

(一)急性期　症状少见。仅少数有发热、乏力等全身症状。荨麻疹常见。可有肝脾大。血中嗜酸性粒细胞增多。临床症状与日本血吸虫病相似而较轻。

(二)慢性期　早期症状为无痛性终末血尿,持续数月至数年,以后逐渐出现尿频、尿急等症状,继而可出现排尿困难。如并发尿路梗死、肾盂积水,继发细菌感染,最后可引起肾衰竭。膀胱镜检可见膀胱壁上由大量虫卵肉芽肿产生的沙斑(sandy patches)、黏膜增生性炎症以及由尿酸、草酸与磷酸盐等组成的结石。本病可能诱发癌变,患者年龄在40岁左右,大多为未分化的鳞状细胞癌,转移较少见且出现较迟。肝肠症状出现较迟,且较日本血吸虫病者为轻。肺部症状亦较少见。心电图可示P波高耸、右心室肥大,晚期可并发右心衰竭。患者诉乏力、心悸、心前区隐痛。约1/3患者劳累后易晕厥。0.8%～1%患者发生肺心病。生殖系统症状男性患者可有前列腺炎、质较硬。精液中可发现虫卵;此外尚可有精索炎、附睾病变、阴茎包皮象皮肿等。女性患者可出现阴唇乳头状物,易误诊为癌肿;此外,卵巢、输卵管等均可受累。

【诊断】

确诊有赖于从尿中发现虫卵。取最后数滴尿液离心沉淀后做涂片镜检。尿沉渣孵化,于10分钟至1～2小时,即可见毛蚴。膀胱镜直接取组织活检压片可见虫卵。血清免疫学检查对急性期有早期诊断价值。埃及血吸虫病临床症状复杂,主要需与泌尿系统疾病,如肾结石、肾炎、肾结核、膀胱癌等相鉴别。

【治疗】

病原治疗　主要采用吡喹酮,总剂量为60mg/kg,1日疗法,分3次口服。敌百虫具抑制胆碱酯酶作用,可使埃及血吸虫麻痹,该药价廉,在非洲仍在应用,剂量为5～15mg/kg,口服,2周1次,连服2剂,不适合于普治。尼立达唑(niridazole),对埃及血吸虫病疗效好,成人日服25mg/kg,分3次服,5～7日为一个疗程,治愈率可达90%以上。但副作用较多,主要有头痛、头昏、腹痛、厌食、恶心、呕吐、腹泻等,少数患者可出现局部或全身抽搐及精神失常,葡萄糖-6磷酸脱氢酶(G-6PD)缺乏者可出现溶血。

【预防】

本病无保虫宿主,人是唯一的传染源,因此,本病的防治对策需对流行区居民加强宣传教育,并做好粪管、尿管、水管管理和个人防护。

参考文献

1. 施光峰,徐肇玥,翁心华等. 吡喹酮治疗对血吸虫感染小鼠免疫病理变化的影响. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志,1997,15(4):201-204.

2. 郝阳,郑浩,朱蓉等. 2008年全国血吸虫病疫情通报. 中国血吸虫病防治杂志,2009,21(6):450-456.

3. 肖树华. 近年来发展抗血吸虫新药的进展. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2010,28(3):218-225.

4. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York:Churchill Livingstone Inc,2010.

5. McManus DP, Loukas A. Current status of vaccines for schistosomiasis. Clin Microbiol Rev,2008,21(1):225-242.

6. King CH. Toward the elimination of schistosomiasis. N Engl J Med,2009,360(2):106-109.

第十节 华支睾吸虫病

潘孝彰 沈银忠 吴鸣鹤

华支睾吸虫病(clonorchiasis)是华支睾吸虫(*Clonorchis sinensis*)寄生在人体胆道系统内引起的一种疾病,轻者可无临床症状,严重者可引起肝硬化,并与胆管癌的发生有关,儿童严重感染可引起营养不良与发育障碍。

【病原】

华支睾吸虫的成虫腹背扁平,灰白或淡黄色,体形狭长,形如葵花籽状。成虫雌雄同体,睾丸呈珊瑚状分支,故又名分支睾吸虫。成熟成虫子宫盘曲,内充满虫卵。华支睾吸虫虫卵细小,呈芝麻状,卵内含一个毛蚴。

虫卵随粪便排出,落入水中后即被第1中间宿主豆螺、纹沼螺或涵螺等淡水螺吞食,在螺体内孵出毛蚴。毛蚴在螺体内经胞蚴、雷蚴两个阶段,最后繁殖为尾蚴。尾蚴自螺体逸出,在水中游动,在遇到第2中间宿主淡水鲤科鱼或虾类后,即钻入鱼或虾肌肉内,经20余日发育为成熟囊蚴。幼虫常盘曲其内。

人是华支睾吸虫的终宿主,猫、狗、猪、鼠等多种肉食或杂食哺乳动物均可为贮存宿主。当人或其他动物生食或半生食含有囊蚴的淡水鱼、虾后,幼虫在十二指肠受消化液作用破囊而出成为童虫。童虫在胆总管、肝胆管至肝内小胆管内寄生。少数患者中,童虫可穿过肠壁,经腹腔进入肝胆管。童虫约经1个月后发育为成虫并开始排卵。成虫在人胆管中可存活20～30年。

【流行病学】

(一)地理分布 华支睾吸虫病主要分布于东亚诸国,在我国的分布是极其广泛的,广东、广西和海南等省和自治区为本病重流行区,其次为黑龙江、辽宁、吉林、台湾、香港。据估算我国华支睾吸虫感染者达1249万。根据2005年卫生部公布的我国人体寄生虫流行情况调查结果,我国31个省、市、自治区的华支睾吸虫感染率比15年前上升了75%。可按地理状况将流行区分为两种类型:平原水网型及山地丘陵型。

(二)传染源 华支睾吸虫病为人畜共患的寄生虫病,除人感染外,国内已报道有33种保虫宿主,猫、狗、猪、鼠等是重要的传染源;其次是狼、獾、鼬、豹、狐狸、豺、兔、牛等。我国南方一些省的农村常把厕所建在鱼塘上方,人粪直接落入水中作为鱼饵,使水体中的螺的感染率明显增高。

(三)传播途径 主要通过食入含有华支睾吸虫囊蚴的生鱼或半生鱼、虾而感染。华支睾吸虫病传播需要两个中间宿主,第一中间宿主为淡水前鳃螺类,主要有赤豆螺、纹沼螺、长角涵螺等,广泛分布于我国南北方。第二中间宿主的淡水鱼类我国有102种,其中85种属鲤科鱼类。麦穗鱼感染率达84.4%,鳑鲏鱼为25%,白鲩与白鲢分别为8%和5%。黑龙江白鲢可达36.3%。我国南北两端感染率高,系因广东、广西、湖南等地的一些地区以及吉林省朝鲜族居民喜食生鱼佐酒、广东居民喜食"鱼生粥";江浙一带居民喜食生虾或"醉虾",都不能彻底杀死鱼、虾肉中囊蚴。我国南方农村儿童常将捕获的麦穗鱼用泥包裹后置火中烧烤后吞食,这种吃法亦不能杀死鱼肉中囊蚴。另外,生鱼肉的囊蚴污染厨具、饮水等也可造成感染。

囊蚴对醋、酱油有较强的抵抗力,可分别存活2小时和5小时。囊蚴处在较厚鱼肉深部,爆炒或油炸不能杀死囊蚴,过桥米线及火锅汤内由于时间太短囊蚴亦不能杀死,食后可造成感染。

(四)人群易感性 人对该虫普遍易感,感染率高低与饮食习惯有关,在食生鱼习惯的广东等地区感染率随年龄的增加而增高。人感染华支睾吸虫后可产生抗体,但不能预防再感染。

【发病机制与病理】

当胆管中寄生的虫数少时一般并无临床症状,当胆管被大量虫体和虫卵长期阻塞后,由于虫体和虫卵的机械刺激和代谢排泄物毒性作用,胆管上皮细胞脱落,管壁增厚,管腔逐渐狭窄,加上虫体及虫卵造成的阻塞,引起胆汁淤积。胆管可明显扩张。扩张的胆管压迫肝组织加上虫体、虫卵毒素的刺激,肝实质细胞可以发生营养不良、脂肪变性、萎缩、坏死甚至可发生门脉性肝硬化。偶可由于长期胆汁淤滞,演变成胆汁性肝硬化者。肝脏病变以左叶为重,此乃因左肝胆管和胆总管间几乎无角度,童虫较易进入有关。胆管阻塞常继发细菌感染,导致胆管炎、胆囊炎、胆管源性肝脓肿等。死虫碎片、虫卵、脱落的胆管上皮细胞还可成为胆石的核心。华支睾吸虫长期机械作用和毒性产物刺激,可造成胆管上皮腺瘤样增生,并在此基础上癌变,形成胆管上皮癌。2009年国际癌症研究机构将华支睾吸虫归为明确的一类胆管癌危险因素,胆管癌作为华支睾吸虫感染后最严重的结局。成虫偶可寄生在胰腺管内,引起胰管炎和胰腺炎。

【临床表现】

(一)按感染程度可分为:

1. 轻度感染 无症状与体征,仅于其粪便中发现

虫卵。

2. 中度感染　多次重复感染后，患者常有中上腹或右上腹隐痛、腹泻、食欲减退等消化不良症状。肝脏肿大，尤以左叶明显，质地中等，可有轻压痛。肝功能试验大多正常，少数患者血清 ALT 轻度升高，血象中嗜酸性粒细胞数正常或轻度增多。

3. 重度感染　大量虫体阻塞胆总管可引起胆绞痛，也可引起黄疸。重度感染儿童常有显著营养不良，如全身水肿与腹水。病儿肝脏显著肿大，质坚硬，尤以左叶为显著；而且严重影响生长发育，引起侏儒症；成人严重感染者可有门脉性肝硬化，出现门脉高压症。

（二）按病期来分　可以分为急性期与慢性期：

1. 急性期　患者均有近期明确生食或半生食鱼、虾史，潜伏期约 1 个月，偶见集体发病，多系初次大量感染者，免疫力低下者重度感染常出现急性症状，如寒战、高热、腹泻、食欲缺乏、乏力、腹胀等。体征有肝脏肿大、轻度黄疸、部分患者脾肿。血清 ALT 显著增高，嗜酸性粒细胞也显著增多，数周后进入慢性期。

2. 慢性期　表现为乏力、消化不良、头晕、眩晕、消瘦、水肿、贫血等，儿童患者有生长发育障碍。左叶肝大，质多偏硬，有压痛。重复感染可导致门脉性肝硬化。

（三）一般将本病分为以下临床类型：

1. 无症状型　占 16.9%～40.13%，无自觉症状，仅在粪便检查或十二指肠引流中发现虫卵。

2. 肝炎型　最为常见，占 33.68%～40.16%，有乏力、上腹不适、腹胀、食欲减退、肝区不适或隐痛。体检可发现有肝脏轻、中度肿大，常无压痛，部分患者血清转氨酶轻度升高。如不注意询问流行病学史，易将本病误诊为病毒性肝炎。

3. 胆管炎型　患者有畏寒、寒战、发热，同时伴有右上腹阵发性绞痛，有时有黄疸，周围血白细胞总数增高。此型患者常并发胆管炎或胆囊结石，手术时可从胆管内取出大量成虫。

4. 胃肠炎型　占 6.83%～11.3%，表现为慢性腹泻、稀便，伴上腹与脐周隐痛、腹胀、食欲缺乏、厌油、乏力等症状。患者逐渐消瘦，可有贫血，肝脏显著肿大。粪便检查可发现大量虫卵。

5. 肝硬化型　占 13.76%～31.7%，表现有食欲缺乏、腹胀、乏力显著，肝脾大、腹水、脾功能亢进、低蛋白血症，血清透明质酸、Ⅳ型胶原明显升高。多见于重度感染区的儿童患者，可因恶病质或继发感染而死亡。

6. 侏儒型　占 0.58%～1.48%，幼年期反复严重重度感染，引起侏儒症。此型在重流行区并不少见。

7. 营养不良型　表现为水肿，贫血。血浆蛋白降低，见于重度感染的儿童，占 0.58%～1.4%。

8. 类神经衰弱型　占 2.06%～2.3%，表现为头晕、头痛、心悸、失眠、多梦、急躁、记忆力差等。

9. 混合型　在患病期间同时伴有上述各类型。

【并发症】

胆结石、急性胆囊炎及化脓性胆管炎最为常见，流行区有虫地域的发病率明显高于无虫地域，其次为肝脓肿、胆道狭窄，偶尔并发门脉性肝硬化，食管静脉曲张，破裂和成虫阻塞造成长期梗阻性黄疸，进而可导致胆汁性肝硬化。部分患者可以出现胆管癌。成虫阻塞胰管时可引起胰管炎及胰腺炎。

【辅助检查】

（一）血象　急性期白细胞数增高，可达 50×10^9/L，嗜酸性粒细胞一般在 10%～40% 之间，偶可高达 60% 以上。

（二）虫卵检查

1. 粪便检查　主要方法有：直接涂片法、沉淀集卵法及氢氧化钠消化法。

2. 胆汁或十二指肠液检查　以十二指肠引流术取出十二指肠液，虫卵检出率大为提高。因虫卵从胆管直接排入十二指肠内，胆汁中虫卵最多，且无杂物相混合，容易检出。用引流出的全部胆汁沉淀浓集检查虫卵，则阳性率更高。此外，在胆道手术中发现成虫，胆道引流管中发现成虫或虫卵，或在肝穿刺术时发现成虫或虫卵等，均可确诊。

（三）免疫诊断　目前在临床辅助诊断和流行病学调查中免疫学方法已被广泛应用。常用的方法有皮内试验、间接血凝试验、间接荧光抗体试验、酶联免疫吸附试验（ELISA）。其中 ELISA 是目前较为理想的免疫检测方法，该方法既能检测血清中抗体，又能检测血中循环抗原，常用于流行病学调查，具有简便、快速、敏感性高、特异性强等优点，但检测结果不同程度地存在着假阳性，对其他寄生虫病还有一定比例的交叉反应。

（四）B 超　可见弥漫性肝内胆管扩张、管壁增厚，中小胆管呈不同程度的扩张，扩张的胆管内有斑点、斑块状或条索形中等强回声。

（五）肝脏 CT 扫描　清楚地显示被该虫寄生的肝内胆管有不同程度的扩张，胆管壁增厚及胆管周围增强，或呈肝硬化、肝癌图像。

【诊断】

（一）流行病学资料　居住或旅行于流行区，有进食生鱼或虾以及未烧熟的鱼（包括鲜鱼、干鱼、腌鱼）史。

（二）临床症状　急性感染者有寒战、高热伴消化道症状，肝左叶肿大伴压痛；慢性感染者以消化道症状与左叶肝肿大为主，或伴有其他肝胆胰系统症状。黄疸、腹水、水肿仅见于重症晚期患者。

（三）实验室检查　确诊有赖于粪便或十二指肠引流液中或活组织检查找到虫卵。胆道手术中找到成虫也可确

诊。影像学及血清学检查有助于诊断。

【鉴别诊断】

（一）病毒性肝炎、肝硬化　多有肝炎的一般症状，肝脏呈弥漫性肿大伴压痛（可有脾肿大），并不以左叶肿大为主。肝功能损害、病原血清学标志的检测及肝穿刺组织病理检查皆有助于诊断。

（二）原发性肝癌　病情多迅速恶化、肝痛较显著，肝脏进行性肿大，表面可触及明显结节及肿块，血甲胎蛋白含量每显著增高，肝脏核素扫描、CT 或 MRI 检查有诊断价值。

（三）肝片吸虫病　临床表现与华支睾吸虫病相似，但病情及梗阻性黄疸较严重，常合并胆道出血。粪检发现虫卵可确诊。

【预后】

无症状型或轻症患者经治疗后预后良好。如能避免重复感染，重症患者甚至已发展到肝硬化阶段者，经特效药物治疗后一般情况和肝脏病变均可获得明显好转。华支睾吸虫病合并病毒性肝炎时，后者的症状往往较重，病程迁延，肝功能也不易恢复正常。

【治疗】

（一）病原治疗

1. 吡喹酮　服用吡喹酮的患者通过经胆总管 T 管引流观察：最早排虫时间在服药后 6～8 小时（服本药第 2 个剂量后），排虫高峰时间出现在首次服药后 23 小时。虫体从胆管排至肠腔被消化，破损虫体释出其体内的大量虫卵，致粪中虫卵数骤增，以后迅速下降，治后 7～10 日虫卵消失。重度感染的患者可见有数百条成虫从粪便中排出。大量虫体被驱出后，胆汁引流通畅，肿大的肝脏也明显缩小。但有个别患者因大量虫体引起胆总管暂时性堵塞与肝胰壶腹括约肌（Oddi 括约肌）痉挛而诱发胆绞痛，可用解痉、利胆药，以利死虫排出胆道。吡喹酮治疗本病最合适剂量与疗程须视不同感染度（虫卵计数）而异，一般采用短程大剂量分次服用。儿童按每次 25mg/kg，每日 3 次，连服 2 日，总剂量为 150mg/kg；成人按每次 20mg/kg，每日 3 次，连服 2 日，总剂量为 120mg/kg。副作用可参见本章第九节“血吸虫病”有关部分。

2. 阿苯达唑　用药后但虫体变化出现的时间远较吡喹酮为晚、杀虫作用缓慢，强度不及吡喹酮。剂量为每次 10mg/kg，每日 2 次，连续 7 日疗法，总剂量 140mg/kg 为宜，虫卵阴转率均可达 90%以上。

（二）手术治疗　凡华支睾吸虫病合并急性或慢性胆囊炎、胆总管炎、胆石症者，均应行手术治疗，切除胆囊。因为胆囊已成为炎性病灶，并无功能，且易引起结石，故应切除。如有相应指征者应尽早作胆总管探查及 T 管引流术。慢性胰腺炎反复急性发作者可行胆总管探查、T 形管引流及肝胰壶腹括约肌切开成形术，并可取出胰管内成虫。如伴有黄疸可行胆汁转流手术。

（三）一般治疗和对症治疗　重度感染有较重营养不良或肝硬化者，应予以支持疗法，如增强营养、保护肝脏、纠正贫血等。

【预防】

华支睾吸虫病预防重点在于：①开展宣传教育：华支睾吸虫病主要是通过食物传播，做好卫生宣传教育，不吃生或半生鱼、虾；吃火锅或过桥米线时生鱼片须煮熟、煮透尤为重要；②普查与普治：在流行区实行计划驱虫，以及采取以大量人口为对象的驱虫治疗，可使本病感染率明显下降。其他预防措施如粪管、保虫宿主的管制与灭螺等，有待今后实行与取得成效。

参考文献

1. 连鲁湘，杜路华，吴婉芬等. 伴有黄疸的华支睾吸虫病临床特点和治疗分析. 中华急诊医学杂志，2007，16(3)：309.

2. 蒋国喜，蒋国成，刘焕凤. 华支睾吸虫病的防控. 畜牧与饲料科学，2010，31(11-12)：187-188.

3. 钱门宝，周晓农，方悦怡等. 加强中国华支睾吸虫病研究. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志，2011，29(3)：211-214.

4. 谢文锋，严海燕，曾华等. 我院就诊人群华支睾吸虫感染的临床分析. 热带医学杂志，2011，11(9)：1043-1045.

5. Hong ST，Fang Y. Clonorchis sinensis and clonorchiasis，an update. Parasitol Int，2012，61(1)：17-24.

第十一节　肺 吸 虫 病

潘孝彰　沈银忠

肺吸虫病又称肺并殖吸虫病（paragonimiasis），属人兽共患蠕虫病，为卫氏并殖吸虫（*Paragonimus westermani*）、斯氏并殖吸虫（*P. skrjabini*）等并殖吸虫寄生人体所致的一种自然疫源性疾病。人因生食或半生食含囊蚴的溪蟹或蝲蛄而感染。卫氏并殖吸虫所致疾病以肺内型为主，表现为咳嗽、胸痛、咳铁锈色痰等，肺外型可波及脑、脊髓、腹腔、皮下等组织并引起不同的症状。斯氏并殖吸虫所致疾病以肺外型为主，表现为童虫幼虫在体内移行而引起皮下游走性包块及幼虫移行症，包块内无成虫，痰中也无虫卵。

【病原】

并殖吸虫因其成虫雌雄生殖器官并列而命名。迄今全世界报告的虫种达 50 种（其中有同物异名），其中公认的对人体有致病力的虫种有：卫氏并殖吸虫、斯氏狸殖吸虫、宫崎并殖吸虫、异盘并殖吸虫、菲律宾并殖吸虫、克氏并殖吸虫、非洲并殖吸虫、双侧宫并殖吸虫、墨西哥并殖吸虫。卫氏并殖吸虫和斯氏并殖吸虫为我国主要致病虫种。

生活史：虫卵随终宿主的痰或粪便排出体外。卵入水后，在适宜条件下经3～6周后发育成熟，并孵出毛蚴。毛蚴侵入第一中间宿主淡水螺，在螺体内经胞蚴、母雷蚴、子雷蚴的发育和增殖阶段（2～3个月），最终形成微尾蚴，从螺体逸出后侵入第二中间宿主溪蟹和蝲蛄体内，形成囊蚴。人生食或半生食含囊蚴的溪蟹或蝲蛄而感染。

【流行病学】

（一）传染源　人体如感染斯氏并殖吸虫，因虫体一般不能在人体内发育成熟产卵，故虽可致病但不能成为传染源，而猫科、犬科、灵猫科、鼬鼠科等动物是重要的传染源。卫氏并殖吸虫在人体内可发育为成虫并产卵，可成为传染源。

（二）传播途径　本病的传播需通过中间宿主。第一中间宿主有20多种螺类，第二中间宿主为蟹和蝲蛄，溪蟹或蝲蛄死后因肢体碎裂，囊蚴可污染水源。流行区居民因饮用含囊蚴的生水而感染。在流行区，居民生吃、腌吃、醉吃及食入半生的蟹或蝲蛄而得病。囊蚴在含14%乙醇的黄酒中需120小时才被杀死，在酱油（含盐16.3%），10%～20%盐水或醋中，部分能存活24小时以上，而腌蟹及醉蟹一般不超过24小时，所以仍具有感染能力。如加热不足，蟹体内囊蚴未能全部杀死，则热吃也会感染。

（三）易感人群　人群普遍易感。

（四）流行情况　本病流行甚广，主要分布于亚洲。美洲、非洲、大洋洲亦有人体或动物感染的报道。在我国存在并殖吸虫病的省、市区达24个。浙江和东北各省老疫区以卫氏并殖吸虫病为主；而四川、贵州、湖南、湖北、江西、河南和山西等省则以斯氏并殖吸虫病为主。

【发病机制】

卫氏并殖吸虫可在人体内完整地发育为成虫，现以其为例，该虫的囊蚴在人消化道中，幼虫脱囊并钻过肠壁进入腹腔，在各脏器间游走，约2周后沿肝脏向上，穿过膈肌而达胸腔，侵入肺脏，形成囊肿，虫体在囊肿内发育为成虫。从吞入囊蚴至成虫产卵约需2个月。以肺部病变为例，病理可分为三个阶段：

（一）组织破坏期　虫体移行穿破组织而引起线状出血或隧道样损伤，并可破坏组织，形成窟穴状病灶，周围组织反应不明显。

（二）囊肿期　窟穴状病变周围出现以中性粒细胞浸润为主的炎症反应，组织坏死液化形成囊肿，外围为肉芽组织和纤维性囊壁。囊腔内含有特殊的棕褐色或青灰色、芝麻酱状黏稠液体。镜检可见坏死组织、夏科-雷登结晶、虫体和虫卵。囊壁肥厚。肉眼可见周界清楚的结节状或球状囊肿。虫体有游走习性，可离开原囊肿，在其附近又形成新囊肿，相互间有"隧道"相通，形成多房性囊肿，如与支气管相通，则囊肿内容物可从痰中咳出。

（三）纤维瘢痕期　虫体死亡或游走他处，或囊肿通过支气管与外界相通，囊肿内容物逐渐排除，最后囊肿被肉芽组织和纤维组织所填充而纤维化，形成瘢痕。虫卵在致病作用中并不重要，幼虫及成虫移行引起的组织破坏则更为重要。卫氏并殖吸虫虫卵见于虫囊、脓肿及囊间"隧道"内。卫氏型成虫穿行时所经过的组织内可见有虫卵，虫卵也可随血流播散至心、脑、肾、肝、脾等处，由于虫卵在人体内不能发育为毛蚴，又无可溶性抗原分泌，所以组织反应轻微。但幼虫在移行过程中，腺体分泌物及虫体机械运动乃导致组织炎症、粘连、腹腔血性积液、嗜酸性粒细胞浸润、肝内产生窦道及胸腔积液等。

斯氏并殖吸虫成虫主要寄生在果子狸、犬、猫等哺乳动物，大多数以童虫阶段寄生于人体，偶见成虫寄生于肺。

【病理变化】

（一）肺脏　卫氏并殖吸虫主要引起肺部病变。病变多在两肺下叶，胸膜常受累。囊肿自米粒至2cm大小不等，其中可见虫卵、童虫或成虫。虫体侵犯支气管可引起支气管扩张、支气管胸膜瘘、自发性气胸等。

（二）肝脏　斯氏并殖吸虫童虫常侵入肝脏，引起明显损害，较卫氏多见。肝表面及各叶可见童虫移行窜扰所致的窟穴。镜下突出的病变为急性嗜酸性脓肿，中心为坏死腔，有时可见虫体。

（三）脑及脊髓　脑部病变多在颞叶或枕叶，亦可侵及白质、内囊、基底节和侧脑室，病变以右侧多见，有时虫体通过侧脑室或胼胝体移至对侧。占位病灶可导致脑室通路阻塞，形成脑室萎陷或扩大，视神经受压等。囊肿内可见虫卵或虫体（斯氏并殖吸虫所致者则无虫卵）。小脑甚少累及。脑膜变化一般不严重。脊髓病变是由腹腔内的童虫或成虫向后腹壁穿行，侵入腰大肌和深层的背肌，再穿过胸椎间孔（多见于第10胸椎平面以下）引起。在脊髓硬膜外腔或蛛网膜下腔形成囊肿，使脊髓受压。中枢神经系统的病变可为囊肿型，亦可为萎缩型。前者常呈多房，后者可为局限性或弥漫性。

（四）皮下结节或包块　一般为长形。病理检查示典型嗜酸性肉芽肿，其中心为灰黄色豆渣样坏死组织，含夏科-雷登结晶。卫氏并殖吸虫所致的结节内可找到成虫、童虫或虫卵。在斯氏所致的皮下包块中，能查见未成熟的虫体。

（五）其他　卫氏并殖吸虫幼虫在腹腔内移行时可引起广泛炎症反应和粘连，同时有囊肿形成，分散或聚集成团，使腹膜面粗糙不平，组织、脏器间可有不同程度的粘连。虫体进入胸腔后，初期引起渗出性胸膜炎，后乃出现胸膜增厚，其内及表面可见分散或聚集成团的囊肿。斯氏并殖吸虫的童虫在人体内移行，绝大多数的表现以游走性皮下包块、渗出性胸膜炎为主，肝脏损害也多见，童虫侵入颅内则先造成渗出性炎症，后出现出血、水肿、形成多房性脓肿、囊

肿等。

【临床表现】

发病以缓起者为多，且早期症状不明显，故潜伏期不易确定。症状多数在感染后3～6个月(1个月至数年)内出现。脑型症状较肺型晚出现。严重感染者可在一次大量生食溪蟹或蝲蛄后数日内即出现急性症状。

(一) 全身性症状及体征　急性患者较突出。斯氏并殖吸虫病患者全身症状常见，表现为畏寒、发热、头昏、食欲缺乏、乏力、腹痛、腹泻等，2～3周后出现胸痛、胸闷、咳嗽等症状，可出现荨麻疹。

(二) 呼吸系统症状　卫氏并殖吸虫最常寄生于肺部，咳嗽为最早出现的症状，晨间较剧，初为干咳，以后有咳痰，一般每日50～100ml，多为白色黏稠状且带腥味。如有继发感染，则痰量增多且呈脓性。病程中常有咯血，少者仅见痰中带血丝，多者一次咯血可达数百毫升。铁锈色痰或烂桃样痰最具特征性。斯氏并殖吸虫病患者仅部分痰中偶带血丝，未见典型的铁锈色痰或大量咯血。胸痛常见。胸腔积液多见，单侧或双侧，也可左右侧交替出现。胸腔积液量一般不多，也有多量者。呈草黄色或血性，偶为乳白色；可呈包裹性积液，遗留胸膜增厚。

(三) 消化系统症状　疾病早期较为多见。常见者有腹痛、腹泻、恶心、呕吐、便血等。腹痛多在中、下部，一般不严重，当并发肠梗阻时则疼痛转为剧烈。腹腔内囊肿偶可与肠壁粘连，并向肠内破溃，出现棕褐色黏稠脓血样或芝麻酱样粪便，其中可能找到虫卵。脐周或下腹(以右下腹为多)可有压痛，但一般无肌紧张，偶可扪及结节或块物。偶因大网膜、大小肠、肝、脾、膈肌等处产生广泛粘连引起肠梗阻，并可产生腹水，渗出液中以嗜酸性粒细胞为主，也有病例因伴腹块而误为结核病或淋巴瘤。

(四) 神经系统症状　以卫氏肺吸虫引起者多见，约占该虫种引起者的10%～20%。脑型肺吸虫病的常见症状为：

1. 颅内压增高症状　如头痛、呕吐、反应迟钝，单纯头痛可为唯一表现。另有视力减退、视神经乳头水肿等，多见于早期。

2. 脑组织破坏的症状　如瘫痪、感觉缺失、失语、偏盲等，常见于后期。

3. 刺激性症状　如癫痫、肢体感觉异常等，此因病变接近皮层所致。

4. 炎症性症状　如畏寒、发热、头痛、脑膜刺激征等，大多见于早期。

5. 蛛网膜下腔出血　斯氏型多见，卫氏型偶见。表现为剧烈头痛、呕吐、严重者可出现昏迷。脑膜刺激征阳性。脑脊液呈血性，嗜酸性粒细胞明显升高。

6. 脑钙化型　因病变钙化所致。脑内钙化病灶的X线表现有三种：①边缘不规则、密度不均匀的类圆形钙化阴影；②边缘锐利的椭圆形囊样钙化阴影；③局限性多发性沙砾样钙化点状阴影。

脊髓型肺吸虫病的症状乃因脊髓受压引起，运动障碍如下肢无力、行动困难等最早出现也较普遍；下肢麻木或马鞍区麻木感等感觉异常。腰痛、坐骨神经痛和排尿排便困难等则表现为进行性加重，最后出现截瘫。斯氏型引起脑脊髓型病变者较卫氏型少。

(五) 皮下结节或包块　卫氏肺吸虫病中1%～20%的患者有皮下结节，早在感染后2个月、迟至3年余出现。多见于下腹部至大腿之间，位于皮下深部肌肉内，肉眼不易察见，扪诊始能发现。直径多为1～2cm，大者较软，小者较硬。大多能活动，可相连成串，略有压痛与痒感。结节内可发现童虫、成虫或虫卵。皮下包块为斯氏并殖吸虫病的主要临床表现，其发生率可达50%～80%。多见于腹部，次为胸背部、腹股沟、大腿、阴囊、精索、腘窝、腋窝，甚至头颈、眼睑等，呈游走性。包块中无虫卵。

(六) 肝脏表现　卫氏及斯氏并殖吸虫均可引起肝脏损害，但以斯氏并殖吸虫多见，大多为疾病早期表现。近年来以肝脏为主要表现的肺吸虫病的报道不断增多。临床上表现为乏力、食欲缺乏、发热、腹痛、腹泻、少数可伴腹水，肝常肿大，质中等或偏硬，压痛不显著，伴肝功能损害及γ-球蛋白增高等。

(七) 心包症状　见于斯氏肺吸虫病，可占5%～19%，以儿童为主，卫氏新致者也有报道。也可呈缩窄性心包炎表现。

(八) 眼部症状　可为皮下结节损害的一部分，也可因脑部损害后虫体外窜所致，肺吸虫侵犯眼周围组织，引起一侧眼球凸出，视力障碍，眼球活动受限。多见于斯氏型，偶可见于卫氏型。

【辅助检查】

(一) 血象　白细胞总数可正常或增高，在急性期明显。嗜酸性粒细胞普遍增多，急性期尤高，斯氏并殖吸虫病变化尤为显著。血沉可中度至高度升高。

(二) 虫卵检查　卫氏肺吸虫病患者大多有肺部病变，痰液检查可见嗜酸性细胞、夏科-雷登结晶与虫卵，虫卵检出率高者可达85%；粪便中有15%～40%可找到虫卵，系由痰液咽下所致。脑脊髓型患者的脑脊液中偶可找到虫卵。其他体液如胸腔积液或腹水中偶亦可查见虫卵和夏科-雷登结晶。斯氏肺吸虫病患者痰液虫卵检查多为阴性。

(三) 活组织检查　皮下结节活检如发现嗜酸性肉芽肿、夏科-雷登结晶或坏死窦道即可诊断，发现斯氏肺吸虫的童虫，卫氏肺吸虫成虫或虫卵可确诊。

(四) 免疫学检查　目前常用以检测抗体的有：

1. 酶联免疫吸附试验(ELISA)　用成虫可溶性蛋白抗原检测血清抗体，阳性率约为91%，与姜片吸虫病、血吸虫病及囊虫病有轻度交叉反应，可用于现场调查。

2. 金标免疫渗透法　该法简易快速，适用于诊断和疗效考核。

3. 皮内试验　阳性率达93%，原理为注入的抗原与肥大细胞表面IgE结合，引起局部皮肤超敏反应，可用于筛选试验，但与其他吸虫病有交叉反应。

用以检测抗原的方法有：单克隆抗体ELISA，用于检测循环抗原，效果好，但单抗的获得较难。

虫种的鉴定主要依赖于形态学，分子生物学技术有助于诊断和虫种鉴定，但目前尚难以广泛应用于临床。

（五）X线检查

1. 肺部病变

(1) 浸润期：表现为直径1～2cm（甚至5cm）大小的云絮状、边缘模糊、密度不均匀、圆形或椭圆形浸润阴影，多在中下野，单侧（较多）或双侧。病灶位置变化较多。早期病例易发现；

(2) 囊肿期：表现为大小不一的结节阴影，或含有空泡的团块阴影，边缘锐利，圆形或椭圆形，单房或多房，断层摄片有助于发现囊状阴影和"隧道"影；

(3) 硬结期：表现为纹理增粗增多，呈条索状或致密斑点状阴影。

2. 膈肌、胸膜病变　膈肌可示局限性隆起、多见于右侧。除胸膜增厚与粘连外，尚可见胸腔积液（右侧多见）、气胸、肺萎陷、纵隔胸膜粘连等。斯氏肺吸虫病患者中，上述典型肺部X线变化极少见，部分患者可见小片浸润阴影，但胸腔积液多见。

3. 脑脊髓型病例　CT检查可见各种不同形态变化，如大片低密度、条片状、结节状、团块状影，也有以多发环形泡沫状钙化为特征者。另可作脑血管造影、脊髓造影等以显示病变和阻塞部位。

【诊断与鉴别诊断】

诊断依据为：

（一）流行病学资料　有生食或半生食溪蟹或蝲蛄，或饮用溪流生水史。

（二）临床特点　有长期咳嗽、咳铁锈色痰或癫痫、头痛、瘫痪等；或有持续的嗜酸性细胞增多而已排除其他寄生虫病；或有游走性皮下结节或包块等。

（三）实验室检查　痰、粪或各种体液内找到虫卵，或皮下结节等活检找到虫卵、童虫或成虫是确诊的依据。免疫学试验具相当特异性，且敏感性都很高，均有助于诊断（对病原学诊断比较困难的斯氏肺吸虫病尤为重要）。

本病极易误诊，提高对本病的认识是诊断的前提。本病应与以下疾病鉴别：

（一）肺结核和结核性胸膜炎　肺吸虫病的误诊率高达40%，其中半数误为结核病，但后者的铁锈色痰极少，且病灶多在肺尖和上肺野，痰菌阳性有助于鉴别。结核性胸膜炎往往同时有肺结核病灶，胸腔积液中以淋巴细胞占多数，而肺吸虫性胸膜炎的胸腔积液中含嗜酸性细胞较多。胸腔积液或痰液中发现肺吸虫虫卵可确诊为卫氏肺吸虫病。流行病学资料对诊断肺吸虫病有重要参考价值。

（二）支气管炎和肺炎　被误诊为这些疾病者可达27%，支气管炎和肺炎患者血中嗜酸性粒细胞的比率不高，且无流行病学史。

（三）脓胸　往往先有肺部化脓性炎症，继而发展为脓胸，血中白细胞以中性粒细胞为主。

（四）脑型血吸虫病和囊虫病　均可引起癫痫、颅内压增高、瘫痪等，但各有不同流行病学史。血吸虫病多有不同程度的肝脾大，粪检或直肠黏膜活检和免疫学检查可确定诊断。脑囊虫病若伴皮下结节，活检可明确诊断。脑脊液抗体检测有助于鉴别。

（五）脑肿瘤　脑型肺吸虫病的感染史、肺部病变、嗜酸性细胞增多、病原和免疫学检查等有助于鉴别。

（六）病毒性肝炎、肝硬化　病原血清学标志的检测均有助于诊断鉴别。

【预后】

本病的预后视致病虫种、寄生部位、感染轻重及治疗早晚的不同而异。一般预后较好，但脑脊髓型预后较差，可致残。斯氏并殖吸虫较少侵犯脑部，童虫寿命较短，较易恢复，后遗症少，故预后较佳。早期治疗效果好。

【治疗】

（一）病原治疗

1. 吡喹酮　对国内的两个虫种均有良好作用，治疗后，卫氏并殖吸虫病的血痰消失，痰中虫卵阴转，肺部病变吸收好转；斯氏并殖吸虫病治疗后皮下包块可消退，胸腔积液消失。剂量为25mg/kg，每日3次，连用3日，副作用轻微，总剂量为225mg/kg。脑型患者间隔1周可重复1个疗程。

2. 阿苯达唑　也可用于肺吸虫病，剂量为400mg/d，分2次服，连服7日。

（二）对症和手术治疗　脑型和脊髓型若有压迫症状且病变不属萎缩型者可行手术治疗。肺部病灶多为散在性，不宜手术治疗。皮肤结节（或包块）于药物治疗后，可逐渐消失，通常无须手术。

【预防】

在流行区加强卫生宣传教育，不饮生溪水，不吃生的或半生的溪蟹和蝲蛄，改变吃醉蟹、腌蟹的习惯。积极治疗患者，对家犬等也应治疗。加强粪便管理，避免虫卵随雨水冲入溪流。开展鲶鱼及鸭的饲养，以消灭第一、二中间宿主。

参考文献

1. 沈一平. 实用肺吸虫病学. 北京：人民卫生出版社，2000.

2. 陈韶红，周晓农. 我国并殖吸虫病免疫学诊断研究进展. 国际医学寄生虫杂志，2007，34(1)：21.

3. 邵向云，刘明达，应子勇. 卫氏并殖吸虫病所致肝病的临床特征与鉴别诊断. 中华传染病杂志，1996，14(4)：242-243.

4. 宋玉燕，周立春，孙强中. 肺吸虫病误诊为结核病原因分析. 医药论坛杂志，2011，32(15)：22-23，26.

5. Doanh PN, Dung do T, Thach DT, et al. Human paragonimiasis in Viet Nam: epidemiological survey and identification of the responsible species by DNA sequencing of eggs in patients' sputum. Parasitol Int, 2011, 60(4): 534-537.

第十二节　姜片虫病

施光峰　徐肇玥

姜片虫病(fasciolopsiasis)是由布氏姜片虫(*Fasciolopsis buski*)寄生于人体小肠所引起。由生食菱、荸荠、藕等水生植物而感染。以慢性腹泻、消化功能紊乱、营养不良等为主要临床表现。

【病原】

姜片虫是寄生于人体的最大吸虫，虫体肥厚，肉红色，质地柔软，生姜状，约(2～7)cm×(0.8～2)cm大小，经甲醛及乙醇固定后呈灰白色，质地变硬、极似姜片。虫体前端及腹面各有一吸盘。雌雄同体，每日产卵15 000～25 000个。虫卵棕黄色，椭圆形，约130μm×80μm，是人体最大的寄生虫卵。虫卵随粪便排入水中，在适宜的温度(26～32℃)与湿度下，经3～7周孵出毛蚴，侵入扁卷螺淋巴隙内，经胞蚴、雷蚴等阶段发育为尾蚴。尾蚴的逸出与温度、光线、氧气有关。温度适宜(24℃左右)时，尾蚴大量逸出，温度过高(>34℃)或过低(<22℃)，尾蚴逸出减少，甚至停止逸出。逸出的尾蚴多数在水生植物上形成囊蚴。一个感染螺一夜最多可逸出尾蚴并形成囊蚴约150个。人生食菱、荸荠等时用齿啃皮而吞入囊蚴。囊蚴在十二指肠内脱囊，囊内的后尾蚴游离出来后吸附在小肠黏膜上吸取营养，经1～3个月发育为成虫。从囊蚴进入人体至发育为成虫产卵约需2～3个月，成虫可存活1～2年，长者可达4年余。

【流行病学】

（一）传染源　患者和病猪为主要传染源。猪因其青饲料含囊蚴而感染。青饲料如水浮莲、浮萍、蕹菜等常种植于猪舍附近，以猪粪为肥料，或冲洗猪舍污水流入种植中，而扁卷螺又以此环境为孳生地，由此而提供完成姜片虫生活史各期所需的环境和条件。

（二）传播途径　流行区生啃食水生植物，如菱、荸荠等，或饮含囊蚴的生水也可感染。

（三）易感人群　人对姜片虫普遍易感。5～20岁的儿童和青少年感染机会多，故得病最多。感染大多发生在采菱季节(7～9月份)。

（四）流行地区　本病流行于东南亚各国。国内流行于从云南到河北一线的东南半个中国，以水乡为主要流行区。在有中间宿主和媒介水生植物存在的情况下易造成本病流行。

【发病机制与病理】

姜片虫寄生于小肠内，感染重者亦可见于胃幽门部和结肠内，少者数条、多者数以百千计。在其吸附处肠黏膜可见充血、肿胀、黏液分泌增多等炎性反应，有时有出血和溃疡形成。但病变一般较钩虫引起者轻。虫数多时偶可阻塞肠道。姜片虫的代谢产物可引起宿主的变态反应和毒性反应，重度感染者常有水肿、腹水和营养不良。

【临床表现】

潜伏期1～3个月。视感染度的轻重和患者体质的差异，临床表现不一。感染轻者可无明显症状，重者常有上腹部隐痛、善饥、恶心、呕吐、间歇性腹泻或腹泻与便秘交替。粪便中常有不消化食物，量多，稀薄而奇臭，隐血试验偶呈阳性。儿童久病可有营养不良、贫血、消瘦、腹胀、面部、下肢或全身水肿，偶见腹水、胸腔积液，可有发育障碍、维生素缺乏等症状。血象示轻度贫血，白细胞总数略增，嗜酸性粒细胞增加，达10%～20%。

【诊断】

流行区感染史有重要参考意义。若有消化不良、慢性腹泻、营养障碍、水肿，则应考虑本病的可能。确诊有赖于虫卵的检出，采用涂片法和沉淀法，一次粪检三张涂片法大多可检出虫卵，虫卵少者可用沉淀法。Kato katz法查虫卵，每克粪便虫卵数(EPG)<2000者为轻度感染，>10 000者为重度感染，2000～10 000为中度感染。姜片虫与日本血吸虫和虫卵存在共同抗原成分，血清学检测有部分交叉反应。

胃镜检查可诊断有早期症状的、虫体吸附于十二指肠球部及降部的姜片虫病。正由于胃镜检查能在直视下发现姜片虫虫体，而粪便集卵检查要待幼虫经1～3个月生长发育成成虫排卵才可能明确。

【治疗】

重症患者于驱虫治疗前宜先改善营养、纠正贫血。驱虫治疗：首选为吡喹酮25mg/kg，1次顿服或分上、下午两次分服，治愈率可达100%。副作用轻，有头昏、头痛、乏力、腹痛、腹鸣等，一般发生于服药当日和次日，无须特殊处理，能自行消失。阿苯达唑：成人剂量为400mg，每日2次，每疗程5日，治疗4周虫卵阴转率达72%以上，服用期间，部分患者可出现轻度头晕乏力、腹痛、腹胀等，短期内可自行消失。硫氯酚(别丁)：成人剂量3g，儿童50mg/kg，晚间

顿服或连服两晚，不排便者给泻剂，一次服药疗效可达70%以上；仅少数可有轻度腹痛、腹泻，偶可发生中毒性肝炎。槟榔煎剂：成人50g，儿童每岁2～3g（总量不超过30g），切薄片，加广木香9g，加水300ml煎1小时，浓缩至100ml，晨空腹1次或2次分服，连服3日，治愈率可达90%以上；可有轻度恶心、呕吐或腹痛等副作用。

【预防】

加强卫生宣传教育，勿啃食带皮壳的生菱、生荸荠等，食前充分洗净，并经沸水浸烫去皮后再吃。养殖水生植物及青饲料的池塘内禁止施用新鲜粪肥，必须经无害化灭卵处理后施用。青饲料（水生植物）必须煮熟。猪应予治疗（可用硫氯酚、槟榔煎剂、兽用敌百虫等）；硝柳氰胺、吡喹酮治疗猪姜片虫病疗效均良好。

参考文献

1. 牛安欧，魏德祥，肖长金等. 阿苯达唑治疗姜片虫病25例的疗效. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志，1992，10(2)：150.

2. 翁心华，潘孝彰，王岱明. 现代感染病学. 上海：上海医科大学出版社，1998.

3. 张勇，杨佐南，蒋宁. 24例姜片虫病感染早期患者的临床症状及胃镜下表现. 中华传染病杂志，2009，27(8)：500-501.

4. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 2010.

第十三节　绦　虫　病

翁心华　陈澍

在中国寄生人体的绦虫有四大类，即带绦虫、膜壳绦虫、棘球绦虫和裂头绦虫。带绦虫有肥胖带绦虫（*Taenia saginata*）或称牛带绦虫，和链状带绦虫（*Taenia solium*）或称猪带绦虫两种，前者以成虫寄生人体，后者以成虫和（或）幼虫寄生人体。膜壳绦虫（*Hymenolepis*）以成虫寄生于人体。棘球绦虫和裂头绦虫在国内均以幼虫寄生于人体，前者详见本章第十五节"棘球蚴病（包虫病）"，后者以局部敷贴生蛙肉而致眼内感染最为常见，本文从略。

【病原】

肥胖带绦虫和链状带绦虫成虫乳白色，扁长如带状，可分头节、颈节、体节三部分。头节为其吸附器，上有四个吸盘；颈节为其生长部分；体节可分为未成熟、成熟和妊娠三种节片。两者在形态上略有不同。

肥胖带绦虫和链状带绦虫的成虫均寄生于人体小肠上部，头节多固定于十二指肠和空肠曲下40～50cm处，其妊娠节片内充满虫卵（每一孕节中含有虫卵数多达数万个），常单独（或数节相连）从链体脱落随粪便排出，也可自动排出体外，在土壤中虫卵可生存数周之久。成熟的虫卵被中间宿主牛或猪吞食后，卵壳在十二指肠内被肠液消化，六钩蚴即行脱出，借助其小钩和穿刺腺穿过肠壁，随血与淋巴循环到达周身各处，以横纹肌为主要终点，发育成为囊尾蚴，导致牛或猪的囊虫病。猪常吞食粪便中的妊娠节片，故其感染常甚严重。含大量囊虫的猪肉俗称"米猪肉"。牛为食草动物，仅吞食污染牧草的虫卵，故其感染一般不严重。人进食未煮熟、含有囊尾蚴的牛肉或猪肉，经消化液作用，囊尾蚴中的头节在肠中翻出吸附于肠壁，颈节逐渐分裂形成连串的体节，约经2～3个月发育为成虫。肥胖带绦虫成虫寿命较长，一般在宿主死后其生命才告结束，甚至可长达60年以上；链状带绦虫成虫寿命可在25年以上。人体不但是链状带绦虫的终宿主，也可成为中间宿主，发生囊虫病。

寄生我国人体内的膜壳绦虫有短膜壳绦虫（*Hymenolepis nana*）、长膜壳绦虫（*Hymenolepis diminuta*）和克氏假裸头绦虫（*Pseudanoplocephla crawfordi*）。成虫体长约数十至数百毫米，亦寄生于人体小肠内。短膜壳绦虫可直接经虫卵污染食物感染或自身感染，六钩蚴在小肠内孵出，钻入肠绒毛中，4日后即发育成"似囊尾蚴"，后者经6日发育，即破肠绒毛入肠腔，以其头节吸附小肠黏膜，经2～3周发育为成虫。成虫寿命2～3个月。此外，本虫发育亦可通过中间宿主（如蚤类、多种面粉甲虫，赤拟谷盗等）。长膜壳绦虫和克氏假裸头绦虫的发育则必须经过中间宿主（同上）。

【流行病学】

绦虫在国内分布较广，见于东北、华北、河南、江苏、云南、广西、贵州、青海、西藏等地，少数民族地区尤多。据2005年的全国统计带绦虫感染率为0.28%，推算全国感染带绦虫人数为55万人。造成绦虫病（taeniasis）感染和流行的因素是：①饮食习惯与烹调方法：某些地区惯以新鲜牛肉加盐晒干，放入坛内，加大米饭发酵，做成酸牛肉取食而感染。亦有生熟菜同一砧板，从生肉脱落的囊尾蚴污染熟食，致素食者亦可得病。南方人喜食猪肉，故以感染链状绦虫者为多。西南及西北地区则以肥胖带绦虫病居多，其患病率5～8倍于链状带绦虫病。②饲养方法：东北地区常将猪成群放牧，因此吞食人粪机会较多，其囊虫感染率高，感染程度亦较重。

绦虫病患者的年龄不拘，但以21～40岁为多见。婴儿则极罕见。男性较女性稍多，但在少数地区肥胖带绦虫病者以女性居多。

【临床表现】

潜伏期2～3个月，临床症状视其感染虫数和种类而异。大多系单虫感染，但在流行区约半数病者呈多虫感染，每人平均多达8条，最多达30条。国外有报道竟达150条之多。短膜壳绦虫一般无中间宿主，可自身感染虫卵，故虫

数较多，多者可达3万余条。

症状多属轻微，以大便中发现虫体节片最为常见，约占98%。肥胖带绦虫的妊娠节片常在大便时成串排出，患者可有轻度肛痒。妊娠节片自肛门排出尚能收缩活动。

腹痛见于1/3～1/2病例，通常并不剧烈，呈隐痛性质，一般限于上腹部或脐周。部分患者有腹泻、食欲亢进、恶心、体重减轻等症状；少数患者有头痛、乏力、便秘、头晕、神经过敏等。血象多正常，约1/4病例有嗜酸性粒细胞轻度增高。

短膜壳绦虫感染患者的临床症状略多，有时酷似十二指肠溃疡。

【并发症】

阑尾炎可能为其并发症，在阑尾中可发现虫卵或大量节片，一般常见于肥胖带绦虫病者。链状带绦虫患者可并发囊虫病，详见“囊虫病”。

【诊断】

（一）虫体排出　粪便中有白色面条状或带状能活动的虫体排出，可作出诊断。检查妊娠节片内子宫分支的数目与形状有助于鉴别绦虫的种类。

（二）粪便与肛拭检查　因妊娠节片脱离母体后能伸缩活动，同时将子宫内虫卵散布于肠道粪便中，故在患者的粪便中大多可找到绦虫卵。尤以粪便厚涂片的检出阳性率较高。绦虫卵呈深黄色，外有辐射纹厚壳，内含六钩蚴，以3对小钩为其特征。链状绦虫与肥胖绦虫的虫卵完全相同，镜检不能鉴别其种类。短膜壳绦虫的虫卵呈透明圆形或椭圆形，有一层胚膜，胚膜外有很薄的卵壳，其胚膜与卵壳之间有多根丝状物自两极伸出，卵内六钩蚴与其他绦虫者相似。长膜壳绦虫和克氏假裸头绦虫的虫卵略大，卵壳稍厚，内侧附有半透明内膜，胚膜两端无极丝。粪便查获绦虫卵时即可确诊为绦虫病。

肛拭检查对肥胖绦虫感染诊断的正确性比粪便查卵为高，而链状绦虫感染的肛拭检查阳性率远较肥胖绦虫感染者为低。

（三）免疫学检查　以不同虫体匀浆或虫体蛋白质作抗原进行皮内试验、环状沉淀试验、补体结合试验、乳胶凝集试验、酶联免疫吸附试验等，阳性率可达73%～99%，但可呈假阳性反应（约7%～20%）。近年报道，体外收集猪带绦虫分泌或排泄的抗原，用免疫印迹法测定猪带绦虫感染者的血清，特异性高(100%)，敏感性也可达95%。

（四）影像学检查　近年有文献报道小肠磁共振成像对绦虫病的诊断有一定价值，其表现为小肠内连续细条状充盈缺损。

【预后】

本病的病程虽长，但预后每多良好。链状绦虫病并发脑囊虫病者预后较差。

【治疗】

驱绦虫药物种类较多，经治疗绝大多数能迅速排出虫体而痊愈，偶有未经治疗绦虫自动排出而痊愈者。

（一）吡喹酮　对带绦虫、膜壳绦虫、裂头绦虫病疗效均高，为治疗绦虫病的首选药物。剂量按15～25mg/kg计算（儿童以15mg/kg为宜），一次口服。据报道对感染较严重的短膜壳绦虫病的治愈率可达93%～98%。服药后偶有头昏、眩晕、乏力等不适，但数日内可自行消失。

（二）苯并咪唑类药物　近年来新衍生物有甲苯咪唑(mebendazole)、阿苯达唑(albendazole)等，均为广谱驱虫药物。甲苯咪唑300mg，每日2次，疗程3日，疗效可达100%。对链状带绦虫也极有效，副作用少，优于其他药物，排出体节完整。治疗短膜壳绦虫病、长膜壳绦虫病的疗程可延长至5日。动物实验本品有致畸作用，故不宜用于孕妇。

阿苯达唑治疗肥胖带绦虫和链状带绦虫的疗效与剂量、疗程有关，若剂量为800mg/d，共2日，其疗效分别为88.9%与70%，当剂量提高到1200mg/d，共3日，其疗效则分别为95%与92%。本品对短膜壳绦虫亦有驱虫作用，剂量为800mg/d，共3日，治愈率为67%。本品亦不宜用于孕妇。

（三）槟榔及南瓜子联合疗法　我国学者首先倡用，槟榔对绦虫的头部及前段节片有瘫痪作用，南瓜子则使绦虫中、后段节片瘫痪，两者合用可使整个虫体变软，借小肠蠕动，随粪便排出体外。成人空腹口服50～90g南瓜子仁粉（如带皮南瓜子，则为80～125g），2小时后服槟榔煎剂（干燥细片80g加水500ml煎至150～200ml的滤液）。再过半小时后服50%硫酸镁50～60ml。一般在3小时内即有完整而活动的虫体排出。

（四）氯硝柳胺(niclosamide)　即灭绦灵，本品对链状带绦虫、肥胖带绦虫和短膜壳绦虫均有作用，但疗效较吡喹酮、甲苯咪唑为逊，可作为次选药物。绦虫头节和近端节片接触药物后即被杀死，头节脱离肠壁而排出。因死虫易被消化，应用泻剂后粪内头节和节片往往不能识别。副作用甚轻，合并心、肝、肾等病的患者或孕妇均可应用。目前少用。

成人（链状和肥胖带绦虫患者）可空腹口服2g，分2次服，间隔1小时，药片宜嚼碎。链状带绦虫感染者服药前宜给止吐剂。服药后2小时给服硫酸镁导泻以驱出全部未消化的虫体。短膜壳绦虫感染患者宜采用7日疗法，第1日2g，第2～7日每日1g（儿童酌用半量），1个月后再复治1次，以消灭后成熟的幼虫。

不论应用何种驱虫剂，应注意下列几点：

1. 驱虫后应留24小时全部粪便，以寻找虫头，未获虫头者不一定表示治疗失败，因虫头不一定在治疗当日排出，

或驱虫剂使虫头变形而不易辨认。

2. 给链状绦虫病患者驱虫时，应尽量预防呕吐反应，以免虫卵反流入胃而导致囊虫病，故服药前宜给止吐剂；服药后则给泻剂，以利肠腔内体节的完全排出。

3. 治疗后3～4个月未发现虫卵，可视为治愈；若出现虫卵或体节，则应复治。

【预防】

1. 早期、彻底治疗绦虫病患者　对屠宰场工作人员应予定期检查和及时彻底治疗。加强牛、猪的管理，提倡牛有栏，猪有圈，做到人畜分开。

2. 大力开展卫生宣传教育　提倡不吃生的或半生不熟的猪肉和牛肉。一般囊尾蚴在71℃，5分钟即死亡，而煮肉失去红色呈一致性灰色时即达到这一温度(但大块肉的内部不易达到此温度)。切生熟菜的刀和砧板应严格分开，避免污染。短膜壳绦虫可经自身虫卵感染，应提倡便后、饭前洗手，不吃生的未煮熟的蔬菜。

3. 肉品的检验　肉品检验囊虫已有数十年历史，牛的咬肌、心肌、舌肌、肩胛肌是囊尾蚴检出较多的部位。对受染的屠体通常采用冰冻或煮熟的方法有效地杀死囊尾蚴，-10℃，3～10日可杀死囊尾蚴。

参考文献

Paolantonio P, Rengo M, Iafrate F, et al. Diagnosis of Taenia saginata by MR enterography. American Journal of Roentgenology, 2006, 187(2): W238.

第十四节　囊　虫　病

翁心华　陈澍

囊虫病(cysticercosis)是链状带绦虫(猪肉绦虫)的幼虫(囊尾蚴)寄生于人体各组织所引起的疾病。囊尾蚴可侵犯人体各种脏器，引起相应症状，其中以侵犯脑部最为严重。人体为链状带绦虫的中间宿主。

【病原】

链状带绦虫虫卵自粪便排出时业已成熟，内含六钩蚴，外有厚壳，对外界抵抗力强。人进食附有虫卵的蔬菜或瓜果后，六钩蚴在十二指肠内孵化，钻入肠壁，随后进入肠系膜小静脉及淋巴循环，进而被输送至全身，虫体逐渐长大，2个月后头节上出现小钩与吸盘，约10周左右囊尾蚴发育成熟。

囊尾蚴常被宿主所形成的囊壁所包绕，囊壁结构视其寄生部位、时间以及囊尾蚴存活与否而有所不同，通常分为两层，内层呈玻璃样变，外层为细胞浸润(急性期以中性粒细胞及嗜酸性细胞为主，慢性期以淋巴细胞及浆细胞为主)。囊壁与虫体之间有囊腔，内含囊液。虫体系头向内凹的囊尾蚴头节。囊尾蚴大小一般与普通胶囊相似，位于疏松的结缔组织与脑室中者多呈圆形，在肌肉中则略伸长，在脑室底部者可达2.5cm，并有分支或葡萄样突起，称葡萄状囊尾蚴。囊尾蚴的寿命甚长，一般为3～10年，个别可长达20年或以上，检验囊虫死活可采用胆汁孵育法，观察其蠕动力与头节是否伸出。

【流行病学】

(一) 传染源　链状带绦虫病者是囊虫病的唯一传染源。患者粪便中排出的虫卵对本人及其周围人群均有传染性。链状带绦虫在人体小肠内寄生时间愈长，发生囊虫病的危险性越大。

(二) 传播途径　人体囊虫病的感染方式有3种：①内源性自身感染，即由于呕吐等逆蠕动使妊娠节片或虫卵反流入胃，此种方式的感染度较重，囊虫可遍布全身肌肉、皮下组织和脑部；②外源性自身感染，即患者手指污染本人粪便的虫卵，再经口感染。据国内报道，囊虫病合并链状带绦虫病者在28.6%～67.3%之间，可见自身感染有相当的重要性；③异体感染，患者本人并无肠绦虫病，因摄入染有他人粪便中链状带绦虫虫卵的食物而感染。

(三) 易感人群　囊虫病患者以21～40岁青壮年为多，男女之比约为1∶1。

(四) 分布　我国囊虫病血清学阳性率为0.58%，分布集中在东北三省、晋、冀、陕、甘、宁、鲁、豫、江、浙及两广地区。

【发病机制与病理】

六钩蚴侵入组织后每引起局部组织反应。初期为中性粒细胞和嗜酸性粒细胞浸润，继则以浆细胞和淋巴细胞为主，并有成纤维细胞增生。随后幼虫为纤维被膜所包围而形成包囊。其病理变化视囊虫寄生部位、数量和局部组织反应而不同。寄生部位以脑、皮下组织、肌肉和眼部为多。

脑囊虫的发病率颇高，占囊虫病的60%～80%。六钩蚴可通过血流进入脑实质，大多寄生于大脑皮质邻近运动中枢。亦可由脉络膜丛进入脑室系统及蛛网膜下腔。常引起脑脊液循环阻塞与脑积水。囊尾蚴位于小脑延髓池、小脑桥脑角等部位时常伴有继发性增生性蛛网膜炎。弥漫性脑囊虫病患者脑内含大量囊尾蚴，可产生广泛脑组织破坏与炎症病变。周围脑组织在急性期有水肿、坏死，镜下有炎症细胞浸润；慢性期有萎缩、异物反应和机化。我国学者发现脑囊虫病与流行性乙型脑炎之间存在着密切联系，在一般尸检中脑囊尾蚴的发现率仅为0.014%～0.46%，而流行性乙型脑炎的尸检中则发现率可高达30%～33%。有囊虫病的病侧脑组织软化灶常较对侧为多。

位于皮下组织及肌肉的囊尾蚴，死亡后常有钙盐沉积。位于眼部的囊尾蚴常寄生于玻璃体、眼球肌肉、眼结膜下等处，视网膜囊虫病的发病率在27%左右。

【临床表现】

潜伏期自吞食虫卵至囊尾蚴形成约需3个月。囊虫病的临床表现视囊尾蚴寄生部位、数量及人体反应而不同。

(一)脑囊虫病临床症状 极为复杂多样，从全无症状至引起猝死不等。通常病程缓慢，多在5年以内，个别长达17～21年。按其临床症状不同可分为下列几型：

1. **癫痫型** 以反复发作各种类型的癫痫为特征，约半数可表现为单纯大发作，此外尚有失神、发作性幻视、视物变形、幻嗅、精神运动性兴奋及各种局限性抽搐和感觉异常。癫痫大发作的发生频率较低，大多在3个月以上，部分患者甚至若干年才发作一次，约1/10患者的癫痫发作有自行缓解倾向。

2. **脑膜炎型** 以急性或亚急性脑膜刺激征为特点，长期持续或反复发作。起病时有发热，一般在38℃左右，持续3～5日。脑脊液可呈炎症改变，压力增高，细胞数(10～100)×10^6/L，以淋巴细胞为主；蛋白量增高；糖定量大多正常，个别可低于2.22mmol/L(40mg/dl)，易误诊为结核性脑膜炎或病毒性脑膜炎。

3. **颅内压增高型** 以急性起病或进行性加重的颅内压增高为特征。头痛甚为突出，常伴呕吐、复视、视乳头水肿或继发性视神经萎缩，视力及听力减退。颅内压增高多由于多发包囊在颅底引起炎症粘连所致。包囊在第四脑室阻塞正中孔造成脑脊液循环障碍，可表现为间歇性剧烈头痛、呕吐、眩晕发作，常因体位改变而诱发，称为布伦斯征(Bruns's sign)。

4. **痴呆型** 此型患者有进行性加剧的精神异常及痴呆，半球实质内有密集的包囊，可能与囊尾蚴引起广泛脑组织破坏和脑皮质萎缩有关，不一定有颅压增高。个别患者因幻觉、迫害妄想而自杀。

5. **脊髓型** 由于囊虫侵入椎管压迫脊髓，产生脊髓受压征。临床表现为截瘫、感觉障碍、大小便潴留等。

脑囊虫病各型间可相互交叉或转化。多数脑囊虫病同时存在皮下囊尾蚴结节，结节可在脑部症状发生前或后出现，个别患者在皮下结节出现后22年始出现癫痫发作。

(二)皮下组织和肌肉的囊虫病 囊虫结节的数目可自1～2个至数百、数千个不等，头部、躯干较多，四肢较少。皮下结节可自由移动，与皮肤组织不粘连，不痛不痒，也无炎症反应及色素沉着。结节可陆续分批出现，亦可逐渐自动消失。个别患者可出现假性肌肥大。

(三)眼囊虫病 可发生于眼的任何部位，如玻璃体、视网膜下、眼球肌肉或结膜下等，以发生在玻璃体最为常见，几近半数，其次为视网膜；可为单侧或双侧，多系1个、也有数个者。眼底检查：玻璃体内可见大小不等的圆形或椭圆形浅灰白包囊，周围有虹晕光环，并可见到虫体蠕动。囊虫在眼内可存活1～1.5年。虫活时患者尚可耐受，死亡则成为强烈刺激，引起色素层炎、视网膜脉络膜炎或化脓性全眼炎等。

【诊断与鉴别诊断】

(一)病史 患者有肠绦虫病史，或粪便中发现绦虫卵或妊娠节片，可作为诊断本病的重要参考。

(二)临床症状 皮下结节和眼囊虫病临床较易诊断。脑囊虫病如不伴有皮下结节，诊断较为困难。在我国东北、西北、华北等地区的农村，凡具有癫痫发作、颅内压增高、精神障碍等三大症状应首先考虑脑囊虫病的可能，若有皮下结节并存，当为有力的佐证。

(三)影像检查 X线头颅平片/头颅CT与磁共振成像均有诊断价值。平片上示钙化影阳性率较低，一般在10%左右(一般病期在5年以上)。颅脑CT与MRI(磁共振成像)随囊虫大小、在脑内寄生部位、存活与否等有不同的图像改变。虫体存活时MRI典型表现为T_1加权像上可见囊性低密度信号影：内有偏心小点状中等信号头节影，周围有环状强化；T_2加权像上囊液呈明显高信号而囊壁及头节呈相对低信号。活虫病灶平扫与增强均为特征性的单房囊性结构。虫体变性水肿期病灶范围较前扩大，头节变小、囊壁变厚，周围有水肿带。虫体死亡钙化后，呈点状信号，周围无水肿带。但多数情况下有两种以上表现，多为小囊状影和钙化影共存。

(四)免疫学检查 酶联免疫吸附试验(ELISA)最常用。其特异性和灵敏性与间接血凝(IHA)相同，其阳性血清的平均效价较后者为高。目前还有多种改良后的ELISA检测，包括斑点酶联免疫吸附法(Dot-ELISA)、生物素亲和素酶联免疫吸附试验(BAS ELISA)及单克隆抗体酶联免疫吸附试验(McAb ELISA)等，可助于提高ELISA检测的敏感性和特异性。补体结合(CF)操作复杂，不易推广。间接血凝(IHA)操作简便，灵敏度和特异性高，凡受检血清稀释1：50以上呈较强沉淀反应者可确定为阳性。免疫学结果的判断，应结合临床资料综合考虑其诊断价值。

(五)基因检测技术 近年根据猪囊尾蚴27kDa蛋白基因的保守序列设计了一对特异性引物，建立了PCR与地高辛标记特异性核酸探针相结合的检测方法，能检出3.0pg的同源DNA。该方法具有简便、安全、特异性强和灵敏度高的特点。

(六)活组织检查 皮下结节应常规作活组织检查，病理切片中见到囊腔中含有囊尾蚴头节为特征。

脑囊虫病引起的癫痫须与原发性癫痫以及血吸虫病、肺吸虫病等所致的癫痫相鉴别。脑膜炎型的脑囊虫病需与结核性或隐球菌性脑膜炎相鉴别。

【预后】

弥漫性脑囊虫病伴痴呆者预后不良。脑囊虫病伴流行性乙型脑炎者病死率很高。眼囊虫病如能及时手术摘除，则预后良好。视网膜囊虫病如经久不治可致失明。

【治疗】

（一）病原治疗　吡喹酮是治疗囊虫病的重要药物，经过数年来的临床实践证明，吡喹酮对皮肤肌肉型的囊虫病可达100%的治愈率，对脑囊虫病亦可达90%左右。但脑囊虫病者在治疗过程中或治疗后可出现颅压增高、癫痫发作加重现象，故对治疗对象选择宜审慎，治疗过程中宜辅用脱水剂与抗惊厥药物。治疗剂量国内外报道不尽一致，对单纯皮肤肌肉囊虫病者可采用总剂量按120mg/kg计算，3～4日内分次口服；脑囊虫病者若无明显颅内压增高时可采用总剂量180mg/kg，3～4日内分次口服，亦有报道60mg/(kg·d)，15～30天为一疗程。2～3周可重复1个疗程。因皮肤肌肉型囊虫病患者有潜在性脑囊虫的可能，故各型患者均宜住院治疗。眼囊虫病者服用吡喹酮后局部炎症反应较剧，增加手术的复杂性，应列为禁忌。有精神障碍与痴呆表现的脑囊虫病者，吡喹酮治疗易诱发精神异常，亦不宜采用。

阿苯达唑近年来已被证明为治疗囊虫病的有效药物，对皮肤肌肉型囊虫病的治愈率可达100%左右，脑型囊虫病的有效率可达90%。治疗脑型囊虫病者的剂量为每日18mg/kg，10日为1个疗程。皮肤肌肉型剂量为每日15mg/kg，服法与疗程同前，2～3周可重复1个疗程，视病情可重复2～3个疗程。亦有人建议本品每日15mg/kg连续给药1个月，每可提高疗效。本品治疗的副作用较吡喹酮为轻，但也可有头痛、发热、皮疹、肌痛、癫痫、视力障碍等副作用，长期应用者可发生肝功能异常。副作用重者可加用地塞米松和甘露醇。

（二）手术治疗　位于皮质、脑实质的多发性囊虫，为了解除症状、保存视力，多采用颞肌下减压术，术后再配合药物治疗。对软脑膜有广泛粘连，特别是颅后窝粘连有不同程度积水者，可根据具体情况，将有关囊虫摘除，并作脑脊液分流术。

由于吡喹酮等驱虫治疗可导致严重眼内炎症，故所有患者均应进行眼科检查，一旦发现眼球内囊虫尤应及早手术治疗，可获痊愈，切不可以先行吡喹酮等驱虫治疗。

【预防】

加强饮食卫生，不吃未煮熟的蔬菜。对链状带绦虫病患者应进行早期和彻底的治疗。

参考文献

1. 徐安健，谷俊朝. 囊虫病的临床诊断及治疗进展. 中国热带医学，2010，10(4)：506-508.

2. Lescano AG，Garcia HH，Gilman RH，et al. Swine cysticercosis hotspots surrounding Taenia solium tapeworm carriers. Am J Trop Med Hyg，2007，76(2)：376-383.

3. Góngora-Rivera F，Soto-Hernández JL，González Esquivel D，et al. Albendazole trial at 15 or 30 mg/kg/day for subarachnoid and intraventricular cysticercosis. Neurology，2006，66(3)：436-438.

4. Sotelo J. Clinical manifestations，diagnosis，and treatment of neruocysticercosis. Curr Neurol Neurosci Rep，2011，11(6)：529-535.

第十五节　棘球蚴病（包虫病）

邵凌云　翁心华

棘球蚴病（echinococciosis），或称包虫病，是一种人畜共患病，为棘球属（*Genus echinococcus*）虫种的幼虫感染所致的慢性寄生虫病疾病。在我国，幼虫期能感染人的棘球绦虫主要有细粒棘球绦虫（*Echincoccus granulosus*，Eg）和多房棘球绦虫（*E multilocularis*，Em）两种，分别引起细粒棘球蚴病和泡状棘球蚴病，分别又称囊型棘球蚴病（*Cystic echinococcosis*，CE）和泡型棘球蚴病（*Aleolar echinococcosis*，AE）。

【病原】

细粒棘球绦虫长仅1.5～6mm，由一个头节和3个体节组成。成虫寄生于狗的小肠内，但狼、狐、豺等野生动物亦可为其终宿主。虫卵呈圆形，有双层胚膜，其形态与带绦虫虫卵相似，对外界抵抗力较强。当虫卵随狗粪便排出体外，污染牧场、畜舍、蔬菜、土壤和饮水，被人或羊等其他中间宿主吞食后，经胃而入十二指肠。经消化液的作用，六钩蚴脱壳而出，钻入肠壁，随血液循环进入门静脉系统，幼虫大部被阻于肝脏，发育成包虫囊（棘球蚴）；部分可逸出而至肺部或经肺而散布于全身各器官发育为包虫囊。狗吞食含有包虫囊的羊或其他中间宿主的内脏后，原头蚴进入小肠肠壁隐窝内发育为成虫（经7～8周）而完成其生活史。

多房棘球绦虫的终末宿主以狐、狗为主，幼虫（泡球蚴）主要寄生在中间宿主啮齿动物或人体的肝脏。

【流行病学】

本病呈全球性分布，主要流行于畜牧地区，中国人群包虫血清学阳性率约12.04%。以新疆、内蒙古、甘肃、宁夏、青海、西藏、四川、陕西为多见。河北与东北等省亦有散发病例。

（一）传染源　本病的主要传染源为狗。狼、狐、豺等虽也为终宿主，但作为传染源的意义不大。在流行区的羊群中常有包虫病存在，而居民常以羊或其他家畜内脏喂狗，使狗有吞食包虫囊的机会，感染常较严重，肠内寄生虫数可达数百至数千，其妊娠节片具有活动能力，可爬在皮毛上，并引起肛门发痒。当狗舔咬时把节片压碎，粪便中虫卵常污染全身皮毛，如与其密切接触，则甚易遭致感染。

（二）传播途径　直接感染主要由于与狗密切接触，其皮毛上虫卵污染手指后经口感染。若狗粪中虫卵污染蔬菜或水源，尤其人畜共饮同一水源，也可造成间接感染。在干旱多风地区，虫卵随风飘扬，也有经呼吸道感染的可能。

（三）易感性　人感染主要与环境卫生以及不良卫生习惯有关。患者以农民与牧民为多，兄弟民族远较汉族为多。因包虫囊生长缓慢，一般在儿童期感染，至青壮年期才出现明显症状。男女发病率无明显差别。

【发病机制与病理】

虫卵经口在胃及十二指肠消化，六钩蚴脱壳逸出，借小钩先吸附于肠黏膜，经肠壁进入肠系膜小静脉而到达门静脉系统。幼虫大多数被阻于肝脏，少数可通过肝静脉，经下腔静脉、右心而抵达肺部，极少数经肺入侵循环系统。故包虫寄生部位以肝脏占首位（75%～78%），肺次之（10%～15%），也可侵及肠系膜、网膜、脾、肌肉、乳腺、女性生殖系统、肾、膀胱、脑、胸腔、心、骨、眼眶、甲状腺等器官与组织，但较少见。

六钩蚴脱壳逸出后，6～12 小时到达肝脏，其周围有大单核细胞及嗜酸性粒细胞浸润。如不被单核细胞所破坏，则第 4 日即长成 40μm 的幼虫，第 3 周末幼虫直径为 2mm，并转变为囊状体，即棘球蚴。感染后 5 个月其直径仅 1cm。多数幼虫在 5 年左右死亡，但部分则继续生长形成巨大囊肿，容积从数百乃至数千毫升不等。囊肿分内外两囊，内囊为虫体本身，外囊为宿主组织形成的纤维包膜，两者间有轻度粘连，内有来自宿主的微血管供给营养。囊壁由角皮层和生发层（胚层）组成；前者具有弹性，状如粉皮，无细胞结构，由生发层分泌物组成，起保护生发细胞、吸收营养物质等作用。生发层具细胞核，实系寄生虫的本体，向囊腔芽生出成群的细胞，形成许多带小蒂的育囊（brood capsule）、子囊（脱落的育囊）和原头蚴（protoscolex）。游离于囊液中的育囊、原头蚴、子囊统称为棘球蚴砂（hydatid sand）。包虫囊穿破而囊液溢出时，原头蚴可在邻近组织形成新囊肿。较大较老的包囊中，囊壁具相当厚度而与周围组织粘连，囊液亦具相当密度与张力，数百个子囊相互撞击或囊壁震动时可产生包虫囊震颤。囊液含有毒性白蛋白，可能是囊肿破裂、囊液漏出时产生过敏反应的原因之一。

成人或动物中的包虫囊常见有子囊形成，在成人 90%以上的肝包虫囊含子囊，但儿童中则 90%以上的肝包虫囊不含子囊。肺包虫囊含子囊者不到 10%。包虫囊在肝脏内逐渐增长时，肝内胆小管常受压，有时胆小管破入囊腔，使子囊染成黄色，并易招致继发细菌感染。肺包虫囊可破入支气管而咳出囊内容物，亦易合并细菌感染。

【临床表现】

本病可在人体内数年至数十年不等。临床表现视其寄生部位、囊肿大小以及有无并发症而异。

（一）肝棘球蚴病　肝包虫囊极度肿大时右上腹出现肿块，患者有饱胀牵拽感，并可有压迫症状。囊肿大多位于右叶，且多位于表面，位于左叶者仅 1/4。囊肿位于右叶中心部时肝脏呈弥漫性肿大，向上发展压迫胸腔可引起反应性胸腔积液、肺不张等；向下向前发展则向腹腔鼓出。大多数患者体检时发现肝脏极度肿大，局部有圆形表面平滑囊肿感。少数病例叩打囊肿后可触及震颤。肝功能大多正常，白、球蛋白比例倒置。肝 B 型超声波、肝核素扫描、肝 CT 检查均示肝脏占位性病变。

通常由细粒棘球蚴所致称为囊型棘球蚴病，又称单房型包虫病；而由多房棘球蚴所致的称为泡型棘球蚴病，又称多房型包虫病，简称泡球蚴病（alveococcosis）。包虫增殖方式呈浸润性，酷似恶性肿瘤。肝泡球蚴尚可通过淋巴或血路转移。继发肺、脑泡型包虫病。故有恶性包虫病之称。肝质地变硬，表面不平。

（二）肺棘球蚴病　肺组织较为松弛，故包虫囊生长较快，常有干咳、咯血等症状。2/3 患者病变位于右肺，且以下叶居多。在无并发症的病例胸部 X 线检查可见单个或多个圆形、卵圆形或多环形、边缘清晰而光滑的肿块（有继发感染时边缘模糊）。囊肿随呼吸而变形，罕见钙化，大小不一，最大者可占一侧肺野。囊肿穿破，囊液完全排出，在 X 线上呈空洞型；囊肿破入胸腔时可发生严重液气胸。约半数患者的囊肿破入支气管，囊液咳出而自愈。偶可因囊液大量溢出而引起窒息。

（三）脑棘球蚴病　发病率低（1%～2%），多见于儿童，以顶叶为常见，临床表现为癫痫发作与颅内压增高症状。包囊多为单个，多数位于皮质下，病变广泛者，可累及侧脑室，并可压迫、侵蚀颅骨，出现颅骨隆凸。脑血管造影、脑 CT、脑磁共振均有助于诊断。

（四）骨骼棘球蚴病　较为罕见，国外报道占全身包虫病的 1%～2%，国内报道远低于国外，仅占 0.2%左右。以骨盆和脊椎发生率最高，其次为四肢长骨、颅骨、肩胛骨、肋骨等。细粒棘球蚴侵入长骨后，感染通常从骨端开始，疏松海绵骨首先受侵。由于骨皮质坚硬、骨髓腔狭小呈管状，限制包虫的发展，故病程进展缓慢，晚期可能出现病理性骨折、骨髓炎或肢体功能障碍。X 线可有助于诊断。

此外，心包、肾、脾、肌肉、胰腺等包虫病均属少见，其症状似良性肿瘤。

人感染本病后，常因少量抗原的吸收而致敏，如囊肿穿破或手术时囊液溢出可致皮疹、发热、气急、腹痛、腹泻、昏厥、谵妄、昏迷等过敏反应，重者可死于过敏性休克。

【并发症】

并发症常为患者就诊时的首发病症。主要并发症为：①囊肿穿破：肝包虫囊可因外伤或穿刺而破裂。破入腹腔时可误诊为急腹症，有剧烈腹痛伴休克，继而出现过敏症状，因此，肝穿刺在肝棘球蚴病患者应视为严格的禁忌证。

包虫囊腔内压力甚高，穿刺后不仅发生囊液外漏、过敏性休克，且可使原头蚴种植于腹腔内而产生继发性包虫囊。囊肿破入肝内胆管，破碎囊皮引起胆管阻塞，每导致胆绞痛与黄疸。②感染：1/5～1/4 肝包虫囊有继发感染，感染多来自胆道。肺包虫囊并发感染者亦颇常见。感染可促使包虫死亡，但亦明显加重病情。

【辅助检查】

（一）血象　嗜酸性粒细胞增多见于半数病例，一般不超过 10%，偶可达 70%。包虫囊肿破裂或手术后，血中嗜酸性粒细胞每有显著增高现象。

（二）皮内试验　又称 Casoni 试验。以囊液抗原 0.1ml 注射于前臂内侧，15～20 分钟后观察反应，阳性者局部出现红色丘疹，可有伪足（即刻反应），2～2.5 小时后开始消退，12～24 小时继以出现红肿和硬结（延迟反应）。当患者血液内有足量抗体时，延迟反应常不出现。在单纯性病例，即刻反应和延迟反应均呈阳性。在穿刺、手术或感染后即刻反应仍为阳性，但延迟反应每被抑制。皮内试验阳性率为 80%～90%。囊虫病、结核病、肝癌等患者可出现假阳性。包虫皮试操作简便，广泛用于流行病学调查与临床诊断的参考。

（三）血清试验　血清免疫试验用以检测患者血清抗体，试验方法多种，但以间接血凝试验（IHA）和 ELISA 最为常用。阳性率 90%左右，亦可出现假阴性或假阳性反应，与囊虫病患者血清的交叉反应率可高达 20%～30%。近年来为提高检测的敏感性和特异性，采用的 ABC-ELISA 方法，利用亲和素和生物素的高亲和力，可使敏感性提高 3～80 倍；McAb-ELISA 方法以单克隆抗体代替多克隆抗体，可提高检测的特异性。其他尚有间接免疫荧光试验（IFA）、蛋白印迹试验（WB）和沉淀反应试验等，可视具体情况选用。

（四）影像诊断　包括 X 线检查、超声检查、CT 和放射核素扫描检查等，上述检查虽均为诊断包虫病的重要手段，但在判断结果时，应相互结合并进行全面分析才有助于诊断。如胸部 X 线片有助于肺包虫病的定位。肝包虫病者在肝 CT 上显示大小不等的圆形或椭圆形低密度影，囊肿内或囊壁可出现钙化，低密度影边缘部分显示大小不等的车轮状圆形囊肿影，提示囊内存在着多个子囊。B 型超声检查有助于流行区人群包虫病的普及、手术前包虫囊肿的定位以及手术后的动态观察。

【诊断与鉴别诊断】

（一）流行病学资料　本病见于畜牧区，患者大多与狗、羊等有密切接触史。

（二）临床征象　上述患者如有缓起的腹部无痛性肿块（坚韧、光滑、囊样）或咳嗽、咯血等症状应疑及本病，并进一步作 X 线、超声检查、CT 和放射性核素等检查以助确立诊断。

（三）实验室检查　皮内试验的灵敏性强而特异性差。血清学检查中免疫电泳、酶联免疫吸附试验具较高的灵敏性和特异性，但各种免疫诊断的特异性和敏感性除其本身特征外，更受到所有抗原、操作方法、阳性反应标准、皮内试验对血清反应的影响，以及患者包虫囊肿所在位置、感染期限与手术后时间和个体免疫应答性等因素的影响。

本病应与肝脏非寄生虫性良性囊肿、肝脓肿、肠系膜囊肿、巨型肾积水、肺脓肿、肺结核球、脑瘤、骨肿瘤等鉴别，根据各种疾病自身的特点一般不难作出诊断。

【预后】

本病的预后取决于棘球蚴囊的部位、大小以及有无并发症等因素。脑及其他重要器官的包虫病预后较差。

【治疗】

（一）囊型包虫病的治疗　常规外科手术治疗：外科手术为根治本病的首选方法，应争取在压迫症状或并发症发生前施行。术时先用细针将囊液抽去（慎防囊液外溢），然后将内囊摘除。内囊与外囊仅有轻度粘连，极易剥离，常可完整取出。肺、脑、骨等部位的包虫病亦应行摘除手术。

在手术摘除包虫内囊之前，向包虫囊内注入 10%甲醛溶液（福尔马林液）以助杀死原头蚴，由于本品对肺组织具有刺激性和偶有的中毒副作用，故尤其不适用于破裂性肺或肝包虫囊肿。国外有人采用西曲溴胺（cetrimide）杀原头蚴，并认为是毒性低、效果好的理想杀原头蚴剂，用于人体包虫囊摘除术前，分 2 次注入囊内适量的 0.1%西曲溴胺，每次历时 5 分钟，一组 10 年期间通过 378 例的手术时应用和手术后观察报告表明，无 1 例包虫复发，而未用西曲溴胺以前，术后包虫复发率为 10%。

微创治疗：包括 PAIR 术和腹腔镜手术。PAIR（Puncture, Aspiration, Injection, Re-aspiration）术即包虫囊肿的穿刺、引流、局部杀包虫药物的注射以及再穿刺。荟萃分析显示，联合阿苯达唑或甲苯咪唑的 PAIR 术较常规外科手术的临床疗效更为安全有效，具有住院时间短，发病率、病死率及复发率低的优点。腹腔镜手术：腹腔镜与传统开腹手术相比具有创伤小，住院时间短等优点，但由于包虫病的治疗仍然存在着术中播散，术后复发等严重并发症以及复杂部位的病例选择等问题。因此，目前多与有效的抗包虫药物联合应用。国内报道肝包虫腹腔镜术前服用阿苯达唑 3～6 个月，待包虫头节杀灭后再手术，有助于防止包虫种植和复发。

抗包虫药物治疗：苯并咪唑类化合物是近年来国内外重点研究的抗包虫药物，在动物实验的基础上试用于临床并取得了一定的疗效。按照 WHO 意见，阿苯达唑和甲苯咪唑均列为抗包虫的首选药物。阿苯达唑问世后，在治疗

包虫病方面有取代甲苯咪唑的趋势，阿苯达唑吸收较好，其血清浓度比甲苯咪唑高100倍。包虫囊液中浓度比甲苯咪唑高60倍。在治疗囊型包虫病时，国际上推荐的剂量与疗程为每日8～15mg/kg连续4周，停药2周，可反复治疗3～4个疗程。目前主张与外科手术联合用药，可取得良好效果。推荐术前联合用药3个月，并且术后继续药物治疗至少1个月。甲苯咪唑国外采用剂量与疗程不一，临床疗效明显低于阿苯达唑，较少用。

（二）泡型包虫病的治疗 首先应以根治性切除为主，辅以抗包虫药物化疗，主要目的在于预防术后复发。而对于大部分无法根治切除的病例，有效的化疗则可抑制寄生虫的生长，从而使临床症状缓解及病灶缩小等，进而提高存活率。泡型包虫病较为罕见，由于其近似恶性肿瘤的生物学特性，临床可根治性切除率极低。因此，国外对于病灶仅局限于肝脏而无远隔脏器转移的病例多采用肝脏移植以达到根治的目的。

对于药物治疗，国内有人建议采用长期较大剂量的阿苯达唑治疗泡型包虫病，每日剂量为20mg/kg，疗程可从17～66个月（平均为36个月）不等。经长期的随访，发现CT扫描示明显进步，大部分病例原病变区域全部钙化而获痊愈，有效率达91.7%。一般患者对长期治疗均能耐受，未见严重的毒副作用，但治疗过程中宜随访肝、肾功能与骨髓。孕妇忌用。

【预防】

本病为人畜共患疾病，中间宿主包括家畜和野生动物，其预防不仅是生物学范畴内的一个复杂问题，而且也是一个严重的社会问题，应采取综合措施。

（一）加强流行区犬的处理和管制 犬为预防人体包虫感染的关键性一环。在包虫流行区野犬应一律灭绝，家犬严加限制，对必用的牧羊犬、猎犬或警犬等必须挂牌登记。定期驱绦虫和药物监测应列为常规制度，据新西兰报告重度流行区规定每隔6周投药驱绦1次。轻度流行区改为3个月投药1次。

（二）严格肉食卫生检疫 肉联厂或屠宰场要认真执行肉食的卫生检疫，病畜肝、肺等脏器感染包虫，必须妥善进行无活化处理，采用集中焚烧、挖坑深埋、药液消毒等法，切忌喂狗。

（三）强化健康教育强化监测工作 教育方式可多样化，内容要简单通俗易懂、讲求实效。并要充分发动群众，做到家喻户晓，人人皆知。

参考文献

1. 董美华，邵洁，施超等. 棘球蚴病实验室诊断研究进展. 中国血吸虫病防治杂志，2011，23(6)：722-726.

2. 李海涛，温浩，赵晋明. 人体包虫病治疗临床研究现状. 中国实用外科杂志，2010，30(8)：711-713.

3. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Acta Trop, 2010, 114: 1-16.

4. Falagas ME, Bliziotis IA. Albendazole for the treatment of human echinococcosis: a review of comparative clinical trials. Am J Med Sci, 2007, 334(3): 171-179.

第十六节 钩虫病

邵凌云 翁心华

钩虫病（ancylostomiasis）是由钩虫寄生于人体小肠所引起的疾病，临床上以贫血、营养不良、胃肠功能失调为主要表现，重者可致发育障碍及心功能不全。

寄生于人体的钩虫主要为十二指肠钩口线虫（*Ancylostoma duodenale*）与美洲板口线虫（*Necator americanus*）。偶可寄生于人体的还有锡兰钩口线虫（*Ancylostoma ceylanicum*）和犬钩口线虫（*Ancylostoma caninum*）等。巴西钩口线虫（*Ancylostoma braziliense*）的感染期幼虫虽可侵入人体，但一般不能发育为成虫。

【病原】

在我国，寄生于人体的钩虫主要是十二指肠钩口线虫与美洲板口线虫。钩虫大小略似细小的绣花针，虫体呈半透明淡红色（但死后呈灰白色）。雌雄异体，雌虫较雄虫大，雄虫尾端有交合刺。成虫寄生于人体小肠，多在空肠上部；十二指肠、回肠的上、中部也可见到。钩虫以其口腔吸咬肠黏膜为食。雌虫成熟交配后，在肠内产卵，十二指肠钩虫每条每日平均产卵10万～30万个，美洲钩虫为5000～10 000个。虫卵形态相似。

钩虫的生活史包括人体内和体外两个阶段，不需任何中间宿主。①人体外的发育阶段：虫卵随宿主粪便排出体外，散布于温暖而潮湿的泥土中；卵内细胞不断分裂，24小时内发育为幼虫并很快自卵壳脱出形成杆状蚴；经数次蜕皮形成具有感染性的丝状蚴。丝状蚴对外界抵抗力很强，在适宜环境中能生存4个月，但遇日光曝晒则易死亡。②人体内发育阶段：具有感染性的丝状蚴潜伏在潮湿的泥土内，或随雨水、露水爬至植物茎叶上，聚集在农作物的水滴内，当人接触泥土或农作物时，丝状蚴利用其活跃的穿刺能力，迅速钻入皮肤，经皮下毛细血管或淋巴管，随血流达右心，再沿肺动脉进入肺毛细血管，然后穿过肺泡毛细血管至肺泡，沿细支气管，借助于上皮的纤毛运动经支气管、气管到达喉部；随宿主的吞咽动作而进入食管，经胃抵达小肠，发育为成虫。自丝状蚴钻入皮肤，直至成虫在肠内产卵的发育过程需35～50日。在人体内钩虫成虫，70%～80%存活期约为1年。但十二指肠钩虫的存活期可为5～8年，美洲钩虫可为5～6年。偶有报道钩虫能存活15年。

【流行病学】

（一）传染源　钩虫病患者和钩虫感染者。

（二）传播途径　以皮肤接触感染为主，手指间和脚趾间的皮肤是最常见的侵入部位。有生食被污染的蔬菜者可经口感染。

（三）易感人群　人对钩虫普遍易感。一般以青壮年为多，儿童较少。男性患者居多，但部分地区性别视职业而异，如植桑区女性感染率较高，而矿区患者则主要为男性。

（四）流行特征　本病流行极广，几乎遍及全球。我国除西藏和西北诸省、自治区外，其他各省、自治区均有不同程度的分布与流行，以海南、广西、四川、福建较重。国内大部分地区为两种钩虫混合感染，北方以十二指肠钩虫感染为多，在南方个别地区则以美洲钩虫感染为主。2005 年全国人体重要寄生虫病现状调查显示，人群感染率约 6.12%。由于目前驱钩药对十二指肠钩虫的疗效较好，故随着药物的应用，各地区钩虫虫种的比例亦发生变化。

本病的分布及流行与气候关系至为密切，气候温暖、雨量充沛均适宜于钩虫卵在泥土中生长发育。在一些矿区井下，由于气温高、湿度大，如遭粪便污染也易造成流行。农作物的种类和种植方式也与钩虫感染轻重有关。旱地作物最易传播钩虫病，水稻育秧和秧苗移栽时，亦可发生集体感染。

各流行区钩虫感染与发病有明显的季节性，在同一地区农民受染季节比较恒定。

【发病机制与病理】

感染性钩蚴侵入皮肤时可引起钩蚴性皮炎。当钩蚴移行至肺部时可引起肺部病变及炎症。但钩虫引起的主要病理损伤系由成虫在肠道吸血所致。由我国学者采用犬钩口线虫所作的活体观察，每条钩虫每日吸血量约为 0.01～0.04ml。国外学者采用放射性核素标记红细胞观察美洲钩虫每日吸血量为 0.02～0.1ml。加之钩虫常更换咬附部位，由钩虫分泌的抗凝物质可使原咬附伤口继续渗血。如感染钩虫具有相当数量，即可造成患者贫血。此种慢性失血不仅可以造成患者营养不良，儿童生长发育障碍，严重者可引起贫血性心脏病，危及患者生命。

钩虫引起的肠道病变主要是广泛分布的出血点及黏膜糜烂。黏膜有嗜酸性细胞浸润及退行性变。心肌显示肥大及脂肪性变。其他器官亦可见因营养不良所致的退行性改变及脂肪性变。

【临床表现】

钩虫病的症状主要由钩蚴及成虫所致，但成虫所致的症状较为长久和严重。

（一）钩蚴所致的症状

1. 皮炎　在钩蚴侵入处皮肤，初有奇痒和烧灼感，继而出现小出血点、丘疹或小疱疹，俗称“粪触块”、“粪毒”、“粪疙瘩”。皮炎多发生在手指或足趾间、足背、踝部等，数日内可消失。抓痒可继发细菌感染、局部淋巴结肿大，偶可出现一过性荨麻疹。

2. 呼吸系统症状　受染后 3～5 日，患者常有咳嗽、喉痒、声哑等；重者呈剧烈干咳和哮喘发作，表现为嗜酸性粒细胞增多性哮喘，痰内可出现血丝。胸部 X 线检查示肺纹理增多或肺门阴影增生，偶可引起短暂的肺浸润性病变。呼吸系统症状大多持续数日自行消失，长者可达 1～2 个月。

（二）成虫引起的症状　粪便中有钩虫卵而无明显症状者称“钩虫感染”，粪便中有钩虫卵又有明显临床症状者称“钩虫病”。

1. 消化系统症状　初期患者先有食欲亢进，但劳动力反而减退，或有上腹部不适、隐痛等。后期常因贫血、胃酸降低而出现食欲减退、恶心、呕吐、腹痛、腹泻或顽固性便秘。重度感染者，大便隐血可呈阳性。有些患者喜食生米、生豆、生果、茶叶，甚至泥土、瓦片、碎纸、木炭等，通常称为“异嗜症”。

2. 血液循环系统症状

（1）贫血：多见于受染后 10～20 周。贫血症状的轻重与血红蛋白下降的水平和速度有关。重度贫血患者皮肤呈蜡黄色，而黏膜（结膜、甲床）苍白。

（2）循环系统症状：贫血的程度直接影响循环系统，特别是心脏代偿功能。轻者血红蛋白＞90g/L，仅有轻度头昏、乏力，劳动时轻度气促、心悸等；中度感染血红蛋白多在 50～90g/L 之间，患者皮肤黏膜苍白，下肢轻度水肿，不劳动亦感气急、心悸、四肢无力、耳鸣、眼花、头昏、智力减退等，心率增快，心脏轻度扩大，有收缩期杂音；重度感染者的血红蛋白＜50g/L，皮肤黏膜极度苍白，全身水肿显著。轻度活动后感严重气急、心悸及心前区疼痛，脉搏快而弱，全心扩大，有明显收缩期杂音以至舒张期杂音。出现心功能不全时尚见有肝大压痛、肺部啰音、腹水等。

3. 其他　儿童重症患者，可有生长发育障碍、智力减退、性发育不全、侏儒症等表现。成年患者亦常有闭经、阳痿、性欲减退、不育等；严重感染的孕妇易引起妊娠中毒症、早产、死胎等。

【实验室检查】

（一）血液　红细胞计数减少，血红蛋白量及血细胞比容降低，属小细胞低色素性贫血。嗜酸性粒细胞及白细胞总数初期增加，后期贫血显著时嗜酸性粒细胞及白细胞总数逐渐减少。血浆白蛋白及血清铁含量降低。间接免疫荧光试验特异性低。

（二）粪便　粪便涂片或漂浮法可找到钩虫卵。其主要方法有：①直接涂片法：有薄涂片与厚涂片两种，后者的阳性率高于前者；②漂浮检查法：钩虫卵较轻，在饱和盐水

11

内漂浮于表面易于查出。此法正确率高；③虫卵计数法，仅用于调查研究和疗效考核，一般以每克粪便<2000 个为轻度感染，2000～10 000 个为中度感染，重度感染则>10 000 个虫卵；④钩蚴培养法：虫卵在一定温度条件下可孵出钩蚴，故可用培养法检出钩蚴，其检出率较涂片法与漂浮法均高，尚可鉴别虫种。

【诊断与鉴别诊断】

在农村、矿区等流行地区曾接触污染钩蚴土壤或生食污染钩蚴的蔬菜，并有钩蚴皮炎及咳嗽、哮喘等病史者；有贫血、劳动力减退、消化道症状如食欲怪癖、上腹部隐痛不适等者；婴幼儿有营养不良、发育迟缓等者，均应疑及本病，并进行粪便检查以确定诊断。

钩虫贫血系小细胞性贫血，当患者贫血程度与粪便中虫卵计数不相称时，需与其他低色素性贫血相鉴别。

【预后】

重度感染伴营养不良、贫血性心脏病心力衰竭时，如予积极补充营养、纠正贫血、控制心力衰竭、症状控制后驱虫，并杜绝重复感染，则预后仍属良好。

【治疗】

（一）一般治疗 贫血和低蛋白血症是本病的主要表现，故给予足量的铁剂，补充高蛋白饮食对改善贫血与消除症状甚为重要。治疗详见第二十篇第二章第五节“铁缺乏症和缺铁性贫血”。

一般病例宜于驱虫治疗后补充铁剂，但重度感染伴严重贫血者，宜先予纠正贫血。输血仅适用于孕妇或严重贫血（血红蛋白在 30g/L 以下）者；已合并有贫血性心脏病心力衰竭者，输血有助于改善心功能。

（二）驱虫治疗 驱钩虫药物种类很多，常需多次反复治疗才能根治。两种钩虫对驱虫药物的敏感性有显著差异。现将常用的各种驱虫药物分别介绍如下：

1. 阿苯达唑 本品适用于各型钩虫病，成人常用 400mg 顿服，隔 10 日再服 1 次。或每日 200mg，连服 3 日。12 岁以下儿童减半量。虫卵阴转率达 90%以上，副作用轻。复方阿苯达唑由阿苯达唑和噻嘧啶组成，每片含阿苯达唑 67mg，噻嘧啶 250mg。其与阿苯达唑交替使用，并结合综合防治措施，可使钩虫感染率下降 90%以上。

2. 甲苯咪唑 对虫卵发育亦有抑制作用。驱钩虫的成人剂量为每次 100～200mg，日服 2 次（分早晚空腹或半空腹服用），连服 3～4 日。儿童、老年、体弱者剂量和疗程酌减。治疗后十二指肠钩虫阴转率为 75%～100%，平均为 95%，美洲钩虫的阴转率为 67.6%～86.6%，平均为 77.2%。阴转率尚与钩虫感染严重程度有关。甲苯咪唑微粒细粉的颗粒大小也影响疗效。药物的副作用轻微。但本药作用慢，能引起蛔虫游走，服药后有口吐蛔虫现象，在大规模治疗中应予注意。如与噻嘧啶等药物合用可缩短疗程，并可提高疗效，防止蛔虫游走。严重心脏病、肝脏病患者本药应慎用。

3. 双羟萘酸噻嘧啶（pyrantel pamoate） 即噻嘧啶，成人常用量为 10mg/kg，临睡前服，连服 2～3 日，十二指肠钩虫阴转率可在 95%以上，美洲钩虫阴转率在 85%以上。本药副作用轻，常见有恶心、呕吐、腹痛、腹泻等。对冠心病、消化性溃疡、急性肝炎、肾脏病、活动性肺结核咯血等患者慎用。妊娠早期应用本药可致流产。复方噻嘧啶则为噻嘧啶与酚嘧啶（奥克太尔）混合压片，每片含两者各 150mg，每日 2 次，每次 3 片，连服 2 日，疗效优于噻嘧啶。

近年来认为氟苯达唑 100mg/d，连服 3～4 日，奥苯达唑（oxibendazole）10mg/kg，每日 1 次，连服 2～3 日均有较好的疗效。近有报道三苯双脒驱虫优于阿苯达唑。综上所述，目前驱钩虫药物种类多，难以确切评价药效，通常集体治疗以采用噻嘧啶或复方噻嘧啶、复方甲苯咪唑、阿苯达唑为宜。对严重感染或混合感染者可采用联合疗法。

（三）钩蚴移行症的治疗 钩蚴进入皮肤后 24 小时内，尚有大部分停留在局部，故可采用物理、化学等方法治疗钩蚴所致的皮炎，如采用左旋咪唑涂肤剂（左旋咪唑 750mg 加 70%二甲亚砜水溶液 100ml）。轻者 1 日涂擦 3 次即可，重症需连续涂药 2 日才获效。皮肤透热疗法亦可采用，包括热浸法，用 53℃热水浸 2 秒钟，间歇 8 秒钟，持续 25 分钟。热敷法，温水温度同前，用多层纱布或毛巾作湿敷。热熏法是用艾卷或草纸卷点火，在患部熏烫 5 分钟。或用理发电吹风吹 3 秒钟，间歇 7 秒钟，连续 19 秒钟，上述方法可起止痒、局部消炎的作用。

【预防】

消灭钩虫病必须采取综合性防治措施：①粪便管理，此系防止和消灭钩虫病的关键，目的在于杀灭粪便中的钩虫卵，可采用粪尿混合贮存、高温堆肥、三坑式沉淀密封粪池、密封沼气粪池等。亦可用化学灭卵剂如生石灰、氨水、尿素、敌百虫，含氯石灰（漂白粉）等。②普查普治，宜集中在冬季进行，因为冬季低温，不利于钩虫病流行。治疗后应在两个月内进行复查，未治愈者需复治。③个人防护，在易感季节，早上露水未干前、久雨初晴或久晴初雨时，尽量安排在不易感染的作物区劳动。提倡穿鞋下地下矿。局部用药有 25%白矾水、2%碘液、石菖蒲头酊（用石菖蒲头与乙醇按 1∶2 浸泡）、左旋咪唑涂肤剂。钩虫疫苗尚处在动物实验阶段。

参考文献

1. 周长海，臧炜，王国飞. 6 个寄生虫病综合防治示范区钩虫病防治效果. 中国血吸虫病防治杂志，2011，23(5)：506-509.

2. Bethony J, Brooker S, Albonico M, et al. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. Lancet, 2006,

367(9521):1521-1532.

3. Bungiro RD , Anderson BR, Cappello M. Oral transfer of adult Ancylostoma ceylanicum hookworms into permissive and nonpermissive host species. Infect Immun, 2003, 71(4):1880.

第十七节　蛔　虫　病

邵凌云　翁心华

蛔虫病(ascariasis)是蛔虫寄生于人体所引起的疾病。除肠道症状外,有时可引起严重的并发症,如胆道蛔虫病、肠梗阻等。

【病原】

蛔虫(似蚓蛔线虫)是寄生于人体内最大的线虫之一。雌雄异体。成虫呈乳白色,有时微带粉红色。头尾两端较细,形似蚯蚓。雄虫较小,尾端卷曲有交合刺两枚。雌虫较大,尾部垂直。虫卵有受精卵及未受精卵之分,只有受精卵才能进一步发育、具感染能力。虫卵能耐干燥与寒冷,对一般消毒剂不敏感,但加热 55℃ 15 分钟即死亡。

蛔虫不需中间宿主。雌雄交配后,雌虫产卵,平均产卵每日 20 万枚。受精卵随粪便排出,若温度(22～24℃)和湿度合适,25～26 日后即具有感染性。感染性虫卵在湿土内可活 1～5 年。此种虫卵被人吞食后,大部分被胃酸杀死,仅少数进入小肠,卵壳易被肠液消化,幼虫脱壳而出,侵入肠黏膜经毛细血管入门静脉,经肝、下腔静脉、右心达肺。幼虫在肺泡内发育,然后顺小支气管、气管,向上移行至咽喉部再被吞下,经胃到达小肠,发育为成虫。自吞食感染性虫卵至成虫产卵需 2 个月左右。蛔虫在人体内的生存期为 1～2 年。

【流行病学】

肠道蛔虫感染者及患者为本病的传染源。实验证明人蛔虫与猪、犬等动物肠道蛔虫可交叉感染。感染性虫卵经口吞入为主要传播途径。生食未洗净的瓜果、蔬菜是受染的重要因素,污染虫卵的手指也易将虫卵带入口内。人对蛔虫普遍易感,儿童感染率尤高。本病无明显季节性,农村的发病率高于城市。

2005 年全国人体重要寄生虫病现状调查显示,我国蛔虫的感染率为 12.72%,推算全国感染人数约为 8593 万。感染率前三位的省份分别是贵州、湖南和四川;以 0～9 岁儿童的感染率为最高。与 1990 年全国性调查相比,蛔虫感染率下降 71.29%,感染人数显著减少。

【发病机制与病理】

(一) 幼虫的致病作用　幼虫移行所引起的组织损伤和炎症反应,其发生机制与变态反应有关。蛔虫初次感染后分泌抗原物质,宿主产生 IgE 和 IgM,可引起Ⅰ型和Ⅲ型变态反应;抗原亦可引起淋巴细胞的转化和巨噬细胞移动抑制。蛔蚴重度感染时,幼虫通过毛细血管、左心进入体循环,侵入淋巴结、甲状腺、胸腺、脾脏、脑、脊髓等处,引起相应的异位病变,也可达肾脏,经尿道排出;或通过胎盘,到达胎儿体内。偶有眼内寄生的报道。

(二) 成虫的致病作用　蛔虫以小肠乳糜液为营养,同时可产生毒性作用、损伤肠黏膜及引起营养不良。其毒性作用可能是抗原(来自活的或死的蛔虫)的吸收,引起 IgE 介导的变态反应。

蛔虫对肠壁的机械性刺激或损伤,偶可引起机械性或痉挛性肠梗阻、肠扭转或肠套叠。蛔虫具有乱窜钻孔的习性,受刺激(如高热、驱虫不当等)后易在肠中乱窜而引起各种严重并发症,以胆道蛔虫症最为常见。胆道中的虫卵、炎性渗出物或蛔虫的残片可成为胆结石的核心,诱发胆石症。蛔虫尚可钻入阑尾、胃肠减压管、T 形引流管、耳咽管等部位,甚至可钻入气管而引起窒息。

人感染蛔虫后,可产生一定的免疫力,即血液内可出现特异性抗体——沉淀素。特异性抗体和浸润细胞共同作用,可部分杀死幼虫。

【临床表现】

人感染蛔虫后,可不产生症状,称为蛔虫感染。但儿童、体弱或营养不良者出现症状的机会较多。

(一) 幼虫所致的症状　短期内吞食大量感染性虫卵时,约 1 周后出现咳嗽、哮喘、气急、发热、血丝痰等症状。重者有咯血、胸痛、呼吸困难伴发绀。血液中嗜酸性粒细胞增多,痰液中有大量嗜酸性细胞,并可查见蛔蚴。X 线示两侧肺门阴影增深,肺野有点状或絮片状阴影。以上症状与 X 线改变一般在 1～2 周内可自行消退,称为“暴发性蛔虫性哮喘病”。

(二) 成虫所致的症状　儿童患者以腹痛较为常见,位于上腹部或脐周,常反复发作。有时伴食欲缺乏、恶心、呕吐、腹泻及便秘。严重感染者,尚可引起营养不良、智力和发育障碍。有时可出现精神不安、烦躁、磨牙、瘙痒、惊厥等。部分患者可出现过敏反应,如血管神经性水肿、顽固性荨麻疹等。

【并发症】

(一) 胆道蛔虫病　是最常见的并发症。以青壮年农民为多,女性多于男性。腹痛常突然发作,以剑突偏右侧阵发性绞痛为特点,可有钻顶感,患者常坐卧不安伴全身冷汗、面色苍白。疼痛可放射至右肩及背部,同时常有呕吐,吐出胆汁及蛔虫。腹痛间歇期患者安然无恙。若虫体完全钻入胆道,甚至进入胆囊,疼痛反而减轻,但炎症现象进一步发展,表现为明显的固定压痛、发热、血白细胞计数增多,或可出现黄疸。蛔虫深入肝内胆小管时则可引起肝脓肿。

(二) 蛔虫性肠梗阻　多见于 6～8 岁学龄儿童。急起

中腹部阵发性绞痛、呕吐、腹胀、便秘等为主要表现。半数患者可吐出蛔虫。腹部触诊可触及条索状块物，按之有活动感，系缠结成团的蛔虫。部分患者有腹肌紧张、压痛并出现肠型、肠鸣音亢进。

（三）肠穿孔及腹膜炎　多数继肠梗阻而发生，亦可由蛔虫穿破肠道手术缝合处、伤寒患者病变肠壁、或外伤而引起，穿孔部位大多在回盲部，偶可在阑尾，以腹痛、腹膜刺激征、血白细胞总数及中性粒细胞增高为主要特点。腹部X线摄片可见气腹。

蛔虫卵尚可形成结核样肉芽肿，累及腹腔内各器官，如腹膜、胰腺、肝、脾、肾及肠表面等。症状并无特异性，仅有剖腹及活组织检查才获确诊。偶尔在耳、上颌窦、眼、输卵管、气管、支气管、睾丸鞘膜腔、胸腔可见有蛔虫异位寄生。

【诊断】

肠道蛔虫病的确诊需依靠吐虫排虫史，或大便涂片镜检发现蛔虫卵。如体内仅有雄虫或不成熟雌虫寄生而粪便中虫卵阴性时，亦可试行驱虫治疗。蛔虫性哮喘的诊断应结合流行病学资料，一般亦不难。

典型胆道蛔虫病一般诊断并不困难，胆汁检查发现虫卵可作为佐证。B超检查可能有助于诊断。在急腹症中（尤其在农村）应谨慎除外蛔虫性肠梗阻、肠穿孔的可能。

【治疗】

驱虫治疗：

1. 阿苯达唑　本品系广谱驱虫药，更适用于多种肠线虫混合感染者，用于治疗蛔虫病，阴转率与剂量有关，400mg顿服转阴率为100%，300mg顿服的转阴率为88.8%。本品无明显副作用，少数可见头痛、恶心、呕吐、腹泻等。孕妇忌用。治疗中可引起虫体躁动，诱发蛔虫窜入胆道等引起并发症的危险。

2. 双羟萘酸噻嘧啶（噻嘧啶）　成人每次剂量为10mg/kg（一般为500mg），晚间顿服，疗程1～2日。其作用优于哌嗪，但与后者不同的是作用快，先引起蛔虫显著收缩，以后麻痹不动。本品为广谱驱虫剂，更适用于钩虫混合感染。副作用轻微，偶尔可引起头痛、恶心、呕吐、腹泻等，肝功能不正常者慎用。

3. 甲苯咪唑　本品为广谱驱虫药，可使虫体麻痹，口服后吸收少（吸收率低于0.3%）。成人每次200mg顿服，疗程1～2日。副作用轻微，极个别病例在服药后第2～3日出现轻微头昏、上腹不适等，不予处理可自行消失。本药作用较缓慢，同样有引起蛔虫游走导致并发症的不良反应。

4. 左旋咪唑　本品价格低廉，服用方便。成人一次口服150mg，儿童按每千克体重2～3mg计算，临睡前1次顿服，或早晚2次分服。本品可使虫体肌肉麻痹，故可起到制止蛔虫窜动，防止胆道蛔虫病的作用。本品的副作用少而轻微，常见者有头晕、头痛、失眠等，停药后即消失。

5. 哌嗪（piperazine）　或称哌哔嗪，常制成枸橼酸盐（即驱蛔灵）和磷酸盐等制剂。枸橼酸哌嗪120mg约相当于磷酸哌嗪100mg。本品在虫体神经肌肉接头处发挥抗胆碱作用，阻断神经冲动的传递，使肌肉麻痹，虫体不能附着于宿主肠壁，随粪便排出体外。口服后吸收迅速，主要由胆道排泄。成人每次量3～3.5g，连服2日；或每次1g，1日3次，连服3日。儿童按每日150mg/kg计算，每日总量不超过3g。体弱儿童剂量酌减。基于阿苯达唑等问世，目前本品已少应用。

6. 伊维菌素　国外已用于次选药物，剂量每100～200μg/kg，3天为一疗程。

临床为增强疗效及互补药物优缺点，主张给予复合制剂。如由阿苯达唑及噻嘧啶组成的复方阿苯达唑，不仅驱虫效果好，而且消除了蛔虫窜动的副作用，已获得广泛应用。

蛔虫并发症的治疗除急性阑尾炎或并发化脓性胆管炎、坏死性胰腺炎，以及肠穿孔腹膜炎需尽早手术治疗外，均以姑息治疗为主。具体包括解痉、止痛、驱虫或纤维内镜取虫，可获得满意疗效。

【预防】

蛔虫病的预防以粪便管理切断其污染环境的途径为主。开展群体性的大规模驱虫治疗，可以明显降低感染率，减少传染源。改善环境卫生，养成良好的卫生习惯，注意饮食及饮水卫生，对防治蛔虫感染亦有重要作用。

参考文献

1. 全国人体重要寄生虫病现状调查办公室. 全国人体重要寄生虫病现状调查报告. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志，2005，23(5)：332-340.

2. Cooper PJ，Chico ME，Sandoval C，et al. Atopic phenotype is an important determinant of immunoglobulin E-mediated inflammation and expression of T helper cell type 2 cytokines to ascaris antigens in children exposed to ascariasis. Infect Dis，2004，190(7)：1338.

3. Bethony J，Brooker S，Albonico M，et al. Soil-transmitted helminth infections：ascariasis，trichuriasis，and hookworm. Lancet，2006，367(9521)：1521-1532.

第十八节　蛲　虫　病

王晓红　刘湘云

蛲虫病（enterobiasis）是一种因蛲虫（*Enterobius vermicularis*，or *pinworm*）寄生于人的肠道而引起的寄生虫病，多见于年幼儿童，成人亦可患病，在家庭、托幼机构和小学校中可引起流行。以肛门周围、会阴部夜间瘙痒为主要症状，病情虽不严重，因影响睡眠，对健康不利。

【病原】

蛲虫成虫虫体细小，呈乳白色线头样。雌虫长 8～13mm，宽 0.3～0.5mm，中部大，尾端细；雄虫长 2～5mm，宽 0.1～0.2mm，尾部向腹部卷曲。蛲虫虫卵呈长圆形，约 27μm×56μm 大小，两侧不对称，一侧稍扁。虫卵壳稍厚，无色透明。虫卵具有传染性，在人体外有很强抵抗力，阴湿环境更适合其生存，可存活 2～3 周以上。高温（煮沸），5%苯酚（石炭酸）、10%甲酚皂溶液可杀灭虫卵。

成虫一般寄生于盲肠、结肠及回肠下段，附着在肠黏膜上，蛲虫头部钻入肠黏膜吸取营养，可引起细小溃疡，但不深入肠壁损害深层组织。雌雄交配后，雄虫很快死亡而被排出体外，雌虫子宫内充满虫卵，在肠腔温度和低氧环境中一般不排卵或仅产很少虫卵，当宿主睡眠时肛门括约肌松弛，雌虫向下移行至肛门外，于肛周和会阴皮肤皱褶处产卵，每条雌虫产卵万余个，雌虫排卵后随即死亡。虫卵在排出 6 小时内形成卵胚，成为感染期虫卵，可自肛周皮肤散落在衣裤、床单、被褥、尘埃及空气中。虫卵被人体吞食后在十二指肠孵出幼虫，在小肠上段经二次蜕皮后于 5～6 周发育为成虫，向下移行并寄生于回盲部及大肠，雌虫寿命约 1 个月。从食入感染期虫卵至虫体发育成熟产卵约需 15～28 日。停留在肛门部位的幼虫可在局部孵化成幼虫，经肛门移行回直肠引起逆行感染。

【流行病学】

世界各地都有本病，尤以居住拥挤，卫生水平低的地区为多见，全球范围内估计约 1/4 儿童感染本病。传染源为蛲虫感染者，最常见的传染途径是经肛门-手-口方式感染。搔抓肛周皮肤和触摸被污染的衣裤、床上用品及其他物品后的手（尤其是指甲内）带有感染期虫卵，不但可传染给他人，也可导致自身感染。

人是蛲虫唯一的自然宿主，各年龄都可发病而以 3～7 岁儿童发病率最高，幼儿园及小学生中因密切接触易发生传播，男女无差别。婴幼儿因活动范围小，接触人群少，发病率低；成人则大多与儿童接触中得病，但发病率低。农村儿童发病率多高于城市。据我国近年来部分地区报道显示幼托机构儿童蛲虫感染率约 0.1%～25%。

【临床表现】

多数患者呈无症状感染。主要症状为肛周和外阴部位夜间瘙痒，导致睡眠不安，失眠。婴幼儿常表现为烦躁不安、熟睡中突然惊哭躁动，食欲减退、消瘦。一些患儿可出现夜间磨牙、异嗜症状。个别患者可出现呕吐、恶心、腹痛等不适。

雌虫或孵化的幼虫可移行侵入泌尿生殖器官发生异位感染，刺激尿道可致遗尿症，侵入尿道、膀胱可引起尿道刺激症状，可引起阴道炎、子宫内膜炎、输卵管炎，出现相应症状；若虫体进入腹腔可导致蛲虫性腹膜炎和肉芽肿，易被误诊为肿瘤或结核病等。在一些因阑尾炎而手术切除的阑尾标本中发现蛲虫，但更多证据显示蛲虫与急性阑尾炎无明确相关性。雌虫偶可穿入肠壁深层寄生，导致出血、溃疡，甚至小脓肿。大量幼虫可引起儿童和成人发生嗜酸性小肠结肠炎。

蛲虫病通常不引起嗜酸性细胞计数或血清 IgE 水平显著升高。

【诊断】

凡有夜寐不安、夜惊及肛门周围瘙痒症状者，应疑及本病，确诊需找到蛲虫成虫或虫卵。因为蛲虫一般不在肠内产卵，故粪便内虫卵检出率低，不及 5%。目前多采用透明胶纸粘拭法，于清晨排便前将透明胶纸粘拭肛门周围皮肤，在显微镜下镜检，检查次数越多，阳性率越高，1 次阳性率 50%，3 次连续检测可达 90%，至少连查 3 次阴性方能排除本病。

【预防】

加强培养个人卫生习惯十分重要，尤其是儿童养成勤洗手、洗澡，勤换内衣裤，勤剪指甲，纠正吸吮手指的不良习惯等。在家庭内或集体儿童机构内患者（包括儿童和成人）应在同一时间内进行治疗，以避免交叉传染及重复感染。衣被可置沸水中浸泡或蒸煮高温灭卵。

【治疗】

确诊后应立即进行治疗。治疗药物可选用甲苯咪唑（100mg/次）、阿苯达唑（400mg/次）或双羟萘酸噻嘧啶（每次 11mg/kg，最大剂量 1g），均为单次口服给药，由于再感染和自身感染的发生率高，故 2 周后再重复用药一次。上述药物 2 岁以下慎用，孕妇避免使用。

肛周奇痒可于每晚睡前清洗肛门周围后在皮肤上涂 3%噻嘧啶软膏连续 1 周或用噻嘧啶栓剂，每晚 1 粒塞入肛门内，连用 3～5 日，也可用蛲虫油膏，内含有 3%百部浸膏及 0.2%甲紫，连续 10～30 天，有杀虫和止痒作用。

11

参考文献

1. 章华米，金国农，王帮马. 杭州市西湖区 2 次人体重要寄生虫病调查. 中国血吸虫病防治杂志，2011，23(1)：79-81.

2. 唐媛媛. 合肥市城乡学龄前儿童蛲虫感染及相关因素调查. 安徽医科大学学报，2011，46(8)：824-825.

3. Lee Goldman, Andrew I. Schafer. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: W. B. Saunders CO, 2011.

4. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010.

第十九节　鞭　虫　病

施光峰　徐肇玥

鞭虫病(trichuriasis)是由毛首鞭形线虫(*Trichuris trichura*),通称鞭虫于寄生人体盲肠和升结肠所引起。多数患者无明显症状,感染严重者可有腹痛、腹泻,甚至贫血、直肠脱垂等症状。

【病原】

鞭虫形似马鞭,前部细长,约占虫体长的3/5,后部较粗。雄虫尾端向腹面作环状卷曲;雌虫尾端钝圆。成虫主要寄生于盲肠,感染严重者亦可见于结肠、直肠、阑尾,甚至回肠下段。雌虫每日产卵3000～20 000个,虫卵随粪便排出,在湿温土壤中,于2～4周内发育为感染期卵(内含丝状蚴)。感染期卵随食物或饮水进入人体,经胃及胰液作用1小时,幼虫在小肠内孵出,自肠腺隐窝侵入肠黏膜,摄取营养,经多次蜕皮后发育为成虫;继而下行,约10日左右移行至盲肠。自吞人感染期卵至发育为成虫产卵约需1个月或更长时间,成虫在体内可活3～5年。

【流行病学】

人鞭虫仅寄生于人的肠道,故患者是唯一的传染源。主要通过粪-口途径传播,因进食沾染感染期虫卵的饮食而感染。儿童较易感,感染高峰在4～10岁年龄组,成人多为轻度感染。鞭虫病在温热、潮湿的热带地区较多,但亚热带和温带地区亦有地方性流行。据调查,我国在距今2000余年前西汉古尸中即发现有鞭虫寄生,我国鞭虫病分布较广,是一种常见肠道蠕虫病,尤以农村为多。近年全国抽样试点调查肠道寄生虫感染,我国人群的鞭虫感染率有了明显下降,已从1988—1991年的19.92%降至2001—2004年的4.63%,下降76.76%,鞭虫感染率较高的地区有西藏、湖北、四川等地。除未发现感染的内蒙古、辽宁和吉林3个省区外,其他省区的人群感染率在0.01%～31.35%之间,其中感染率为5%～10%的省区有5个,>10%的省区有4个。此外,在平均感染率较低的省区,也有较高的点存在,如江西余干感染率为45.64%,云南宜宁为37.20%,安徽繁昌为25.55%,上海松江为11.18%,河南罗山为8.95%,甘肃文县为7.17%。

鞭虫感染分布仍然是女性高于男性,5～15岁组高于其他年龄组,渔民高于其他职业,少数民族高于汉族。可能与女性的工作性质、受教育程度,少年儿童的卫生习惯,少数民族的生活环境、生活及饮食习惯等有关。这在今后的鞭虫防治工作中应当引起重视。

【发病机制与病理】

鞭虫寄生于盲肠和升结肠,在重度感染时,其寄生部位可延及横结肠、降结肠以及直肠,甚至回肠远端。成虫细长的前部完全留在上皮层内,其后部则穿通上皮游离于肠腔内。机械性损伤可能是人鞭虫致病的主要原因。结肠镜检可见黏膜表面水肿充血,重度感染者有出血或溃疡。病理组织变化仅见于上皮层或固有层。隐窝和腺体有时增生,固有层可有单核细胞增多、嗜酸性粒细胞浸润。部分患者肠壁增厚,并可有肉芽肿形成。严重者可引起出血性结肠炎、肠黏膜脱落。成虫寄生盲肠,吸取组织液和血液为食,其吸血量每日每虫为0.005ml,如寄生虫数>1000条时,可引起缺铁性贫血。

【临床表现】

一般轻度感染和成人患者多无明显症状。儿童严重感染病例,每克粪便虫卵(EPG)>10 000,大量成虫寄生时,患者可有下腹阵痛和压痛、慢性腹泻、粪便带血或隐血。严重感染的患儿可有直肠脱垂、贫血、营养不良、体重减轻和发育迟缓。大量缠结成团的鞭虫可引起急性盲肠梗阻。鞭虫感染可诱发或加重其他疾病,如阿米巴痢疾、菌痢、阑尾炎等。血嗜酸性粒细胞明显增多、可达10%～15%。感染严重者可有小红细胞低血红蛋白性贫血和低蛋白血症。

【诊断】

确诊依据是粪检查到虫卵。直肠镜检或在脱垂的直肠上也可见到大量鞭虫。本病应与菌痢和阿米巴痢疾相鉴别。

【治疗】

重症患者有营养不良、贫血、水肿、直肠脱出者应卧床休息,加强支持和对症治疗。

病原治疗可用下列药物:

1. 甲苯咪唑(mebendazole)　剂量为200mg,每日2次,连服4日,虫卵阴转率在83%～90%间,必要时间隔数日重复治疗2～3个疗程,可达治愈效果。亦可用复方甲苯咪唑,每片含甲苯咪唑100mg、盐酸左旋咪唑25mg。每次1片,每日2次,连服3日,虫卵阴转率可达93%。

2. 阿苯达唑　常用400mg顿服,连服2日,虫卵阴转率为43.2%～52.7%,副作用轻,儿童剂量为成人的一半。重度感染的疗程为5～7日,偶有头昏、恶心,腹痛等,可自行缓解。

3. 氟苯达唑(flubendazole)　剂量为每日200mg,连服2～3日,虫卵阴转率可达86%～91%。

4. 奥苯达唑(oxibendazole)　成人剂量为400mg顿服,12岁儿童按成人剂量减半,必要时可重复。

5. 奥克太尔(oxantel,酚嘧啶)　治疗鞭虫病效果良好,剂量为10mg/kg,每日2次,连服2～3日,虫卵阴转率在90%左右。

6. 三苯双脒　为甲氨苯脒类似药物,是我国自主研制

的广谱、低毒、高效的一类驱虫新药。且在治疗蛔虫和钩虫感染时见效快，用药量较阿苯哒唑少，不良反应发生率也较阿苯哒唑低。用三苯双脒肠溶片 200mg 治疗儿童鞭虫的虫卵阴转率分别为 23.9%。在对鞭虫感染较高地区应用三苯双脒治疗土源性线虫感染时可考虑联合用药以达到更好的治疗效果。

另外，阿苯达唑和甲苯咪唑联合伊维菌素（ivermectin）可以提高治疗鞭虫病的有效性。

【预防】

同蛔虫病。加强个人卫生和饮食卫生，保护饮用水的洁净，加强粪便管理。此外，服用驱虫药、饮用洁净水和改善厕所可以降低鞭虫感染风险。

参考文献

1. 赵慰先. 人体寄生虫学. 第 2 版. 北京：人民卫生出版社，1994.

2. 王世海，陈兆义，唐丽娜等. 我国人群鞭虫感染现状与流行因素分析. 中国病原微生物杂志，2008，3(12)：929-932.

3. 王国飞，陈颖丹，周长海等. 寄生虫病综合防治示范区鞭虫感染影响因素分析. 中国血吸虫防治杂志，2011，23(5)：495-500.

4. 唐莉娜，王世海，陈兆义等. 三苯双脒肠溶片治疗儿童蛔虫、钩虫、鞭虫疗效观察. 中国人兽共患病学报，2008，24(7)：681-682.

5. Mandell GL，Bennett JE，Dolin R. Mandell，Douglas，and Bennet's Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York：Churchill Livingstone Inc，2010.

6. Knopp S，Mohammed KA，Speich B，et al. Albendazole and mebendazole administered alone or in combination with ivermectin against Trichuris trichiura：a randomized controlled trial. Clin Infect Dis，2010，51(12)：1420-1428.

第二十节　类圆线虫病

施光峰　徐肇玥

类圆线虫病（strongyloidiasis）是由类圆线虫（*Strongyloides stercoralis*）寄生于人体小肠所引起。类圆线虫蚴经皮肤或黏膜侵入人体。主要临床表现为侵入处皮疹、移行期的肺部损害以及肠道寄生期的腹泻等。类圆线虫能在人体内繁殖产生感染期蚴（丝状蚴）。不同于其他蠕虫，可在宿主体内不断进行内源性自身感染，因此在不再与外源性感染蚴接触的情况下，该虫可在人体内持久存在，在免疫缺损者大量蚴可在体内播散而引起严重感染。

【病原】

类圆线虫首先由 Normand（1876 年）在越南的法国士兵粪便中发现，尸检中又在肠道、胆道、胰腺管中发现许多线虫。本虫为兼性寄生虫。生活史较复杂，包括自生世代和寄生世代：

（一）自生世代　在土壤中进行。杆状蚴吸取土壤中有机物为生，1～2 日内经 4 次蜕皮发育为自由生活的成虫。雄虫有交合刺两根。成熟雌虫子宫内含虫卵 4～16 个，虫卵孵化为杆状蚴。如环境不适，杆状蚴蜕皮两次，发育为具传染性的丝状蚴，可通过皮肤或黏膜侵入人体、开始寄生生活。

（二）寄生世代　丝虫蚴侵入人体后，进入皮下小血管，经血液循环，由右心至肺，继而穿破肺泡毛细血管进入肺泡。多数幼虫由下呼吸道上升，经咽喉部吞下至消化道，定居于小肠（主要在十二指肠与空肠上部），发育成熟。寄生世代只发现有雌虫，行孤雌生殖。寄生世代雌虫较细长，约 2.2mm×(0.03～0.074)mm 大小，雌虫多埋于肠黏膜内，并在其中产卵，每条雌虫可日产卵 50 个。数小时后孵出杆状蚴，自肠黏膜逸出，随粪便排至体外。在特殊情况（如便秘、肠炎、营养不良、接受免疫抑制治疗后）下杆状蚴可在体内迅速发育为丝状蚴，钻入肠壁、侵入血液循环，引起内源性自身感染；或丝状蚴随粪便排出时，自肛周皮肤再次侵入，进入血液循环，此为外源性自身感染。

【流行病学】

患者是主要传染源。患者离开流行区以后，其体内感染可持续多年，症状可不明显。主要通过皮肤或黏膜接触污染土壤而感染；在患者体内又可有自身感染这一特殊感染方式。人群普遍易感，免疫缺损患者（如白血病、淋巴病等）易有重度感染。本病主要分布于热带和亚热带、次为温带，寒冷地区多为散在流行。广泛分布于非洲，东南亚以及美洲的中部和南部，感染者约有 1 亿，感染很少发生在西欧。但东欧的波兰南部和罗马尼亚有着较高的感染率。我国以广西等地报道的病例较多。由于移民以及交通的进步，原来低流行的地方也会发生粪类圆线虫流行及高度感染综合征。

【临床表现】

在流行区、类圆线虫感染可表现为三种类型：

（一）机体具有效免疫应答者　感染被清除。

（二）慢性自身感染　可持续数年（甚至数十年），间歇出现肠道症状。

（三）播散型超高度感染（disseminated hyperinfection）　见于长期应用肾上腺皮质激素等免疫抑制剂而致免疫功能低下者，类圆线虫蚴常导致全身性播散，患者可致死。

1. 皮肤损害　丝状蚴侵入皮肤时可引起局部水肿充血、瘙痒和斑丘疹，搔破后可引起继发感染。亦可出现复发性荨麻疹，常累及臀部、腕部等。幼虫游走时可引起特征性皮疹，称为 Larva currens，为类圆线虫自身感染引起的肛周荨麻疹带形皮损。

2. 肺部损害　感染后 3～4 日幼虫移行至肺部时，可引起刺激性干咳、气促、咯血等。重症患者（多为雌虫定居

于支气管上皮所致）可发生支气管肺炎、痰中可找到幼虫。

3. 肠道损害　轻症以卡他性肠炎为主；中等型表现为水肿性肠炎，黏膜水肿、增厚、皱襞减少；重型表现为溃疡性结肠炎，病变可波及胃。肠壁损害中可找到虫体。胃肠道症状主要表现为腹泻，可与便秘交替，尚可有恶心、腹痛等。重者可出现血性黏液便，麻痹性肠梗阻，电解质紊乱、脱水、衰竭等。健康人感染后可无症状，或仅有轻度腹泻、腹痛等，但此种感染有潜在危险性。在疾病、营养不良或接受免疫抑制治疗的情况下，体内杆状蚴可迅速发育成为具侵袭力的丝状蚴，引起重度自身感染（可为全身播散性），患者可因呼吸衰竭或休克等而死亡。急性期嗜酸性粒细胞常增多（可达30%以上），但重症播散型者可不增多甚至减少。血清IgE在半数患者可升高。

4. 其他表现　粪类圆线虫可引起泌尿系统感染，表现为尿频、尿急、尿道灼痛。嗜酸性粒细胞增高，无发热、腰痛、血尿等，经抗菌治疗无效。有引起颅脑感染的相关报道，其主要引起颅内高压的症状，在脑脊液中可检出粪类圆线虫丝状蚴。

【诊断】

本病临床表现不典型，约半数以上感染后无症状，故确诊主要根据流行病学资料、粪便检查和血清学检查。对来自流行区的免疫缺损者以及长期接受免疫抑制剂或化疗、放疗者应先进行过筛治疗，以预防超高度感染。新鲜粪便检查虽简单易行，但类圆线虫幼虫间歇性从粪便排出，且为数甚少。诊断没有金标准，一次粪检阳性率甚低，需以连续3次粪检的结果为准。粪便中幼虫为数甚少时可采用贝氏幼虫浓集法。直接涂片、沉淀法和贝氏分离法检查的检出率分别为62%、74%和98%。当每克粪便中含幼虫1～3条时，前两法往往不易查出。此外亦可采用平皿培养法。播散性重症患者支气管灌洗液、痰液、尿、脑脊液、腹水等中亦可找到杆状蚴或丝状蚴。血清免疫学检查包括免疫荧光抗体试验（以类圆线虫和鼠类圆线虫的丝状蚴为抗原）和酶联免疫吸附试验（ELISA）检测抗体，特异性和敏感性均较高，可用于类圆线虫过筛试验，有辅助诊断价值。但仍需反复多次用粪便浓集法检查，以检出杆状蚴为准。粪便ELISA具有较高敏感性（83%～93%）和特异性（95%～98%）。但是不能区分过去感染还是现在感染。实时定量PCR（real-time PCR）是近来比较有前景的诊断检测方法。

【治疗】

（一）病原治疗　甲苯咪唑，剂量为300mg，每日3次，共3日，疗效为62.5%，该药可与左旋咪唑合用（复方甲苯咪唑），可提高疗效，减少其副作用。噻苯达唑（thiabendazole）25mg/kg，每日2次，连服3日；播散型感染患者连服5～7日。副作用较大，肝肾功能不全者忌用，治愈率可达90%左右。

阿苯达唑（albendazole）10mg/kg，每日2次，连服7日，在重度感染者也可取得良好疗效。但其疗效一般为38%～45%，作为替代药物。

依维菌素（ivermectin），200μg/kg一次服，有效杀死肠内虫子达94%～100%，作为推荐用药。

（二）支持治疗　重症患者有营养不良、贫血、水肿或脱水者应予输液、输血、纠正水电解质紊乱、积极防治休克、呼吸衰竭等。驱虫前忌用免疫抑制剂以防自身感染和感染扩散。

【预防】

患者应彻底治疗以防止反复自身感染。加强粪便管理和个人防护。长期使用免疫抑制剂的患者是该病的高危人群。有在流行区居住史或者是有暴露史的人群即使没有症状或者是嗜酸细胞最高也应该接受血清学检查，血清学检查阳性的应该进一步接受粪便检查。多数专家认为即使粪便检查阳性也应该接受治疗。

参考文献

1. 赵慰先. 人体寄生虫学. 第2版. 北京：人民卫生出版社，1994.

2. 陆鉴，陈颉，柳建发. 粪类圆线虫的研究进展. 地方病通报，2007，22（4）：85-88.

3. Mirdha B. Human strongyloidiasis：often brushed under the carpet. Trop Gastroenterol，2009，30（1）：1-4.

4. Annette Olsena，Lisette van Lieshout，Hanspeter Marti，et al. Strongyloidiasis-the most neglected of the neglected tropical diseases? Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene，2009，103：967-972.

第二十一节　旋毛虫病

施光峰　徐肇玥

旋毛虫病（trichinosis，trichinellosis）是由旋毛线虫（*Trichinella spiralis*）引起的人畜共患的寄生虫病，流行于哺乳类动物间，人因生吃或半熟食含旋毛虫包囊的猪肉等而感染。主要临床表现为胃肠道症状、发热、肌痛、水肿和血嗜酸性粒细胞增多等。

【病原】

旋毛虫雌虫长3～4mm，雄虫长仅1.5mm，通常寄生于十二指肠及空肠上段肠壁，交配后雌虫潜入黏膜或达肠系膜淋巴结，排出幼虫。后者由淋巴管或血管经肝及肺入体循环散布全身，但仅到达横纹肌者能继续生存。以膈肌、腓肠肌、颊肌、三角肌、二头肌、腰肌最易受累，其次为腹肌、眼肌、胸肌、颈肌、臀肌等，亦可波及呼吸肌、舌肌、咀嚼肌、吞咽肌等。于感染后5周，幼虫在纤维间形成0.4mm×0.25mm的橄榄形包囊，3个月内发育成熟（为感染性幼虫），6个月～2年内钙化，但因其细小，X线不易查见。钙

化包囊内幼虫可活 3 年(在猪体内者可活 11 年)。成熟包囊被动物吞食后,幼虫在小肠上段自包囊内逸出,钻入肠黏膜,经四次蜕皮后发育为成虫,感染后 1 周内开始排出幼虫。成虫与幼虫寄生于同一宿主体内。

【流行病学】

(一) 传染源　猪为主要传染源,其他肉食动物如鼠、猫、犬以及多种野生动物如熊、野猪、狼、狐等亦可感染并可通过相互残杀吞食或吃了含有旋毛虫包囊的动物尸体而感染。有人提出本病的两个传播环,即家养动物环和野生动物环。人为此两个传播环的旁系,属于偶见宿主,在无人类感染的情况下,这两个传播环均能各自运转。

(二) 传播途径　人因吞食含包囊的猪肉、狗肉、羊肉或野猪肉等而感染。暴发流行与进食未经完全煮熟的生肉有密切关系。

(三) 易感人群　人对本病普遍易感,发病率与年龄、性别、季节无明显关系,主要与感染度有关。感染后可产生显著的免疫力,再感染者病情远较初次感染者为轻。

(四) 流行情况　旋毛虫病散在分布于全球,以欧美的发病率为高。国内主要流行于西部,最高在云南 8.43%,然后是内蒙古 6.37%,四川 5.35%。最低是辽宁 0.26%。近年各地调查,猪的感染率一般为 0.1%～0.2%,某些地区检出率可达 2%或 7%,个别地区送宰的猪群检出率竟高达 50%。鼠的感染率和感染度亦较高较重。

【发病机制、病理与临床表现】

旋毛虫病的潜伏期一般为 5～15 天。平均 10 天左右,但也有短为数小时,长达 46 天者。一般潜伏期越短,病情越重。

旋毛虫对人体致病作用的强弱,与摄入幼虫包囊数量、活力,以及宿主的免疫功能状态等因素有关。轻者可无症状,重者可因而致死。按旋毛虫在人体的感染过程可分为下列三期:

(一) 侵入期(小肠期,约 1 周)　脱囊幼虫钻入肠壁发育成熟,引起广泛的十二指肠炎症,黏膜充血水肿,出血甚至浅表溃疡。约半数患者感染后 1 周内有恶心、呕吐、腹泻(稀便或水样便,每日 3～6 次)、便秘、腹痛(上腹部或脐部为主,呈隐痛或烧灼感)、食欲缺乏等胃肠道症状,伴有乏力、畏寒、发热等。少数患者可有胸痛、胸闷、咳嗽等呼吸道症状。

(二) 幼虫移行期(2～3 周)　感染后第 2 周,雌虫产生大量幼虫,侵入血液循环,移行至横纹肌。幼虫移行时所经之处可发生血管性炎症反应,引起显著异性蛋白反应。临床上出现弛张型高热,持续 2 日至 2 个月不等(平均 3～6 周),少数有鞍状热。部分患者有皮疹(斑丘疹、荨麻疹或猩红热样皮疹)。旋毛虫幼虫可侵犯任何横纹肌引起肌炎:肌细胞横纹消失、变性,在幼虫周围有淋巴细胞、大单核细胞、中性和嗜酸性粒细胞,甚至上皮样细胞浸润;临床上有肌肉酸痛,局部有水肿,伴压痛与显著乏力。肌痛一般持续 3～4 周,部分可达 2 个月以上。肌痛严重,为全身性,有皮疹者大多出现眼部症状,除眼肌痛外,常有眶周水肿、面部水肿、球结膜充血、视物不清、复视和视网膜出血等。重度感染者肺、心肌和中枢神经系统亦被累及,相应产生灶性(或广泛性)肺出血、肺水肿、支气管肺炎甚至胸腔积液;心肌、心内膜充血、水肿,间质性炎症甚至心肌坏死、心包积液;非化脓性脑膜脑炎和颅内压增高等。血嗜酸性粒细胞常显著增多(除极重型病例外)。

(三) 肌内包囊形成期(感染后 1～2 个月)　随着肌内包囊形成,急性炎症消退,全身症状减轻,但肌痛可持续较久,然无转为慢性的确切依据。重症患者可呈恶病质、虚脱,或因毒血症、心肌炎而死亡。

【实验室检查】

(一) 血象　早期移行期白细胞计数及嗜酸性粒细胞显著增多,达(10～20)×10⁹/L,但重症患者嗜酸性粒细胞可不增加。

(二) 肌肉活组织检查　感染后第四周取三角肌或腓肠肌(或水肿,肌痛最显著的部位)近肌腱处肌肉一小片,置两玻片中压紧,低倍镜下观察,可见蜷曲的幼虫,虫体周围有大量炎性细胞包绕,形成小型肉芽肿。肌肉活检受摘取组织局限性的影响,在感染早期及轻度感染者不易检出幼虫。感染较轻镜检阴性者,可将肌片用胃蛋白酶和稀盐酸消化,离心沉淀后检查幼虫,其阳性率较压片法为高。

(三) 免疫学检查　旋毛虫抗原可分为虫体抗原、虫体可溶性抗原(有感染性幼虫体可溶性粗抗原和自感染性幼虫体杆细胞 α 颗粒提取的可溶性抗原两种)、表面抗原(自虫体表面提取或剥离的可溶性抗原),以及排泄分泌抗原(或称代谢抗原)。国内外试用过多种免疫学检查方法,包括皮内试验、补体结合试验、皂土(bentonite)亦称美黏土絮状试验、对流免疫电泳、环蚴沉淀试验、间接荧光抗体试验(IFA)、间接血凝试验(IHA)、酶联免疫吸附试验(ELISA)以及间接免疫酶染色试验(IEST)等。其中后四者的特异性强、敏感性高,且可用于早期诊断:

1. IFA　对早期和轻度感染均有诊断价值。以全幼虫作抗原,在幼虫皮层周围或幼虫口部有荧光沉淀物者为阳性反应。患者于感染后 2～7 周可出现阳性反应。

2. IHA　用冻干致敏绵羊红细胞、以 IHA 检测患者血清中抗体。用滤纸干血滴代替血清,结果无显著差异,适用于流行病学调查。

3. ELISA　敏感性高于 IFA。常采用以虫体生理盐水浸出液为抗原。

4. IEST　用感染鼠肌肉冰冻切片作抗原,以 IEST 检测患者血清中抗体。血清学试验于感染后 2～4 周开始阳性,感染后 7 周多全部阳性。反应如由阴性转为阳性,或抗体效价 4 倍升高者尤有诊断价值。血清学检查在抗体检测

上取得良好效果，但人、畜感染旋毛虫后，抗体持久存在于血清中，不利于疗效考核。近年国内外已成功地制备旋毛虫幼虫单克隆抗体。采用虫体可溶性抗原、排泄分泌抗原结合单克隆抗体、多克隆抗体间接双抗体夹心 ELISA 法检测患者血清中循环抗原，抗原阳性结果提示为现症感染，且具疗效考核价值。

5. 用胶体金标 SPA 和旋毛虫 ES 抗原建立的免疫层析试纸条　集中了免疫反应与色谱层析的特点，使待测血清中的旋毛虫抗体 IgG 与金标-SPA 结合，形成 Au-SPA-IgG 复合物，再与包被膜上的旋毛虫 ES 抗原结合，实际上对被检测的旋毛虫抗体起到了浓缩、聚集作用，从而加快了反应速度，整个操作时间仅需 15 分钟，特异性和敏感性与 ELISA 基本相同，并具有操作简便、不需特殊仪器设备、检测结果可长期保存等优点，是一种较理想的旋毛虫病免疫学诊断方法。

（四）其他检查　旋毛虫循环抗原在血清中的含量通常很低，其检出率常低于抗体的检出率，因此检测循环抗原并未在临床上推广应用。应用 PCR 在旋毛虫病患者血液中检测旋毛虫 DNA 仅对免疫功能低下者或在感染早期抗体检测阴性时有一定价值。

【诊断与鉴别诊断】

诊断依据：

1. 病前 1～2 周(1～40 天)摄食未煮熟的肉类史。

2. 临床特点主要为发热、肌肉疼痛和水肿、皮疹等，初期可有胃肠道症状，血白细胞总数和嗜酸性粒细胞显著增多等，血沉通常在正常范围内，血清肌酸磷酸激酶和乳酸脱氢酶明显升高表明虫体累及了大范围的肌肉组织。

3. 确诊有赖于肌肉活检找到幼虫或(和)血清学检查。

11

本病应与食物中毒(初期)、嗜酸性粒细胞增多的疾病如结节性多动脉炎、风湿热、皮肌炎、钩端螺旋体病、流行性出血热等鉴别。流行病学资料对鉴别诊断有重要参考价值。

高热和肌痛常被误诊为流感，尤其是在冬季。长期腹泻易被误诊为沙门菌病、志贺菌病或其他消化道感染。嗜酸性粒细胞增多伴有肌痛和炎症反应时，应当与嗜酸性粒细胞增多性肌痛综合征(如毒油综合征等)相鉴别；伴有发热时应与其他蠕虫病(如急性华支睾吸虫病、并殖吸虫病及血吸虫病等)相鉴别。眼眶周围和面部水肿伴有发热时应与急性肾小球肾炎、血清病、变态反应、多发性肌炎、肌炎及结节性动脉周围炎等相鉴别。剧烈头痛伴有昏迷、嗜睡、脑膜刺激征时，应与感染性脑膜炎和脑病鉴别。结膜出血、皮肤出血斑点伴发热时。应与钩端螺旋体病、细菌性心内膜炎及斑疹伤寒相鉴别。此外，该病早期还应与上呼吸道感染等相鉴别；在急性期还应与风湿病、Still 病及变应性血管炎等相鉴别。

【治疗】

（一）一般治疗　症状明显者应卧床休息，给予充分营养和水分。肌痛显著可予水杨酸制剂改善症状。有显著异性蛋白反应或心肌、中枢神经系统受累的严重患者，可给予肾上腺皮质激素，最好与杀虫药同用。一般泼尼松剂量为每日 20～30mg，连服 3～5 日，必要时可延长；亦可用氢化可的松 100mg/d，静滴，疗程同上。

（二）病原治疗　苯咪唑类药物中以阿苯达唑为首选，其疗效好、副作用轻。国内采用剂量为每日 15mg/kg、24～32mg/kg，分 2～3 次口服，每疗程 5 日(长者 10 日)的不同方案，均取得良好疗效。必要时间隔 2 周可重复 1～2 个疗程。一般于服药后 2～3 日体温下降、肌痛减轻、水肿消失，少数病例于服药后第 2～3 日，体温反见升高，发生类赫氏反应，为虫体死亡引起异性蛋白反应所致。噻苯达唑对成虫和幼虫(移行期和包囊期)均有杀灭作用；剂量为 25mg/kg，每日 2 次，疗程 5～7 日，必要时间隔数日后可重复治疗；本品偶可引起头晕、恶心、呕吐、腹部不适、皮炎、血压下降、心率减慢、血清转氨酶值升高等反应，加用泼尼松可减轻反应。甲苯咪唑对各期旋毛虫幼虫的疗效可达 95%，对成虫疗效略低；成人剂量为 100mg，每日服 3 次，疗程 5～7 日(幼虫)或 10 日以上(成虫)。氟苯达唑，200mg，每日 1 次，以后 400～600mg/d，疗程至少 10 日。

阿苯达唑和甲苯咪唑均可能具有致畸性，故在孕妇和 2 岁以下儿童禁用。噻嘧啶(pyrantel)因在胃肠道内吸收较差而被推荐用于治疗孕妇和 2 岁以下的儿童旋毛虫病患者，但其疗效目前尚不确定。有症状的孕妇患者应住院治疗，噻嘧啶 10mg/kg。疗程 1～3 天。重度感染的孕妇应在医生监护下应用阿苯达唑。

【预防】

（一）加强卫生宣传教育　不吃生的或未煮熟的猪肉及其他哺乳类动物肉或肉制品是最简单而有效的预防措施。旋毛虫幼虫的致死温度是 55℃，因此必须加热到肉类中粉红色液体消失。

（二）控制和管理传染源　改善养猪方法，提倡圈养，病猪隔离治疗；灭鼠，防止鼠粪污染猪圈；饲料煮熟以防猪感染。

（三）加强肉类检验　未经检验不准出售。库存猪肉经低温冷冻处理，在－15℃冷藏 20 日，或－20℃冷藏 24 小时，可杀死幼虫。

参考文献

1. 许怀英，越宏坤. 旋毛虫病研究进展. 中国动物检疫，2000，17(9)：42-44.

2. 高欣，诸欣平，姜洪杰. 旋毛虫保护性抗原的研究进展. 国外医学寄生虫病分册，2001，28(1)：3-6.

3. 秦银霞，崔晶，王中全. 免疫层析试纸条诊断旋毛虫病的研究. 中国人兽共患病学报，2007，23(9)：866-868.

4. 王中全，崔晶. 旋毛虫病的诊断与治疗. 中国寄生虫学与寄

生虫病杂志,2008,26 (1):53-57.

5. Kociecka W. Trichinellosis: Human disease, diagnosis and treatment. Veterinary Parasitology, 2000, 93(34): 365-383.

6. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 2010.

7. Cui J, Wang ZQ, Xu BL. The epidemiology of human trichinellosis in China during 2004-2009. Acta Trop, 2011, 118(1): 1-5.

8. Bruno Gottstein, Edoardo Pozio, Karsten Nockler. Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control of Trichinellosis. Clinical microbiology reviews, 2009, 22(1): 127-145.

第二十二节　丝　虫　病

吴菊芳　金嘉琳　张文宏

丝虫病(filariasis)为丝虫寄生于淋巴组织、皮下组织或浆膜腔所致的寄生虫病。该病对人体的危害性较大,其中淋巴丝虫病于 1995 年被世界卫生组织定为第二大致残病因。20 世纪 50～60 年代我国丝虫病流行广泛,成为全球重灾区之一,我国淋巴丝虫病分布在中部以南 16 个省、市、自治区,864 个县、市,患病人数 3099.4 万。20 世纪 70 年代以来我国加强了丝虫病的防治,采取以乙胺嗪(diethylcabamazine)(商品名海群生)消灭传染源为主导的防治对策,继之以系统监测,于 2006 年实现了全国消除淋巴丝虫病,并经世界卫生组织论证确认。

丝虫病主要感染成年人,以男性较为多见。对人致病的丝虫有 8 种,其中寄生于淋巴系统的丝虫有 3 种:班丝虫、马来丝虫和帝汶丝虫;寄生于皮下组织的亦有 3 种:包括盘尾丝虫、罗阿丝虫和链尾丝虫;寄生于腹腔或其他浆液腔的有 2 种即:常现丝虫和欧氏丝虫。我国的丝虫病最常见者为淋巴丝虫病,主要由班氏丝虫、马来丝虫所致。各类丝虫病特性见表 11-13-3。

表 11-13-3　各类丝虫病特性

病原	周期性	分布	媒介物	成虫部位	微丝蚴部位	鞘
班氏丝虫	夜间型	世界各地	库蚊	淋巴组织		
		南美洲、亚洲	伊蚊			+
		印度、中国、印度尼西亚	伊蚊		血	
	亚周期型	南太平洋	伊蚊	淋巴组织		
马来丝虫	夜间型	东南亚、印度	按蚊	淋巴组织	血	+
		印度尼西亚				
	亚周期型	印度尼西亚	曼蚊	淋巴组织		
		东南亚				
帝汶丝虫	夜间型	印度尼西亚	伊蚊	淋巴组织	血	+
罗阿丝虫	昼夜型	非洲西部	虻	皮下组织	血	+
盘尾丝虫	无	拉丁美洲中南部、非洲	蚋	皮下组织	皮肤、眼	−
欧氏丝虫	无	拉丁美洲中南部	蠓	不明确	血	−
		加勒比海岛				
常现丝虫	无	拉丁美洲	蠓	体腔	血	−
		非洲		肠系膜		
				肾周组织		
链尾丝虫	无	非洲西中部	蠓	皮下组织	皮肤	−

一、淋巴丝虫病

淋巴丝虫病(lymphatic filariasis)系由班氏丝虫、马来丝虫和帝汶丝虫寄生于淋巴组织所致的疾病。早期主要表现为淋巴管炎和淋巴结炎,晚期则出现淋巴管阻塞所引起的一系列症状、体征。班氏丝虫易于波及生殖泌尿系统的淋巴管和淋巴结,而马来丝虫和帝汶丝虫从不侵犯生殖泌尿器官。

【病原】

(一) 成虫　成虫虫体呈线状、乳白色、表面光滑。班氏微丝蚴和马来微丝蚴两者大小、体态、体核形态等均有显著不同,帝汶微丝蚴和马来微丝蚴在形态上颇为相似。

(二) 微丝蚴　系雌虫子宫内卵发育而成,自母体逸出后可停留于淋巴液中,但大多数立即进入血液循环。根据微丝蚴出现于人体周围血液的时间,班氏丝虫可有三种类型:①夜现周期型:微丝蚴白天丛集在肺部毛细血管内、黄

昏时开始出现于周围血液，晚10时至次晨2时达高峰，后逐渐减少至天明后消失。我国及世界绝大多数地区的班氏丝虫属此类型。②昼现亚周期型：全日任何时间均可从周围血液查到微丝蚴，但以下午为最高。Buxfon线以东的南太平洋岛屿和孟加拉湾的一些群岛流行的班氏丝虫呈此类型。③夜现亚周期型：周围血液中微丝蚴多在夜间出现，日间也能查到，但白天查到的微丝蚴仅为夜间的20%。此型见于泰国西部北碧府地区。上述3型的班氏丝虫成虫和微丝蚴在形态上无明显区别，但各以不同的蚊种为其传播媒介。我国、日本、朝鲜南部及东南亚大部分地区的马来丝虫也为夜现周期性，周围血液中微丝蚴高峰出现时间为晚8时至次晨4时。分布于马来西亚西部、印尼及菲律宾沼泽森林区的马来丝虫则呈夜现亚周期型。帝汶微丝蚴具显著夜现周期性，出现于周围血液的高峰时间为夜晚9点至次晨3点。

微丝蚴出现于周围血液的周期性发生原理尚未完全阐明。宿主的生活习惯（活动、睡眠）和生理状态（体温、呼吸、血中含氧量、血糖量等）以及某些药物（如乙胺嗪、氯丙嗪、抑制或兴奋迷走神经药物）皆可影响血中微丝蚴量和周期性。

（三）生活史　班氏丝虫和马来丝虫的生活史大致相同，包括两个阶段和需要两种不同的宿主，一个阶段发生在蚊体内，另一个阶段发生在宿主人体内。

1. 蚊体内生活史　当蚊虫叮蜇丝虫病患者时，微丝蚴即被吸入蚊胃中，多数在胃内被消灭，部分随蚊的排泄物排出，剩留的微丝蚴进入胸肌发育成为感染期幼虫移行至下唇。发育时无增殖，在适宜温度和湿度下班氏和马来微丝蚴发育成感染期幼虫的时间分别为10～14天和6～6.5天。

2. 人体内生活史　蚊虫再次吮吸人血时，感染期幼虫自蚊下唇逸出，迅速侵入附近淋巴管，并移行至大淋巴管及淋巴结发育为成虫。雌雄成虫交配后，雌虫即产生微丝蚴。根据动物实验，感染自接种感染期幼虫至微丝蚴出现，在班氏和马来丝虫分别为半年左右和2～4个月。丝虫的成虫在人体内寿命为10～15年，个别有更长者。微丝蚴在人体内寿命估计可存活3个月～2年。

11

【流行病学】

（一）流行情况　据报道全球有80多个国家和地区有淋巴丝虫病流行，共有淋巴丝虫感染者1.2亿，其中班氏丝虫病1.07亿，马来和帝汶丝虫病共1300万。淋巴丝虫感染者中约1/3在印度，1/3在非洲，另1/3在亚洲其他地区、太平洋岛屿和美洲，感染者中约7600万为微丝蚴血症者（传染源）。估计全球受威胁人口超过11亿，约占世界总人口的20%。

据报道在我国淋巴丝虫病的流行遍及全国16个省市、自治区、直辖市的864个县、市（除台湾省），包括山东、河南，南至广东、广西，西至贵州、四川，东至台湾、福建、浙江、江苏等。据70年代末统计全国共有淋巴丝虫病者3099.4万，除山东、台湾两省是单纯班氏丝虫病流行外，其余地区均有班氏和马来两种丝虫病同时存在。

新中国成立后经过50多年丝虫病的防治工作，我国丝虫病感染的发病率有较大幅度下降，我国丝虫病防治的实施分为基本消除和消除两个阶段。2005年，全国16个流行省（市、自治区）中，已有14个通过省级消除丝虫病评审。2006年初，全国已达到消除丝虫病标准，于2007年经世界卫生组织认证确认我国实现了全国消除丝虫病。全球消除淋巴细胞丝虫病项目是2000年启动的全球公共卫生计划，目标是到2020年全球消除淋巴丝虫病。治疗效果的哨点监测和抽样调查资料表明，经过5～6轮大规模药物应用（mass drug administration，MDA），在许多地方性流行国家的许多省份可以显著降低微丝蚴患病率。

（二）传染源　血中有微丝蚴的患者和无症状的带虫者是两种丝虫病的主要传染源。班氏丝虫主要感染人，马来丝虫除感染人体外，还可有猴、猫等哺乳动物的自然感染，故已感染班氏丝虫和马来丝虫的动物也可成为传染源。

（三）传播途径　丝虫病系通过蚊虫叮咬而传播。淋巴丝虫病的媒介蚊有按蚊、伊蚊、库蚊和曼蚊。我国的班氏丝虫主要媒介为淡色库蚊和致乏库蚊，其次为多种按蚊。传播马来丝虫的主要媒介为中华按蚊和雷氏按蚊嗜人亚种。帝汶丝虫的中间宿主为须喙按蚊。

（四）易感性　男女老幼均易感。以男性最为常见，血中微丝蚴阳性率和体征皆随年龄而增多，分别于21～30岁和30～40岁达高峰。

【发病机制与病理】

淋巴丝虫病的早期病理变化为淋巴管炎和淋巴结炎，晚期则为淋巴循环阻塞的后果。病变主要由成虫引起，幼虫也有一定的作用。微丝蚴与丝虫病的主要病变关系不大，但可引起“热带嗜酸性粒细胞增多症”；大量微丝蚴在短期内死亡时，可产生全身过敏反应和局部损伤性炎症。

幼虫和成虫的代谢产物、幼虫的蜕皮液、成虫子宫内的分泌物和死亡成虫的分解产物，均能引起局部淋巴管炎、淋巴结炎、肉芽肿病变和全身过敏反应。炎症的反复发作导致淋巴窦纤维组织增生、淋巴管管壁变厚而造成淋巴结阻塞。成虫死亡时，引起剧烈炎症反应、组织坏死，并有大量嗜酸性粒细胞积聚，可形成嗜酸性脓肿。

淋巴循环发生阻塞后，在阻塞部位以下的淋巴管压力增高，形成淋巴管曲张甚至破裂，淋巴液流入周围组织或器官。除机械性阻塞外，淋巴管瓣膜受到丝虫破坏后形成的淋巴循环动力学改变，也可引起淋巴回流障碍和淋巴滞留。

班氏丝虫寄生于深部或浅部淋巴结、淋巴管中，尤以腹腔、盆腔、腹膜后组织、肾盂、附睾、精索等部位为多。由于淋巴管阻塞部位的不同，临床表现也有不同。如阻塞在精索或睾丸淋巴管，则引起鞘膜腔淋巴积液、精索淋巴管曲张。阻塞在浅腹股沟淋巴结或淋巴管；则形成腹股沟淋巴管曲张、阴囊淋巴肿或阴囊象皮肿。阻塞在腹股沟淋巴结或其主要淋巴管时，下肢淋巴回流受阻，淋巴液潴留于下肢皮下，刺激皮下结缔组织增生、出现下肢淋巴肿或象皮肿。腹膜后淋巴结和淋巴管、主动脉前淋巴结、肠干淋巴管以及

胸导管受阻，乳糜液反流至肾脏淋巴管，后者破裂，乳糜液漏至肾盂、肾盏、输尿管及膀胱内随尿排出，即为乳糜尿。阻塞部位如在主动脉侧淋巴结或腰干淋巴管时，来自肾脏、输尿管上端的淋巴液回流受阻，排出的尿含大量淋巴液，即为淋巴尿。象皮肿是淋巴肿的进一步发展。淋巴液滞留在皮下组织即形成淋巴肿；淋巴液中蛋白含量高，刺激纤维组织增生，使皮肤及皮下组织显著增厚，皮肤粗硬有皱褶，即形成象皮肿。由于皮肤血液循环障碍，皮肤的汗腺、脂腺及毛囊功能受损，因而易有继发性细菌感染，后者又促进纤维组织的增生，使象皮肿加重。

马来丝虫成虫主要寄生于人体四肢浅部淋巴系统，尤以下肢为多见，无乳糜尿、鞘膜积液、阴囊淋巴肿等表现。其淋巴管炎、淋巴结炎发作次数频繁，病程较长，症状也较重。下肢淋巴管炎及象皮肿以小腿和足背为主，很少累及大腿，不发生如班氏丝虫病的巨型象皮肿。

帝汶丝虫病主要表现为腹股沟、股静脉及沿大隐静脉和其分支的淋巴管炎、淋巴结炎及膝部以下的象皮肿。

据近年来的文献报道丝虫病淋巴系统损害的程度与宿主对抗原应答的强度有关，急性期炎症反应是由于宿主对丝虫抗原免疫应答过度增强所致，这种高度免疫应答引起的局部强烈免疫反应，可使宿主组织受损，象皮肿形成可能与宿主对死亡成虫强烈的细胞介导免疫反应有关。而淋巴水肿则可能与活成虫产生的某些抗原性因子与宿主体液-细胞免疫反应相互作用导致的淋巴引流不畅有关。

【临床表现】

（一）潜伏期（微丝蚴血症前期）　自感染期幼虫侵入人体至血液内发现微丝蚴为止，一般为半年左右。此时期多无明显症状，少数受感染者可出现荨麻疹、轻度腹股沟淋巴结肿痛或精索肿痛、短期发热及血中嗜酸性粒细胞增多等。

（二）微丝蚴血症期　潜伏期后血中出现微丝蚴，数目逐渐增多，至一定密度后趋于相对稳定。此期一般仅有发热和淋巴系统炎症或无任何症状，如不加治疗此期可维持10年左右，甚至终身。

（三）急性炎症期　急性炎症期主要表现为淋巴组织的急性炎症，如淋巴管炎、淋巴结炎、精索炎、附睾炎、睾丸炎、丝虫热等。急性期炎症发作的特点为周期性，每隔2～4周或每隔数周发作1次，有时呈现不定期发作，其发作的诱因与运动及劳累密切相关，并以夏季较常见。

1. 急性淋巴管炎和淋巴结炎　此为急性期的主要临床表现，多发于下肢，常呈周期性发作。有高热（39～40℃），局部淋巴结肿大疼痛，淋巴管肿胀、压痛。由皮肤微细淋巴管炎所致的丹毒样皮炎，好发部位为小腿内侧，常伴畏寒、发热，每次发作持续时间较急性淋巴管炎和淋巴结炎为长。

2. 精索炎、附睾炎、睾丸炎　见于班氏丝虫病，表现为反复发作的发热和一侧自腹股沟向下蔓延的阴囊疼痛，并放射至大腿内侧。睾丸和附睾肿大，有压痛，精索上有一个或多个结节，压痛明显。炎症于数天内自行消退，但也可重复发作。

3. 丝虫热　主要由深部淋巴管及淋巴结炎引起，表现为周期性发热，最高体温可达40℃，伴有寒战，部分患者仅表现为低热，并无局部急性淋巴管炎和淋巴结炎的临床表现。

4. 肺嗜酸性粒细胞浸润症　有报道将本症称之为“隐伏的丝虫病”，其病因是由于微丝蚴在肺组织内寄生，机体对在肺内移行的微丝蚴产生高度反应而引起的综合征。临床表现有发热、畏寒、咳嗽、哮喘，呼吸困难等，部分患者可有荨麻疹及血管性水肿，外周血中嗜酸性粒细胞可明显增多（$>3\times10^9/L$），若患者有典型的临床症状，周围血中嗜酸性粒细胞增多，胸片检查可见网状斑块阴影，血清抗微丝蚴抗体阳性有助于诊断，确诊有赖于肺活检及有效的治疗反应。治疗可选用乙胺嗪3mg/kg，每日3次，连服14天。多数患者治后3～7天上述症状明显改善，但是嗜酸性粒细胞下降以及胸片阴影消失需数周，其中约12%～25%复发者需重复治疗。伊维菌素治疗肺嗜酸性细胞浸润症的地位尚未确立。

（四）慢性炎症期　由于炎症反复发作，使淋巴管增生形成肉芽肿和纤维组织最终引起淋巴管阻塞，产生以下症状和体征。

1. 淋巴结肿大和淋巴管曲张　阻塞的淋巴结肿大系由反复发作的淋巴结炎和淋巴结内淋巴窦曲张形成。腹股沟处肿大的淋巴结和其周围向心性淋巴管曲张常形成肿块，扪诊似海绵样包囊，伴有硬核感，在班氏丝虫病精索淋巴管曲张淋巴管阻塞常见的症状为阴囊、睾丸、鞘膜腔、淋巴积液。

2. 乳糜尿　也为班氏丝虫病常见的晚期症状，发生率约为2%，多呈间歇性发作，严重者为持续性。乳糜尿常骤然出现。发作前也可先有腰酸、骨盆及腹股沟部疼痛、发热等症状。乳糜尿呈乳白色，伴血尿时可呈粉红色；偶可出现淋巴血尿。乳糜尿在膀胱内长期停留易凝结成块，阻塞尿道发生排尿困难。

3. 淋巴腹水、乳糜腹水和乳糜腹泻　在班氏丝虫病患者中，均甚少见。心包或胸腔乳糜积液亦有报告。

4. 象皮肿　为3种淋巴丝虫病的最常见晚期症状，在高度流行区成人发病率可高达30%。象皮肿多见于下肢，其次为阴囊和上肢，也可发生于乳房、阴唇、阴茎等处，但均少见。生殖器官的象皮肿仅见于班氏丝虫病。

5. 其他　班氏丝虫患者可有肾脏异常。超过半数的微丝蚴血症患者有血尿（多为镜检血尿）和（或）蛋白尿。班氏丝虫偶可寄生于颈部、胸大肌、胸壁后、脾脏等淋巴管内形成类似肿瘤块状物的嗜酸性肉芽肿，亦偶可侵入眼部引起虹膜睫状体炎、角膜炎、视神经萎缩、视网膜出血等。

【辅助检查】

（一）白细胞计数与分类 病程早期白细胞总数可增至$(10\sim20)\times10^9$/L，嗜酸性粒细胞显著增多，有继发细菌感染者中性粒细胞增多。

（二）病原学检查

1. 微丝蚴的发现 于夜晚10时至次时晨2时采取耳垂血3大滴（相当于$60mm^3$）置于玻片上直接检查，观察活动的微丝蚴。同时作成厚涂片，若每夜做2～3张厚血涂片，检出率可达96%以上。对于血中微丝蚴较少的患者，可取静脉血2ml加蒸馏水或醋酸溶血，离心取沉渣作涂片染色检查；亦可用薄膜过滤法检查微丝蚴，其检出率高于厚血涂片法。微丝蚴也可自乳糜尿、鞘膜积液中查到。

2. 成虫检查 对血中微丝蚴阴性，但有症状、体征的患者，可以大剂量乙胺嗪作诊断性治疗后2～14天内出现的淋巴结节进行活检，寻找成虫。

（三）免疫学试验 对丝虫病流行病学调查与诊断有参考价值的免疫学方法有皮内试验、血清抗体及抗原检测等。其特异性及临床意义包括：

1. 皮内试验 以犬丝虫成虫抗原进行皮内试验。0.05ml注射于受试者前臂，15分钟后丘疹超过0.9cm者为阳性。本试验敏感性和特异性高，与血中带微丝蚴阳性符合率为86.2%～94.1%。

2. 血清抗体检测 包括浮选法、间接免疫荧光试验、酶联免疫吸附试验、间接凝集抗体测定均有助于诊断，但尚不能提示何种丝虫引起的感染，也难以区分活动性感染和以往的感染。

3. 血清循环抗原检测 近年来应用免疫印迹技术分析丝虫各期抗原组分，制备相应的单克隆抗体，用酶标或放射标记技术来检测体液（血、尿）中微量循环抗原。此方法对于活动性丝虫感染的诊断及考核治疗效果均具有参考价值，据报道目前用免疫色谱技术（immunochromatographic，ICT）测试卡检测班氏丝虫抗原。该法敏感性为90%～98%，特异性达99%～100%。

4. 分子杂交及DNA重组技术 目前基因克隆和DNA技术已用于丝虫病的诊断，据报道其敏感性和特异性高。

（四）其他 乳糜尿患者进行逆行肾盂造影可见肾盏或肾周有造影剂外溢现象，淋巴管造影显示腹主动脉旁淋巴结和腰干淋巴管异常等。班氏丝虫病患者附囊区进行超声波检查时可发现扩张弯曲的淋巴管。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

1. 临床诊断 曾在流行区旅居，有反复发作的淋巴结炎、逆行性淋巴管炎、乳糜尿、精索炎、象皮肿等临床表现者，即可考虑丝虫病可能。

2. 实验室诊断 周围血液中找到微丝蚴、丝虫病的诊断即可确立。

3. 治疗性诊断 微丝蚴阴性者可采用大剂量乙胺嗪（海群生）做治疗性诊断，如出现发热、淋巴系统反应和结节，诊断即可成立，必要时可作结节活检寻找成虫。

4. 淋巴管造影 丝虫病患者淋巴管造影结果常显示输入的淋巴管扩张，输出的淋巴管狭窄，淋巴结实质有缺损现象。

（二）鉴别诊断 丝虫病急性期的淋巴管炎和淋巴结炎应与细菌性感染者相区别，后者的中毒现象、局部疼痛和压痛较显著，淋巴管炎自下而上向局部淋巴结发展，血中中性粒细胞增多。晚期腹股沟淋巴结肿大形成的肿块须与腹股沟疝区别。精索炎和附睾炎应与附睾结核鉴别，后者结节系在附睾内，常粘连一起，不痛，少有反复发作。丝虫结节的确切部位不在输精管或附睾内，而是黏着于这些器官，反复发作为其特点，乙胺嗪治疗后可出现新结节。乳糜尿虽多见于丝虫病，但也可由结核、肿瘤、包虫病以及其他因素造成的腹膜后淋巴系广泛破坏，使淋巴通路受阻而引起。

【治疗】

（一）病原治疗

1. 乙胺嗪（海群生、益群生、乙胺嗪枸橼酸盐，dethylcarbamazine citrate，hetrazan） 乙胺嗪用以临床治疗丝虫病已有50余年，目前乙胺嗪仍为治疗淋巴丝虫病的选用药物，其对伊维菌素敏感丝虫的微丝蚴有较强的杀灭作用。但对清除成虫无效，本品口服后吸收迅速，能广泛分布于除脂肪组织外的各组织体液中。

乙胺嗪治疗丝虫病目前推荐的剂量为两种：①每日6mg/kg口服，疗程2周；②14天疗法，成人剂量为第1天50mg，第2天每次50mg共3次，第3天每次100mg共3次，第4～14天每次2mg/kg共3次。据报道以上两种治疗方法疗效相仿。

乙胺嗪治疗过程中，由于大量微丝蚴杀灭后释放异性蛋白可引起过敏反应，包括寒战、高热、头痛、全身肌肉酸痛、皮疹、皮痒、恶心、呕吐等。个别患者可发生喉头水肿和支气管痉挛导致窒息，有时甚至死亡、一过性蛋白尿和血尿、肝大和压痛亦偶有所见。过敏反应于服药后6～8小时出现，高热一般持续2～3天。抗组胺药物、阿司匹林、泼尼松等可减轻或预防反应。

有活动性肺结核、严重心脏病、肾病、肝病和急性传染病者以及3个月以下、8个月以上的孕妇和月经期妇女均应暂缓治疗。儿童应先驱蛔虫，以防蛔虫性急腹症的发生。

2. 伊维菌素（ivermectin） 本品能有效地清除班氏微丝蚴，对马来丝虫微丝蚴作用较弱，对清除成虫无效。本品的成人剂量为100～440μg/kg联合阿苯达唑400mg均单次口服。儿童伊维菌素剂量为200～400μg/kg。应用伊维菌素后由于虫体的崩裂导致过敏反应，可予以抗组胺药物或类固醇激素治疗。

3. 多西环素 应用多西环素每日100～200mg,疗程4～6周,也可选择多西环素100mg每日2次,疗程3周,4个月后给予阿苯达唑400mg联合伊维菌素150μg/kg,均单次口服。

（二）对症治疗

1. 急性淋巴管炎、淋巴结炎、精索炎、附睾炎等 单纯由丝虫引起者病程自限,口服解热镇痛剂或泼尼松可使症状缓解,有继发性细菌感染时需应用抗菌药物。

2. 乳糜尿 发作时应卧床休息,少食脂肪,多饮水。全身用药疗效不满意者可用1%～2%硝酸银或12.5%碘化钠溶液作肾盂加压灌注有一定即时效果。进行肾蒂淋巴管结扎或淋巴管-静脉吻合术可使乳糜尿得以消除或缓解。

3. 鞘膜积液、淋巴阴囊和阴囊象皮肿 应用外科治疗有一定效果。

4. 下肢象皮肿 可采用以绑扎疗法等;以微波和白日加用绑扎治疗慢性淋巴肿或象皮肿也获得满意疗效。手术治疗象皮肿易有复发。

【预防】

（一）控制传染源 血中有微丝蚴的患者和无症状的带虫者是丝虫病的主要传染源,因此对流行区进行普查、普治仍是控制传染源、预防丝虫病的重要措施。即在流行区进行1岁以上的全民普查,在班氏丝虫病和马来丝虫病低度流行区以及马来丝虫病中度流行区,通过反复查治(3～4次)可达到基本消灭丝虫病的标准。

为达到阻断丝虫病传播的目标,WHO推荐的群体防治方案为:①阿苯达唑600mg联合乙胺嗪6mg/kg,或②阿苯哒唑600mg联合伊维菌素400μg/kg,每年1次,连续5～6年。后者适用于撒哈拉以南非洲兼有盘尾丝虫病和(或)罗阿丝虫病流行的地区,③在流行较严重的地区可应用乙胺嗪药盐防治,方法为0.2%～0.4%乙胺嗪药盐连续食用1年。

以乙胺嗪、伊维菌素和阿苯达唑为基础的群体防治方案在社区层面大大降低了丝虫病的患病率,但是对那些由于出现症状而求医的患者个体,还不能完全满足他们的需求。以多西环素为代表的抗*Wolbachia*(一种广泛存在于节肢动物体内的胞内共生菌)治疗基础上的个体化给药方案是对群体防治方案很好的补充。*Wolbachia*对蠕虫的生殖和存活都很重要,存在于大多数对人类致病丝虫中(罗阿丝虫除外),研究表明抗*Wolbachia*治疗伴随着血管内皮生长因子的下降,这将有利于减轻淋巴管新生、淋巴管扩张,并改善淋巴病变。并且这种方案对成虫的杀虫效果也优于现有方案。多西环素200mg/d×4或6周可以分别杀灭50%和60%的成虫,对于班氏丝虫,多西环素200mg/d×4或6周可以消灭80%～90%的成虫。后一种方案还可以减轻淋巴管扩张和水肿,可以延缓甚至逆转早期的淋巴水肿进展。

（二）消灭传播媒介 在流行区开展群众性防蚊灭蚊工作,消灭丝虫病传播的媒介。

（三）积极开展丝虫病防治的监测工作 建立横向和纵向相结合的监测系统是彻底消灭丝虫病的关键。我国已经成功消灭了丝虫病,在消灭丝虫病后很少发现新发病例,但仍需密切监测。

二、盘尾丝虫病

盘尾丝虫病(onchocerciasis)为盘尾丝虫寄生于人体皮下组织所致的寄生虫病,临床上以皮炎、皮下结节、角膜炎及失明为特征。本病借吸血蚋传播,流行于非洲和中美地区。

【病原】

成虫寄生于皮下结缔组织中,虫体线状,白色,角皮有明显横纹。传播媒介蚋叮吸血时,微丝蚴进入蚋体在胸肌内经7天左右发育成为感染性幼虫。当蚋再度叮咬人时,感染性幼虫即侵入人体,历时1年左右发育成熟。成虫寿命为数年,长者达15年,微丝蚴可存活3～5年。

【流行病学】

盘尾丝虫病广泛分布于非洲、拉丁美洲和西亚的34个国家,尤以非洲中西部流行比较严重,据报道西非、中非感染人数约1800万人,8600万人居住在流行区。在拉丁美洲主要流行于墨西哥、危地马拉等中美国家,南美则呈散发流行,我国赴非洲工作人员亦有感染本病者。盘尾丝虫患者为唯一的传染源,自然感染偶见于猴和猩猩。本病主要借雌蚋叮咬人后传播,不同流行地区有特殊种属,在非洲主要有憎蚋、多咬人膝以下小腿,在南美洲主要有盆蚋,多咬人头部和躯干部。

【临床表现】

感染后全身反应少见,早期主要为皮肤瘙痒,皮疹,也可有低热、头昏、头痛、乏力、腰背痛以及胸部、肩髋关节痛等主诉。数月后开始出现本病特征性皮下结节。结节质硬,圆形或长形,不痛,边缘清楚,可推动,也可固定于骨膜、筋膜或皮肤。晚期患者皮肤增厚,呈苔藓化,伴色素不均,呈豹皮样。皮肤病变依次见于臂、腰、下肢和躯干,头部少见。全身表现包括体重减轻,肌肉酸痛,最常见的并发症为特征性的角膜炎、睫状体炎、青光眼、脉络膜炎和视神经萎缩,最终造成失明,发病率约为15%～20%。

【诊断与鉴别诊断】

流行地区有持久性,刺激性的各种类型皮疹、皮下结节和眼部病变者即考虑本病可能。皮肤活组织检查或眼前房裂隙灯检查发现微丝蚴或成虫,有助于进一步明确诊断。如高度怀疑本病而未发现寄生虫可予以乙胺嗪50mg单剂诊断性治疗,如几小时内发现皮疹,应考虑本病的诊断。

皮内试验、补体结合试验等实验室检查特异性差，难用于诊断。免疫荧光抗体试验和酶联免疫吸附试验特异性强，可用于流行病学调查和诊断。近年来有报告眼部超声波检查，发现有玻璃体改变者有助于本病的诊断。

疥疮和肤癣是热带地区常见的刺激性皮肤损害，需与本病鉴别。链尾丝虫亦寄居于皮肤，可致瘙痒性皮疹，应注意区别。

【治疗】

（一）伊维菌素（ivermectin） 伊维菌素已作为治疗盘尾丝虫病的首选药物，剂量为单次口服 150μg/kg，每 6 个月重复使用 1 次，以抑制皮肤和眼部的微丝蚴，如有眼部受累者在应用伊维菌素前予以口服泼尼松每日 1mg/kg 数日；每年给予单剂 150μg/kg 可预防失明。

（二）多西环素（doxycycline） 多西环素 100mg/d×6 周可以消灭雌性盘尾丝虫成虫。作为个体化治疗方案可以和伊维菌素联合应用。

（三）皮下结节 应尽量外科手术摘除，尤其是头部结节更需尽早切除以减少或防止眼部病变的发生。

三、欧氏丝虫病

欧氏丝虫病（mansonelliasis ozzardi）系由欧氏丝虫成虫寄生于人体腔内、脏器脂肪和肠系膜所致的寄生虫病。微丝蚴非周期性或呈隐性周期性地出现于周围血液中。中间宿主为蠓或蚋。通常无症状，也有报道可引起关节痛、瘙痒和淋巴结病变。死亡的虫体可引起过敏反应。本病流行于拉丁美洲。诊断有赖于周围血液中找到微丝蚴。

本病治疗无确切有效药物，伊维菌素 200μg/kg 单剂口服可能有效。

四、常现丝虫病

常现丝虫病（mansonella perstans infection）系由常现丝虫成虫寄生于腹腔、胸腔、心包、肠系膜或腹膜后组织引起的疾病。本病通过蠓叮咬传播，流行于南美和非洲，某些地区感染率在 90%以上。常现丝虫致病力不强，患者可有头晕、肢体痛、周期性瘙痒、胸腹痛、肝脾大、发热、荨麻疹、下肢和阴囊水肿、嗜酸性粒细胞增多等临床表现。个别患者可出现严重或致死性心包炎。诊断依靠血液内找到微丝蚴，常现丝虫病的治疗选用甲苯咪唑，剂量为 100mg，每天 2 次，连服 30 天，或阿苯达唑 400mg 每天 2 次，连服 10 天。

五、罗阿丝虫病

罗阿丝虫病（loiasis）是罗阿丝虫引起的局限在非洲一些地域的寄生虫病。罗阿丝虫寄生于人体皮下组织，以身体各部分的游走性肿胀（卡拉巴肿、Calibar swelling）为主要临床表现。成虫也可侵入内脏，引起丝虫性心脏病、肾病、脑膜脑炎、视网膜出血、周围神经损害等，多数患者血嗜酸性粒细胞显著增多，血白细胞总数和血清 IgE 增高。本病主要流行于非洲西部，刚果盆地及安哥拉也有病例发生。发病率占人口的 3%～5%。我国赴非洲流行地区援外人员也有感染此病者。患有罗阿丝虫病的患者是本病的唯一传染源。本病主要通过斑虻叮咬人而传播。血中找到微丝蚴诊断即可确立，成虫在皮下组织或眼部移行时，用手术将虫体取出也可确诊。

迄今乙胺嗪仍为治疗罗阿丝虫病的首选药物，剂量为 6mg/kg 单剂。成人每周口服 300mg 乙胺嗪 1 次，可有效地预防罗阿丝虫感染。在外周血微丝蚴密度很高时，应用乙胺嗪后可出现较严重的过敏反应，甚至出现脑膜脑炎综合征，因此，此种患者应用乙胺嗪应同时合用小剂量激素。

六、链尾丝虫病

链尾丝虫病（mansonella streptocerca）系由链尾丝虫成虫和微丝蚴寄生于躯干皮肤所致的疾病，流行于西非和刚果盆地，人是本病的主要传染源，借蠓传播。临床表现为与盘尾丝虫相似的瘙痒性皮疹及色素减少性病变，此可能和麻风混淆，诊断依赖皮肤活检寻找成虫和微丝蚴。

本病的治疗可选用乙胺嗪剂量同班氏丝虫病，也可选用口服伊维菌素 150μg/kg 单剂。

参考文献

1. 伍卫平，孙德键. 全球消灭淋巴丝虫病工作进展. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志，2005，18(1)：64-66.

2. 孙德键. 我国消除淋巴丝虫病的全球意义. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志，2005，23(5)：329-331.

3. 马亦林，李兰娟. 传染病学. 第 5 版. 上海：上海科学技术出版社，2011.

4. 卫生部. 中国消除淋巴丝虫病报告. 北京：人民卫生出版社，2007.

5. 陈海宁. 我国淋巴丝虫病流行病学调查和防治对策研究概述. 中国热带医学，2009，9(10)：2062-2063.

6. Gilbert DN，Mollering RC，Eliopoulous RC，et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 41th ed. Sperryville VA：Antimicrobial Therap Inc，2011.

7. Mandell GL，Bennett JE，Dolin R. Mandell，Douglas，and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York：Churchill Livingstone Inc，2010.

8. Taylor MJ，Hoerauf A，Bockarie M. Lymphatic filariasis and onchocerciasis. Lancet，2010，376：1175-1185.

9. Hoerauf A. Filariasis：new drugs and new opportunities for lymphatic filariasis and onchocerciasis. Current Opinion in Infectious Diseases，2008，21：673-681.

第二十三节　蠕虫蚴移行症

朱利平　吴鸣鹤

蠕虫蚴移行症(larva migrans)是指动物蠕虫幼虫在人体内不能发育为成虫,而在局部或全身移行所引起的病变。它不包括某些人类蠕虫如蛔虫、钩虫等幼虫在发育阶段经肺至肠的移行过程中所造成的病变。由于动物蠕虫蚴侵入人体后,幼虫不能成熟与产卵,人成为一种特殊的中间宿主,称为转运宿主(transport host),也是它们的异常的偶然宿主。动物蠕虫幼虫在体内有移行特性,不易定居。一般寿命较短,最后自行死亡。

各种动物线虫、吸虫与绦虫的幼虫均可引起蠕虫蚴移行症。临床表现视病变部位而不同,可分为皮肤蠕虫蚴移行症与内脏蠕虫蚴移行症两大类。前者如皮肤匐行疹,后者可引起肺、肝、脑、眼等病变。由于人体对动物蠕虫幼虫尚不适应,对侵入幼虫常产生比对人类蠕虫更为强烈的过敏和炎症反应。全身反应有发热、荨麻疹、血中嗜伊红细胞显著增多等。幼虫死亡后局部有嗜酸细胞性肉芽肿形成。

动物蠕虫在人体内不能发育成熟,故实验室检查不能查见虫卵。由于幼虫的移行特性,活组织检查有时也不易发现幼虫,故病原学诊断较为困难,需根据流行病学资料、临床症状、结合活组织检查、皮内试验与免疫学试验综合征分析判断。

蠕虫移行症是近年来蠕虫病学中一个新课题。发现动物幼虫寄生人体的种类也逐渐增多。它们是属于动物源性或人畜共患的一类疾病。因此,在认识人类蠕虫病的同时,不可忽视动物蠕虫病。尤其在防治工作中,应与兽医密切配合,互相协作,共同寻找治疗新药与具体预防措施。

皮肤蠕虫蚴移行症

皮肤蠕虫蚴移行症(cutaneous larva migrans)系动物蠕虫蚴侵入机体皮肤和移行时产生的皮肤损害。

一、匐　行　疹

【病原】

主要由寄生于猪、猫、牛、羊等动物钩虫幼虫引起,最常见为巴西钩口线虫(*Ancylostoma braziliense*),此外有犬钩口线虫(*A. caninum*)、牛仰口线虫(*Bunostomum phlebotomum*)、羊仰口线虫(*B. trigoncephalum*)、狭头刺口钩虫(*Uncinaria stenocephala*)、棘颚口线虫(*Gnathostoma spinigerum*)以及寄生于绵羊、山羊、牛、猪、浣熊等动物的粪类圆线虫(*Strongyloides stercoralis*)等的幼虫皆可在人体引起匐行疹(creeping eruption),但均少见。

【流行病学】

巴西钩口线虫广泛分布在热带或亚热带地区、犬钩口线虫则多见于北半球,羊钩口线虫在四川等省农村流行。上述各种动物蠕虫分别寄生在猪、犬、羊、猫等动物小肠内。其虫卵随宿主粪便排出后,在具有适宜温度和湿度的土壤中发育成为感染性丝状蚴,当接触到人体时,即侵入局部皮肤形成缓慢弯曲前行的线状红色疹,即匐行疹。雨季发病率最高。

【发病机制与病理】

人体皮肤与被动物粪便污染的土壤接触后,其中的感染性幼虫即从皮肤侵入,不能穿达生发层下,仅能在真皮和粒层间以每日数毫米至数厘米的速度移行,产生蜿蜒隧道并引起速发型变态反应,隧道外观呈红色硬斑,局部出现皮损、水疱形成。组织学检查显示隧道周围有嗜伊红细胞浸润。

【临床表现】

犬、猫、羊感染性钩蚴入侵机体数小时后,感染部位出现红色丘疹,1～5日内幼虫开始在皮内移行,形成匐行疹。皮疹红色,线状,略高出皮肤表面,伴奇痒,尤于夜间为甚,以足部皮肤多见,手部次之;粪类圆线虫蚴皮损呈线状丘疹性红斑、出血点、水肿及荨麻疹样风团,以肛周、臀部及下腹部最多见;搔抓后引起继发细菌感染者并不少见;巴西钩口线虫与犬钩口线虫蚴偶可经血流侵入肺部,引起肺部嗜酸细胞浸润。可伴有咳嗽、低热等症状。X线检查呈短暂游走性肺部浸润,痰中可找到虫蚴,血中嗜伊红细胞增多。

【诊断】

根据接触史、匐行疹可作出诊断。

【治疗】

局部可用透热疗法或冰冻疗法治疗,将患处置56～60℃热水中,间歇反复15～30分钟;或用液氮、氯乙烷或二氧化碳霜局部喷雾,以低温杀死蚴虫。皮损广泛者服用阿苯达唑,成人剂量为每次10mg/kg,每日2次,疗程3日。如皮损不愈,3～7日后可重复1疗程。阿苯达唑也可制成混悬液(100mg/ml)局部涂抹,再用0.1%地塞米松软膏,有较好疗效。

【预防】

避免与狗、猫、羊等家畜粪便污染的土壤接触,定期给狗、猫驱虫,以消灭传染源。

二、血吸虫尾蚴性皮炎

血吸虫尾蚴性皮炎(schistosome cercarial dermatitis)

是裂体科血吸虫的尾蚴侵入人体皮肤引起的皮肤炎症反应，俗称"鸭怪"等，为我国各地稻田皮炎的主要病因。

【病原】

系毛毕吸虫与鸟毕吸虫的尾蚴所致。鸭、鹅等水禽为前者的终宿主；水牛等家畜为后者的终宿主。其成虫均寄生在上述动物的门静脉与肠系膜静脉内，虫卵随粪排入水田后，孵化成毛蚴。椎实螺为其中间宿主，毛蚴在其体内发育，释出大量尾蚴，尾蚴在 20～25℃ 田水中可存活 36 小时。

【流行病学】

本病的传染源为感染毛毕吸虫和鸟毕吸虫的家禽、野鸭、鹅等禽类或水牛、羊和兽犬。主要是通过与疫水的直接接触而感染，一般以下稻田劳动（特别是育稻秧田劳动）最易受染，下水游泳、捕鱼虾亦可感染。患病者以农民为多，年龄、性别不限。发病以农忙季节为多。本病遍及世界各地，北起北美的阿拉斯加，南至南美的阿根廷、澳大利亚、非洲南部。国内北起黑龙江、南至广东，东自华东沿海，西迄新疆。

【发病机制】

血吸虫尾蚴初次大量侵入表皮，也可进入真皮，尾蚴分泌代谢产物和尾蚴死亡后裂解产物具有强烈的抗原性，引起速发型变态反应，致皮肤生发层细胞溶解、细胞浸润，毛囊、皮脂腺周围水肿，表皮出现小水疱、疱内有淋巴细胞、嗜伊红细胞浸润，水疱表皮坏死脱落。如继发感染可形成表皮脓肿。如再次重复感染，免疫反应更强烈，局部皮损出现更早且剧烈。

【临床表现】

接触疫水数十分钟内在接触部位发生刺痒，尤以四肢末端常见。随即在尾蚴侵入部位出现红色针尖大小的斑疹或斑丘疹，可融合成大片状或风团块。皮疹周边红肿，奇痒，并逐渐加剧，常在夜间睡眠时为甚。搔痒后每造成皮肤破溃糜烂感染。少数人有发热、淋巴结肿痛。症状以接触疫水后 3～4 日最明显，1 周后消退。如重复感染症状一般较初次感染为重，且出疹迅速、皮疹大，伴剧痒，消退亦缓慢。

【诊断】

根据与秧田疫水接触史，结合典型皮肤损害，易于诊断。感染后 30 分钟内皮肤活组织检查，在表皮与真皮之间可发现尾蚴。

【治疗】

皮炎初期局部可用 56～60℃ 热水反复泡洗 15～30 分钟，每日数次以杀死幼虫。1%～5%樟脑酒精、炉甘石洗剂、5%～10%甲酚皂溶液局部涂抹以止痒。瘙痒严重者可服赛庚啶、阿司咪唑（息斯敏）、阿伐斯汀（新敏乐）、氯雷他定、西替利嗪（赛特赞）等抗过敏药物。

【预防】

其措施与日本血吸虫者相同。

内脏蠕虫蚴移行症

内脏蠕虫蚴移行症（visceral larva migrans，VLM）指动物蠕虫幼虫在人体内移行时侵入肺、肝、脑、眼等内脏引起的病变。幼虫也可从内脏移行至皮下组织，引起嗜酸细胞性肉芽肿，形成皮下结节或包块。临床上以发热、肺部症状多见，血嗜酸细胞增高、肝脏肿大为主要临床表现的一组综合征。引起人内脏蠕虫蚴移行症的蠕虫有：①线虫：猪蛔虫（*Ascaris suum*）、犬弓首线虫（*Toxocara canis*）、猫弓首线虫（*Toxocara cati*）、犬恶丝虫（*Dirofilaria immitis*）、广州管圆线虫（*Angiostrongylus cantonensis*）、异尖线虫（*Anisakis maxini*）、棘颚口线虫（*Gnathostoma spinigerum*）；②绦虫：曼氏迭宫绦虫（*Spirometra mansoni*）；③吸虫：斯氏狸殖吸虫（*Paragonimus skrjabini*）。

一、肺蛔虫蚴移行症

【病原】

动物蛔虫蚴尤其猪蛔虫蚴可引起肺蛔虫蚴移行症。人蛔虫蚴感染也可引起本症。

【流行病学】

我国农村发生"集体性哮喘病"、"哮喘、嗜伊红细胞增多症暴发流行"均证明为肺蛔虫蚴移行症所致。感染方式主要由于生食污染猪或人蛔虫虫卵而未经洗涤的块根植物如番薯、胡萝卜等。除散发性病例外，有时可集体感染而暴发流行。甘蔗种植园区儿童因吃不洁甘蔗而引起哮喘，嗜伊红细胞增多，调查证明甘蔗节含有大量蛔虫卵。发病年龄儿童多于成人。发病季节以 6～7 月份较多。但冬季暴发流行也不少，故不受季节限制。

【发病机制】

猪、人蛔虫卵被人吞食后，在小肠内孵出蛔虫蚴，可穿过肠壁、通过肝脏经 4～6 日移行至肺部，引起游走性炎症或细支气管痉挛、水肿，炎症部位有嗜伊红细胞浸润。

【临床表现】

潜伏期约 3～15 日，症状可轻重不一，有阵发性咳嗽，多为刺激性干咳，有时有白色黏痰，偶有痰中带血。部分患

者有低热，少数患者出现高热、胸闷、荨麻疹和皮疹。哮喘发作严重者出现呼吸困难、端坐呼吸、发绀等症状。X线检查显示肺纹理增多，双肺有点、片、絮状浸润阴影，数日内可消退。周围血象中白细胞总数(10～40)×10^9/L，嗜伊红细胞20%～90%。本病的病程较短，多为1～2周，反复感染者的病程可持续较长时间。

【诊断】

根据流行病学集体发病史、呼吸道症状、胸部X线检查和血中嗜伊红细胞增多，在流行时容易诊断。如能在痰液、胃液中找到蛔虫蚴，诊断即可确定。

【治疗】

乙胺嗪(海群生)：成人剂量为每次200mg，每日3次，儿童按8～14mg/kg，分3次服用，疗程7～14日；左旋咪唑隔日服用120mg，共服6次，或阿苯达唑400mg，每日2次，5～7日为一疗程。均对本病的哮喘有显著疗效，呼吸道症状可迅速改善，血中嗜伊红细胞也显著下降。

此外，给予氨茶碱、二羟丙茶碱(喘啶)静滴，以解除支气管痉挛。并服可待因等镇咳，与抗过敏药物如赛庚啶、阿伐斯汀(新敏乐)等合用。重症哮喘者可吸氧、静滴氨茶碱、地塞米松等治疗，疗程3～5日。

【预防】

注意个人卫生，不生食未洗净的番薯、胡萝卜等块根植物。

二、肺丝虫蚴移行症

肺丝虫蚴移行症是由动物犬恶丝虫(*Dirofilaria immitis*)的微丝蚴移行至人体肺脏所引起的疾病。患者出现反复发作性咳嗽与哮喘，病程较长，伴有肝、脾或淋巴结肿大，肺部炎症、嗜酸细胞性脓肿、结节性嗜酸细胞性肉芽肿，最后发展为间质纤维化。

【病原】

本病是由动物犬恶丝虫引起。微丝蚴不出现于血液，而存在于内脏器官和组织内，故亦称潜隐性丝虫病。

【流行病学】

本病主要流行在亚洲、非洲、大洋洲的热带和亚热带地区，我国福建、四川、贵州、黑龙江等地亦有见到。发病者以农民、居民为多。有蚊季节在丝虫病流行区旅居被蚊刺蜇机会较多者。亦易受感染。

【发病机制】

犬恶丝虫成虫寄居在犬右心和肺毛细血管中，通常通过蚊传播给家犬、其他哺乳动物及人。犬微丝蚴侵入人体后在皮肤可出现皮下结节，偶有移行性皮肤损害，最终移行至肺部。由于均不能发育至成虫，人不是其适宜的宿主，故产生剧烈的变态反应。可引起肺部毛细血管栓塞和肺梗死，病理检查在肺梗死部位组织内、皮肤结节内可发现退化的微丝蚴，周围有嗜伊红细胞浸润和肉芽肿形成。

【临床表现】

主要症状为长期发作性哮喘、咳嗽、胸闷、气急、低热、乏力、咳白色黏痰，偶有痰中带血。肺部可闻及哮鸣音。胸部X线片检查可见粟粒或结节状阴影。病程在2个月以上；皮下结节较多见，偶见移行性皮肤损害及眼球结膜等处有小结节。

【实验室检查】

周围血象中嗜伊红细胞增多，犬恶丝虫抗原的补体结合试验、间接免疫荧光抗体检测可协同诊断。结节活检常显示退化的微丝蚴，偶尔肺叶切除病理检查可发现微丝蚴。

【诊断】

根据流行病学史半年前于有蚊季节在丝虫病流行区旅居被蚊刺蜇史，以后出现长期阵发性咳嗽、哮喘史、周围血嗜伊红细胞显著增多、胸部X线呈结节性阴影，部分患者在服乙胺嗪过程中附睾部位出现结节。血犬恶丝虫抗原的补体结合试验或间接免疫荧光抗体检测阳性者可协同诊断。肺叶切除、皮下及眼结膜结节等处术后病理检查发现虫体可予确诊。

【治疗】

确诊患者服用乙胺嗪，成人剂量为每次200mg，每日3次口服，疗程7日；其他如呋喃嘧酮、伊维菌素等也有一定疗效。

【预防】

加强个人防护，其措施与丝虫病相同。

三、弓首线虫蚴移行症

弓首线虫蚴移行症(toxocariasis)是国内外宠物犬、猫传播的人兽共患病中所致内脏幼虫移行症中最多见的疾病，人通过摄入土壤中或手和其他污染物上的感染性虫卵而致病，可出现发热、肝大、肺炎、脑膜炎、脑膜脑炎、血嗜伊红细胞增高、高球蛋白血症，病程迁延较长，可致儿童眼内炎症甚至失明等严重病变。

【病原】

犬弓首线虫(*Toxocara canis*)是本病最常见的病原体，

其次为猫弓首线虫(*T. cati*)、狮弓首线虫(*T. leonine*)等。

【流行病学】

本病流行呈世界性，随着饲养宠物犬、猫等普遍，近年来欧洲各国的研究发现成人比儿童更易感染，与职业活动如从事园艺和带犬狩猎有关；儿童因特殊的活动方式和游乐环境如公园、街道游乐等场地受到宠物粪便严重污染有关；我国农村、城市饲养宠物已在增多，幼犬的感染率高。美国南部农村居民感染率高达54%。受感染犬、猫虫卵随粪便排出体外后，卵中胚胎在适宜温度和湿度的土壤中发育，2～3周后可发育成感染期虫卵。从事农业、园艺工作人员、婴幼儿在被感染期虫卵污染的土地上劳动、玩耍，故感染的机会较多。此外，儿童或成人玩犬、猫，儿童或有吮指食土等习惯者吞食虫卵也可引起感染。虫卵被其他啮齿动物等吞食后，在其肌肉内形成蚴虫囊胞，被犬捕食后受感染。母幼犬间也可相互感染。

【发病机制与病理】

虫卵被人吞食后，幼虫在小肠内逸出，穿透肠壁，进入血液循环到达全身，一般不能回至肠道发育为成虫。感染早期主要是幼虫在宿主体内移行所致的机械性损伤和炎症反应。肠黏膜水肿、点状出血；肝细胞坏死、炎症细胞浸润；肺间质嗜伊红细胞浸润；累及中枢神经系统脑、脊髓等组织，致嗜酸细胞性脑膜炎、脑膜脑炎、脊髓炎等，脑、脑干呈局灶性坏死、软化灶等病变；累及心、肾、脾、骨骼肌等组织则引起相应病变；眼部视网膜嗜酸细胞性肉芽肿可导致失明；常侵犯肝脏，病变显著，表面有灰白色结节。

【临床表现】

病情轻重取决于感染幼虫数、受累器官与组织和持续时间。儿童轻症患者可无临床症状，但血嗜伊红细胞增多，并可持续1年以上；典型患者：有轻、中度发热、食欲缺乏、消瘦、恶心、呕吐、腹痛、咳嗽、哮喘、剧烈哭闹等行为异常；严重者有头痛、呕吐、癫痫、偏瘫或视力障碍，甚至失明或生长发育停滞。此外，可引起心肌炎、呼吸衰竭；不典型患者以发热、多发性神经炎为主要表现。

患儿皮损可见荨麻疹和皮下结节，浅表淋巴结可扪及肿大，肝脏肿大明显，伴肝功能损害，部分患者有脾大。约半数患儿有肺部病变或脑膜刺激征、锥体束征等体征。

【实验室检查】

外周血象中嗜伊红细胞持续增高，并伴有球蛋白增高；国内外广泛采用犬弓首线虫第二期幼虫的排泄分泌抗原作ELISA检测患者血清中抗弓首线虫幼虫抗体，作为诊断本病和该幼虫人体感染流行病学调查主要手段；间接血凝法、间接免疫荧光抗体试验、免疫印迹试验均可使用；单克隆抗体双夹心法可检测到感染早期患者血中循环抗原，还有助于临床疗效的考核。此外，犬弓首线虫幼虫孔穴沉淀试验检测人体弓首线虫幼虫感染适于临床个别病例检查，敏感性较高，且操作简便。

肝脏等组织活检可发现犬或猫弓首线虫第二期幼虫虫体的横切面及嗜酸细胞性肉芽肿。

【诊断】

根据流行病学资料有饲养犬、猫等宠物密切接触史、患儿有吮指、地上爬行、玩耍、食土、有异食癖等，结合患者临床有发热、呼吸道、消化道症状、肝脏肿大，癫痫、偏瘫等神经系统症状，血中嗜伊红细胞持续显著增高。犬弓首线虫幼虫孔穴沉淀试验或本病幼虫的排泄分泌抗原作ELISA、单克隆抗体双夹心等检测法可发现阳性者，均可协助诊断；肝脏组织、肿大的淋巴结等病理活检阳性也可明确诊断。

【治疗】

(一) 病原治疗

1. 噻苯达唑　剂量每日20～50mg/kg，分2次口服，疗程7～10日，效果较好。早期眼幼虫移行症，可用剂量每日50mg/kg，连服2～3日，同时激素也有一定效果。本药不良反应有头痛、乏力、呕吐、眩晕与皮疹等，发生率约30%。

2. 阿苯达唑　成人400mg顿服，连服10～14日，有较好效果。不良反应轻而短暂。

3. 氟苯达唑　成人50mg，每日2次，疗程21日。治疗后症状明显改善，嗜伊红细胞明显下降。

(二) 一般治疗　予氨茶碱等解除支气管痉挛，并予镇咳剂，有呼吸困难者、发绀者应吸氧，并静滴地塞米松(宜与驱虫药联合治疗)，疗程3～5日。

【预防】

搞好个人卫生、饭前便后洗手、避免与犬、猫等宠物密切接触，对病犬、猫等主要宿主早期治疗及定期粪检。此外，犬粪的必要处理亦属重要，防止儿童游乐场所为犬、猫粪便所玷污。

四、广州管圆线虫蚴移行症

广州管圆线虫(*Angiostrongylus cantonensis*)最早由我国学者陈心陶在广东发现而命名。成虫寄生在鼠肺部血管内。人因生食或食用未煮熟的含第三期幼虫的螺(褐云玛瑙螺)、鱼、虾、蛙、蟾蜍、蛞蝓、蜗牛、蟹等，及其幼虫污染的蔬菜、瓜果和饮水而感染。幼虫侵犯中枢神经系统引起嗜酸细胞增多性脑膜炎或脑膜脑炎。患者有头痛、颈项强直、感觉过敏等脑膜刺激征。脑脊液检查呈血性或黄色，细胞数增多，其中嗜酸细胞占25%以上为最突出。血象中嗜伊红细胞增多。个别死亡者尸体解剖时脑部有本虫幼虫寄

生。近年来我国台湾、泰国、日本、菲律宾、印度尼西亚及太平洋沿岸地区均有病例报告，多数散发，个别有暴发流行。我国大陆广州和温州亦有病例报告，近年北京偶有散发病例，并曾出现局部小范围暴发流行。本病预后大多良好。少数病例可有复发。感染严重者可瘫痪、嗜睡、昏迷甚至死亡。

【病原】

广州管圆线虫是寄生在鼠肺动脉内的一种线虫。乳白色，表面光滑，成虫在鼠肺毛细血管内产卵，并在鼠肺内发育成为成熟卵后第一期幼虫从卵内钻出，进入呼吸道，沿气管移行至咽喉，再吞入消化道，随粪排出。幼虫被软体动物(中间宿主)吞食或主动钻入其血液、内脏、肌肉等处发育，感染2周后，经过2次蜕皮，成为第三期幼虫，对人和鼠具有感染力。人吞食后致病。

【流行病学】

本病主要分布在热带和亚热带地区，以东南亚地区病例数最多，包括泰国、日本、菲律宾、印度、印度尼西亚、马来西亚、越南及我国(台湾、广州、海南等地)。近年来古巴、埃及、澳大利亚、美国及太平洋岛屿也有报告。大多为散发病例，每年至少数百例，偶有暴发流行。

终宿主为各种鼠类，自然感染率高。陈心陶报告广州家鼠及褐家鼠感染率为10.7%。中间宿主和转运宿主以水生与陆生螺类和蛞蝓为主，其感染度和感染率都很高。广州市褐云玛瑙螺自然感染率为24.8%～29.7%，其中1只螺含幼虫可高达13 565条。

【发病机制】

人生食或半生食受感染的褐云玛瑙螺、蜗牛、蛙、虾等，或食入被污染的食品、水、蔬菜后，感染期幼虫即侵入人体移行至脑部，病变多在大脑、小脑、脑干、脑膜及脊髓等处，主要引起嗜酸细胞增多性脑膜炎、脑部嗜酸细胞性肉芽肿，虫体周围有脑组织坏死，伴单核细胞浸润。尸解发现软脑膜炎、双侧前叶、颞叶脑组织软化，在脑组织及大脑和小脑血管内可查见未成熟幼虫或坏死虫体，其周围有大量嗜伊红细胞浸润，甚至肉芽肿形成。幼虫侵犯眼部可引起眼痛、睫状体充血、视力减退，严重者失明。偶见活幼虫在眼前房或玻璃体内，可并发眼内出血和视网膜剥离。

【临床表现】

潜伏期3～36天，平均2周。患者有剧烈头痛、发热、恶心、呕吐、神萎，伴有脑膜刺激征及Ⅱ、Ⅳ、Ⅶ对脑神经损害体征，严重者有感觉异常、精神症状、语无伦次、意识障碍或嗜睡、定向力丧失，记忆力减退，或伴有视力减退、失明、偏瘫等症状，病程数月至2年，严重者最后昏迷死亡；偶见脊神经根病，表现为急性起病，四肢、躯干、腰、腹等部位剧烈疼痛、烧灼感及感觉过敏等症状，反复发作可持续一周。

【实验室检查】

外周血象中嗜酸性中性粒细胞明显升高，脑脊液细胞数常超过 500×10^6/L，嗜伊红细胞超过10%，多数在20%～79%之间。脑脊液中第四、五期幼虫与发育期雌、雄性成虫(发育早、中、晚期成虫)过去检出率仅2.5%～10%，如脑脊液中未找到虫体时，可采用内径稍粗的9号腰穿针缓慢抽吸(颅压较高者术前宜静滴甘露醇、术后密切观察病情变化)，将吸出的脑脊液置载玻片上，及时滴加少量生理盐水，并盖盖玻片，镜下观察虫体头尾等形态特征，多余虫体可保存于巴氏液中作鉴定。有指征重复多次检查者可望提高病原检出率。个别死亡者在大脑等组织中可发现第五期幼虫或发育期雌雄性成虫。酶联免疫吸附试验(ELISA)、间接荧光抗体检测，测得血清和脑脊液广州管圆线虫抗体阳性时可作辅助诊断，感染早期(1～40日)阳性率较高，敏感性为90.6%，特异性为81.9%。6～12个月则抗体下降，阳性率降低。

【诊断】

根据流行病学资料有生食或半熟食螺、虾、蜗牛、蛙肉等习惯史；严重头痛、精神异常、昏迷、瘫痪、脑膜刺激征、低热或无热患者伴有第Ⅱ、Ⅳ、Ⅶ对脑神经损害症状及体征者；外周血象嗜酸细胞>10%以上，脑脊液中出现嗜酸细胞显著增高，脑脊液多次检查后找到本虫第Ⅴ期幼虫与发育期雌雄成虫可确诊本病；间接血凝试验、酶联免疫吸附试验、间接荧光抗体检测法，检测血清或脑脊液中本病抗体或抗原阳性者有助于诊断。

头颅MRI检查可了解脑部病灶的严重情况。

此外，本病可与结核性脑膜炎合并感染。

【治疗】

(一) 病原治疗 采用阿苯达唑，成人剂量每次10mg/kg，每日2次，儿童按每次10～15mg/kg，每日2次，疗程2～3周，个别患者须酌情服用2～3个疗程。严重颅内压增高、眼底水肿者宜先服少量抗虫药开始，密切观察病情变化。

(二) 一般治疗 采用甘露醇降颅压，每日2～4次，并静滴地塞米松。严重颅内压增高者可适当应用人体白蛋白协同降颅压，合并呼吸道感染者选用抗生素治疗，注意水、电解质平衡。

【预防】

教育居民不生吃或半生吃螺、虾、蜗牛、蟾蜍、蛙肉等，生菜应洗净，注意饮水消毒，同时灭鼠也有积极预防意义。

五、哥斯达黎加管圆线虫蚴移行症

哥斯达黎加管圆线虫（*Angiostrongylus costaricensis*）移行症是由寄生于鼠类的本虫幼虫侵入人体所致的疾病。本病多见于中美洲、南美洲，非洲也有本病患者。

哥斯达黎加管圆线虫成虫寄生在鼠类回肠小动脉内，虫卵沉积在肠壁组织并发育为感染期幼虫随粪便排出体外后被蛞蝓、淡水贝类等中间宿主吞食，当鼠捕食蛞蝓等后，幼虫在鼠淋巴管内进一步发育，并移行至鼠回肠小动脉内发育为成虫并寄居产卵。人生食蛞蝓、淡水贝类后，幼虫移行至回肠、升结肠，但不能发育成熟产卵。

【临床表现】

出现右下腹痛、呕吐、发热等症状，右下腹压痛、右下腹包块形成。常误诊为阑尾炎，术中可见盲肠、乙状结肠、回肠、阑尾有不同程度受累。外周血象中嗜伊红细胞达11%～80%。

【诊断】

主要根据流行病学资料、临床表现、右下腹痛，外周血象中嗜伊红细胞明显增多，免疫印迹法、免疫酶染色试验检测本虫抗原、抗体可辅助诊断。部分患者因急腹症剖腹手术、活组织病理检查才确诊。X线钡剂造影及纤维肠镜检查可见回肠、盲肠、结肠病变范围，严重程度。后者可行活检确诊。

【治疗】

可选用阿苯达唑，剂量成人每次10mg/kg，每日2次，疗程3日，必要时可重复1个疗程。教育居民不吃生贝类等，灭鼠也有积极的预防意义。

六、异尖线吸虫蚴移行症

异尖线虫病（anisakiasis）乃人食生或半生的海鱼及软体动物如乌贼等感染第三期幼虫引起的内脏蠕虫蚴移行症。感染初期常表现为急腹症。慢性期常呈反复发作性腹绞痛、胃肠或肠外嗜酸细胞性肉芽肿形成。

【病原】

异尖线虫病是由异尖线虫的幼虫寄生在人体消化道引起的疾病。病原主要为简单异尖线虫第三期幼虫。成虫寄生于海洋哺乳动物的胃，如鲸、海豚、海豹、鲨鱼等。虫卵随宿主粪排出，在海水中孵出发育为第二期幼虫。该幼虫被甲壳类如磷虾（第一中间宿主）吞食后侵入其血腔发育成第三期幼虫；海鱼如鲱鱼、鳕鱼、鱿鱼、鲐鱼、鲫鱼及日本七鳃鳗、乌贼（第二中间宿主）吞食感染性磷虾，幼虫即可钻入海鱼消化道及肌肉内寄生，发育成感染性幼虫。如被终末宿主（鲸、海豚、鲨鱼）吞食后，即在其胃黏膜上逐渐发育为第四期幼虫和成虫。

【流行病学】

全球约有20多个国家或地区的上百种鱼寄生有异尖线虫或伪地新线虫，我国东海、南海、渤海、黄海近海域有数十种鱼、北部湾有20种鱼（大部分虫体寄生在鱼的内脏表面，只有少数在鱼肉内）。人类感染病例在日本最多，其次为荷兰、朝鲜、美国、法国、德国、英国、西班牙等国，我国近年亦有发现。

本病的感染条件决定于海鱼肉内是否带虫和人们是否生食。日本人生食的5种海鱼肉内均有大量带虫，故而发病率最高，且又拒绝鲜海鱼冰冻措施，又有生食习惯，发病率有增无减；美国人近年因半生食大马哈鱼、鳕鱼、大比目鱼、鲱鱼、鲭鱼等增多，发病率有增高趋势。

【发病机制】

人生食或半生食有第三期感染性幼虫的海鱼及乌贼等后，幼虫即侵入人体胃和小肠壁组织内，其中尤以回肠更多见；一旦虫蚴穿过消化道胃、肠壁进入腹腔，移行至肝、肾、胰、肺、卵巢、肠系膜等处。一般虫蚴感染3日后蜕变为第四期幼虫，即失去钻齿不再移行并很快死亡（7～10日内），故将异尖线虫病按入侵部位分为胃异尖线虫病、肠异尖线虫病及胃肠外异尖线虫病。

虫体钻入各脏器组织部位发生明显肿胀、出血，虫体周围有各种炎症细胞浸润，有时病灶中心见有残留的虫体碎片或坏死组织，周围有大量的嗜伊红细胞，伴有淋巴细胞、浆细胞及巨噬细胞等浸润。按病理损害程度一般分为异物性蜂窝织炎型、脓肿型、脓肿肉芽型、肉芽肿型，有的胃肿瘤中发现死虫。

【临床表现】

胃异尖吸虫病：潜伏期短，急性起病，常见上腹部疼痛或绞痛，伴恶心、呕吐、胃部有灼热、鼓胀感，全身乏力等症状，严重者可发生呕血、黑粪。多发生在食生鱼后数小时甚至更早。留在胃组织内的虫体日后可成为致敏原，再次感染者则症状可加重。

肠异尖吸虫病：起病多在食生鱼后1～5日内突然出现右下腹部或全腹剧烈疼痛、间歇加重，恶心、呕吐严重伴腹胀、腹泻、低热、柏油样黏液便等症状，右下腹、脐部压痛。有时伴荨麻疹。右下腹痛患者易误诊为急性阑尾炎，虫体被肉芽组织包围形成肿块，易误诊为肠肿瘤，症状均与摄入虫体多少有关。

胃肠外异尖吸虫病：在肝、胰、肾、肺、大网膜、卵巢，以及腹壁皮下、腹股沟等处，引起相应部位症状和体征，但多

不典型。

【诊断】

根据流行病学资料有食生鱼等史，腹痛部位在胃部周围，可作胃镜探查；若幼虫钻入肠道、其他脏器组织等处，则诊断较难，血清 ELISA、间接免疫荧光抗体等检测可辅助诊断。组织病理检查发现异尖线虫幼虫则可确诊。

【防治】

胃异尖线虫病应及早作纤维内镜取出虫体，虫体头部仅钻入胃黏膜，尚易取出，虫数一般1～3条多者可达56条，取出后症状即可消失。若幼虫钻入黏膜下或进入肠道及其他异位病变者可服阿苯达唑，每次500mg，每日3次，共3日；噻苯达唑，按25mg/kg，每日2次，共3日。晚期消化道嗜酸细胞性肉芽肿形成或并发肠梗阻或肠穿孔等应及时手术治疗。

本病应预防为主，不吃生海鱼片，鱼肉应煮熟透后食用。鱼肉内幼虫经-20℃冻存24小时才能杀死，应将新鲜海鱼冰冻保存24小时以上再食用较为安全。一些远洋带虫较多的鳕鱼、大马哈鱼、金枪鱼等已进入国内大城市居民生食菜谱中，应对本病的预防予以高度重视。

皮肤、内脏（混合型）蠕虫蚴移行症

一、曼氏裂头蚴病

曼氏裂头蚴病（sparganosis）系曼氏迭宫绦虫（*Spirometra mansoni*）的蚴虫曼氏裂头蚴（*Plerocercoid*）移行于人眼部、皮下组织或脑、肾、肺等脏器所致疾病。曼氏迭宫绦虫较少寄生于人体。

【病原】

曼氏迭宫绦虫寄生于猫、犬等动物小肠内，虫卵随粪便排出后在水中发育，孵出的钩毛蚴在剑水蚤（第一中间宿主）和蝌蚪、蛇、鸟、鼠、猪等（第二中间宿主）的肌肉与肺组织中发育为裂头蚴。当猫、犬吞食含有裂头蚴的蛙、蛇、鸟等后，则幼虫在其肠内发育为成虫。

【流行病学】

曼氏裂头蚴病呈世界性分布，以日本、朝鲜、印度尼西亚及马来西亚等东南亚国家多见。国内见于广东、吉林、湖南、福建和海南等省。

人通过下列方式感染：①绝大多数病例以蛙肉敷贴于皮肤创伤、眼疾、齿部位而受感染，或蛇肉敷贴齿，从口腔黏膜侵入；②生食或半生食含裂头蚴的蝌蚪、蛙肉、蛇肉、鸡肉等而受感染；③饮用或接触带原尾蚴剑水蚤的生水，原尾蚴可经消化道、皮肤或伤口侵入体内而受感染。

【发病机制与病理】

裂头蚴寄生部位多因感染方式而异，裂头蚴经皮肤或黏膜侵入人体后，一般多迁徙至表皮、黏膜下或浅表肌肉内，并可迁徙至脑、肺部等脏器组织内；侵入眼睑感染后，幼虫从颊部皮肤溃破处爬出；消化道感染后，幼虫一般不能在肠道发育为成虫，穿过肠壁进入腹腔，继而迁徙至全身各脏器发育为裂头蚴。一般以眼睑、口腔、颊部、四肢、腹壁、脑等处多见。尚可寄生于肺动脉和淋巴管。幼虫周围呈炎症反应及嗜酸细胞性肉芽肿和囊腔形成。

【临床表现】

一般可分为以下四种类型。

（一）眼裂头蚴病　眼眶感染较眼球内感染多，一般眼睑肿胀、结膜充血红肿、伴发热等症状，易反复发作，红肿部位可触及游动性、硬度不等的团块状或条索状肿物，偶可破溃，裂头蚴逸出而自愈；侵入球后组织，可致眼球突出及眼球运动障碍，因暴露性角膜炎继发角膜溃疡引起角膜穿孔甚至失明；如侵入前房引起眼球内感染，致前房积脓、虹膜粘连等，继发青光眼，致视力减退甚至失明。

（二）口腔颌面部裂头蚴病　患处红肿、痒并有虫爬感。皮下或黏膜下可触及硬结，有裂头蚴逸出史。

（三）皮肤裂头蚴病　患者躯干、四肢等处出现游走性皮下结节，大小不一，呈圆形、柱状或线形，局部瘙痒有虫爬感，可伴荨麻疹。

（四）内脏裂头蚴病　脑部裂头蚴病可有头痛、呕吐、抽搐等神经系统症状和体征；此外，侵入肺、膀胱、肾脏、消化道等部位则产生相应各系统症状和体征。

【诊断】

根据流行病学资料有敷贴蛙肉、进食未煮熟蛙、蛇、刺猬等肉史、喝生水、河沟洗澡史。眼睑和其他部位出现皮下游走性结节，伴眼部慢性炎症者是诊断主要依据，结节活检发现幼虫时诊断即可确立。采用酶联免疫吸附试验、间接荧光抗体检测可辅助诊断。

【治疗】

对肺、肾、膀胱及消化道裂头蚴病中不宜手术者可服吡喹酮，总剂量120～150mg/kg，2日内分服，同时给予肾上腺糖皮质激素，也适用于术后。手术摘除时需注意勿使虫体断裂，留下头节可引起复发。脑部裂头蚴病的治疗颇为困难，如虫体所在部位允许手术者，应手术摘除，若虫体位

于手术禁区者，可试用保守治疗，剂量参照脑囊虫病，采用多个疗程，但疗效不肯定。

【预防】

不吃未烧熟的蛙、蛇肉等，不以蛙、蛇肉、皮敷贴眼部或皮肤溃疡。

二、棘颚口线虫病

棘颚口线虫病（gnathostomiasis spinigera）系由棘颚口线虫（*Gnathostoma spinigerum*）幼虫侵入人体所致的蠕虫蚴移行症。

【病原】

棘颚口线虫成虫寄生于犬、猫、虎、野猪、狮、豹等动物的胃壁中，其虫卵随粪便排出体外，在水中孵出第一期幼虫，被剑水蚤吞食后发育为第二期幼虫。受感染的剑水蚤（俗称鱼虫）被蛙、鳝鱼、泥鳅、蛇（半龙首赤链蛇、红点锦蛇、银环蛇等）、鸡、鸭、淡水鱼等吞食后，幼虫经肠壁至肌肉形成第三期幼虫。猫、犬、野猪等吞食感染的鱼、泥鳅、蛙等后，第三期幼虫在其胃壁发育为成虫。

【流行病学】

亚洲部分国家喜以泥鳅作美容剂敷面，或生食以期强身，该病在日本和泰国最多见。澳大利亚、墨西哥等国亦有本病。我国浙江、福建、上海等地区随着生食的意向在增加，其发病率亦随之增加。

【发病机制】

人进食未烧熟含感染性第三期幼虫的鱼、蛙、蛇肉等；生食泥鳅、猪肉、鸡肉等也可受感染；偶尔可经皮肤接触以上肉类而感染。幼虫侵入人体后可移行于皮肤表面和真皮之间或皮下组织，形成匐形疹或移动性肿块；也可移行至内脏因幼虫机械性或毒素刺激与过敏反应而致急性阑尾炎、胸膜炎、膀胱炎等，幼虫侵入人眼、脑、脊髓引起相应病变，病变部位有明显组织炎症和大量嗜酸性粒细胞浸润。

【临床表现】

皮肤棘颚口线虫病　疾病初期有发热、恶心、呕吐或上腹部疼痛等前驱症状，随后身体各部位皮肤可间歇出现丝状疹、点状匐形疹或皮下游走性肿块，局部皮肤表面呈轻度发红、水肿、疼痛及瘙痒感，呈游走性。虫体近体表则呈皮肤硬结。

内脏棘颚口线虫病　眼部病变引起视力障碍或眼球突出和失明；耳部病变引起听力障碍；消化系统病变引起腹痛等症状；呼吸系统病变在咽喉部可引起局部水肿、呼吸困难。胸肺型则引起咳嗽、胸闷、咳出幼虫，肺部发生炎症或胸膜炎；泌尿系统病变可引起膀胱炎，阴茎肿块；中枢神经系统病变引起脑脊髓炎，出现头痛、瘫痪、癫痫，甚至昏迷，中枢受累者预后较差，病死率达13%；心血管系统病变偶可引起急性心肌梗死、休克，病死率高。

【实验室检查】

外周血象、脑脊液中有嗜伊红细胞增多；采用本成虫或幼虫制备的抗原作皮试或血清酶联免疫吸附试验阳性可协助诊断；体表、眼、子宫颈、尿、痰及脑脊液中发现虫体可确诊。

【诊断】

根据流行病学资料有生食或半生食淡水鱼、泥鳅、鳝鱼、鸡、鸭、猪、蛇、青蛙等肉史；皮肤反复出现匐形疹、移行肿块；发热或内脏、肌肉、中枢神经系统受累表现，结合实验室检查（见前）可协助诊断或确诊。

【治疗】

手术摘除病灶内幼虫是主要治疗方法，但一时难以将体内全部幼虫摘除彻底。可采用阿苯达唑每次400mg，每日一次顿服，疗程7～14日。个别反复出现匐形疹、移行肿块或脑、肺部实质脏器病变者可重复数疗程。

【预防】

生、熟食品分开放置，不生食或半生食淡水鱼、泥鳅、鸡、鸭、蛇、猪肉等食品。

三、斯氏狸殖吸虫病

斯氏狸殖吸虫病（paragonimiasis）为由寄生狸、猫的斯氏狸殖吸虫（*Pagumogonimus skrjabini*）幼虫侵入人体所致的疾病，主要见于我国。有食生或半生溪蟹、蝲蛄史（详见本章第十一节“肺吸虫病”）。

参考文献

1. 杨绍基. 蠕虫蚴移行症的诊断和治疗. 新医学，2005，36(7)：425-427.

2. 阴赪宏，甘绍伯，刘建等. 广州管圆线虫病诊疗方案（试行）. 中华内科杂志，2006，45(12)：1051-1052.

3. 蔺西萌，王中全. 我国曼氏裂头蚴病临床特征概述. 中国病原生物学杂志，2011，6(6)：467-469.

4. Heukelbach J, Feldmeier H. Epidemiological and clinical characteristics of hookworm-related cutaneous larva migrans. Lancet Infect Dis，2008，8(5)：302-309.

5. Izumikawa K, Kohno Y, Izumikawa K, et al. Eosinophilic pneumonia due to visceral larva migrans possibly caused by Ascaris suum: a case report and review of recent literatures. Jpn J Infect Dis, 2011, 64(5): 428-432.

6. Feldmeier H, Schuster A. Mini review: hookworm-related cutaneous larva migrans. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012, 31(6): 915-918.

第十四章　感染性腹泻

第一节　人杯状病毒肠炎

王晓红

人杯状病毒(*Human caliciviruses*, HuCV)是引起儿童和成人非菌性急性胃肠炎的重要病原，在世界各地广泛传播。它分为两个属：诺如病毒(*Norovirus*, NV)和扎如病毒(*Sapovirus*, SV)。1972年Kapikian等首次用免疫电镜从1968年美国俄亥俄州的一所小学暴发性胃肠炎患者的粪便标本中发现。此后，世界各地陆续自胃肠炎患者的粪便中分离出多种形态与之相似但抗原性略异的病毒样颗粒，均以发现地点命名，如 *Hawaii virus*(HV)、*Snow Mountain virus*(SMV)、*Mexico virus*(MxV)和 *Southampton virus*(SOV)等，这些病毒先被称为小圆结构病毒(*Small round structural virus*, SRSV)，后称为诺沃克样病毒(*Norwalk-like virus*, NLV)，2002年8月第八届国际病毒命名委员会批准名称为诺如病毒。札如病毒则是1977年由Chiba等首先自日本札幌某孤儿院暴发的胃肠炎患者粪便中分离出，曾被称为札幌样病毒(*Sapporo-like virus*, SLV)，现在正式名称为札如病毒，与诺如病毒合称为人类杯状病毒。

【病原】

NV为单股正链RNA病毒，无包膜，球形，直径26～35nm。不能在细胞和组织中培养，也没有合适的动物模型。依据NV衣壳蛋白VP1氨基酸序列可将其分为5个基因组(GⅠ～GⅤ)，其中仅GⅠ、GⅡ和GⅣ可感染人，以GⅠ和GⅡ多见。随着人群免疫获得，NV类似流感病毒可发生抗原漂移，一般每隔2～4年有新的病毒株出现。

SV具有典型的杯状结构形态，直径41～46nm。根据衣壳蛋白VP1氨基酸序列可将其分为5个基因组。HuCV尚可引起动物疾病。

【流行病学】

NV是引起儿童和成人非菌性急性胃肠炎的主要病原。在世界范围内NV是病毒性胃肠炎暴发流行的最常见病因(90%以上)，在所有病因引起的胃肠炎中近半数为NV所致，NV也是发达国家及发展中国家5岁以下儿童散发性胃肠炎的重要病因(约12%)。国内自1995年从河南腹泻患儿标本中检测到NV以来，先后在各地有暴发性HuCV腹泻的报道。方肇寅等收集我国13个地区1999—2005年5岁以下腹泻患儿轮状病毒检测阴性粪便标本4426份，检测结果显示HuCV阳性率为19%，以NV为主(96.7%)，大多为GⅡ型；SV共5株，均为GⅡ型。2008—2009年我国4城市(上海、杭州、重庆、天津)对诺如病毒腹泻的流行病学研究显示，在非菌性腹泻儿童中NV检测阳性率25.9%，GⅡ型占98.5%，以GⅡ.4为主(68.8%)，该型毒株也是目前全球优势流行株。

血清流行病学研究显示学龄儿童几乎都感染过HuCV，抗体阳性率随年龄增长而升高。日本、东南亚及英国的血清流行病研究显示儿童早期即可获得SV抗体，在90%以上的大龄儿童和成人中可检测到。发展中国家血清抗体阳性率高于发达国家。我国有研究显示3岁时96%以上儿童感染过HuCV，在儿童中不仅有NV感染，也有SV感染。即使儿童时期几乎都已感染过HuCV，但是所有年龄人群对HuCV依然易感，这与HuCV流行株具有高度变异性及感染后缺乏持久免疫保护有关。志愿者感染研究显示，感染后对同源病毒株仅提供几周至数月的短期免疫保护。

粪-口途径是主要的传播方式，食物和水源的污染容易导致暴发流行，NV胃肠炎暴发流行尤其多见于人群聚集场所如医院、养老院、客船、学校和军队等。隐性感染者及健康携带者均可成为传染源，而几乎任何被污染的食品均

11

可成为胃肠炎暴发流行的传播媒介，通常为三明治、生菜沙拉等用手制作后无须烹饪的食物，食用污染水域的海产品如蛤蚌和牡蛎也可导致发病。饮水或泳池污染也可引起流行，提示该病毒具有高度传染性。感染后部分患者排毒时间可较长，尤其是免疫功能缺陷者。

NV 全年可发生流行，但在温带地区高发季节为寒冷季节。

【发病机制与病理】

病毒受体是宿主细胞感染病毒的主要因素，众多研究表明人类组织血型抗原(human blood group antigens，HBGAs)在 NV 感染中起重要作用，是 NV 结合的受体，决定了个体对特异性病毒株的易感性。HBGAs 是低聚糖与蛋白或脂质结合的复合物，表达于红细胞、呼吸道、泌尿生殖道和消化道黏膜上皮。

志愿者感染后肠道活检，观察到临床和亚临床感染病例均可出现胃肠道组织病理改变，主要部位在空肠。肠绒毛变钝，但是黏膜仍完整，肠壁固有层可见单核细胞及中性粒细胞浸润。电镜下上皮细胞同样完好无损，微绒毛缩短，细胞间隙变宽。上述病变在病毒攻击后 24 小时内发生，持续时间不等，通常在起病 2 周后消失，但是部分空肠改变可持续长达 6 周。腹泻患者可出现一过性刷状缘酶活力降低包括碱性磷酸酶、海藻糖酶。急性期，肠腔内的液体量有不同程度增加，但空肠活检标本中环磷酸腺苷酶水平正常，未检测到肠道毒素，因此目前对于病毒导致腹泻、呕吐的机制仍不明确。2 周后肠道吸收功能和刷状缘酶水平恢复正常。

志愿者试验研究显示感染后可获得短暂免疫(数月)，但是免疫力与抗体水平并无明显相关性。推测肠道非免疫机制可能参与抵御重复感染，但非持久性。

【临床表现】

潜伏期 12～36 小时，可长至 72 小时。约 1/3 感染者为无症状。起病急，主要症状为腹泻、恶心、呕吐和腹痛。多数病例首先主诉腹痛和恶心。半数病例出现低-中度发热。其他症状有头痛、肌痛和乏力。大便一般每日 4～8 次，稀便或水样便，量中等，无黏液脓血。严重者出现脱水症状。成人以腹泻为多，儿童患者呕吐常见，有些患者仅表现为呕吐症状。新生儿和早产儿常无呕吐，可并发坏死性小肠结肠炎。老年患者病情可较严重，甚至死亡。

病程约 12～60 小时，通常不超过 48 小时。

【实验室检查】

粪便常规无明显红、白细胞。免疫电镜可发现病毒颗粒。目前主要采用酶联免疫法(ELISA)和 PCR 方法检测粪便中病毒抗原。

【诊断】

主要依据流行季节、地区特点、发病年龄等流行病学资料、临床表现及实验室常规检测结果进行诊断。如果同期出现呕吐、腹泻患者，呕吐患者占患者半数以上，粪便及血常规检查无特殊发现，排除常见细菌、寄生虫及其他病原感染者可初步诊断为 HuCV 感染。在粪便标本或呕吐物中检出 HuCV 病毒可以确诊。

【治疗】

至今无特异性抗病毒药。主要为对症和支持治疗，轻症不治自愈，脱水严重病例及时输液，纠正水电解质和酸碱平衡失调。WHO 推荐的口服补液盐适合于轻、中度脱水者，有良好效果。患者应予床边隔离。

【预防】

加强饮食、饮水及个人卫生。目前尚无理想疫苗提供。

第二节　轮状病毒肠炎

王晓红

轮状病毒(*Rotavirus*)肠炎主要发生在婴幼儿，常由 A 组轮状病毒引起，发病高峰在秋季，故名婴儿秋季腹泻。B 组轮状病毒可引起成人腹泻，首先在中国报道。

【病原】

轮状病毒于 1973 年最早由 Bishop 从澳大利亚腹泻儿童肠活检上皮细胞内发现，形态如车轮状，故名为“轮状病毒”。轮状病毒属于呼肠病毒科的轮状病毒属。成熟的病毒颗粒直径约为 100nm，核心为 11 个片段的双链 RNA 病毒基因组，编码 6 种结构蛋白(VP1～VP4、VP6 和 VP7)和 6 种非结构蛋白(NSP1～NSP6)，VP1、VP2 和 VP3 分布在病毒核心层，中层为具有抗原性的 VP6，最外层由 VP7 和 VP4 组成。根据 VP2 和 VP6 抗原性差异，将病毒分为A～G 7 个血清组，其中 A、B 和 C 组可感染人类和动物，其他组仅见于动物。A 组致病性最强，是目前世界婴幼儿腹泻的主要病因。B 组轮状病毒曾在我国引起成人腹泻流行，C 组可引起儿童及成人轻度腹泻。

目前 A 组轮状病毒依据 VP7 和 VP4 抗原性及基因序列进行分型，至少有 15 种 G 血清型(各血清型有相应基因型)和 14 种 P 血清型(其中 1、2 和 5 型又分为 A 和 B 亚型)，由于 P 血清型间易出现交叉反应，因此主要采用基因分型，至少已发现 27 种 P 基因型。

轮状病毒可被乙醚、氯仿、蛋白酶、50℃ 15 分钟灭活。

【流行病学】

A 组轮状病毒是全球 5 岁以下儿童重症腹泻的首要病

原。儿童轮状病毒感染的发病率在发达国家和发展中国家近似。发展中国家约3/4儿童在12月龄之前发生轮状病毒腹泻，而发达国家儿童发病通常延后至2～5岁。重症腹泻主要集中在6～24月龄婴幼儿，在轮状病毒疫苗应用前全球每年约有600 000名儿童死于轮状病毒腹泻，多发生在经济落后国家。轮状病毒腹泻在温带地区冬季最为流行，热带地区终年发病。病毒主要通过粪-口途径传播，在成人中也有暴发流行。腹泻发生2～5日内，粪便排病毒最高。新生儿及小婴儿受母传抗体保护，故发病少，症状轻，常呈不显性感染。感染轮状病毒后75%可免于再次发生轮状病毒腹泻，88%免于再次发生重症轮状病毒腹泻。

成人轮状病毒腹泻在中国内地首先发生后相继在中国香港、尼泊尔、欧洲、美洲均有小流行，发病高峰年龄在21～30岁。除人外，轮状病毒在世界范围内可引起动物腹泻，特别是母牛、马、猪、羊。

各地区流行优势株随年份有不同变化。国内自1982年以来主要以G1型为主，G3型次之，2001年以后G3型转为主要流行型别。

【发病机制与病理】

轮状病毒腹泻的发病机制尚未完全明确。疾病早期肠道分泌、动力及通透性改变，继之发生吸收不良，均促使腹泻发生。病毒非结构蛋白（NSP4）是一种病毒肠毒素，在细胞外可抑制葡萄糖与钠的偶联转运，刺激磷脂酶C，产生1,4,5三磷酸肌醇，导致钙离子内流和细胞内储存钙释放，细胞内钙水平升高激活阴离子通道呈分泌状态，因此可能介导了早期的分泌性腹泻。病毒感染刺激肠神经系统（ENS）导致肠蠕动增加，推测可能通过NSP4起作用。感染后肠黏膜病变和双糖酶抑制可导致吸收障碍及渗透性腹泻。感染后机体可出现短暂的病毒血症。

轮状病毒在小肠绒毛顶端的成熟上皮细胞内复制，感染的肠道缺乏肉眼可见的组织损害、镜下仅见轻微的肠细胞空泡样变性、肠细胞缺失和单核细胞浸润，还可发生如绒毛脱落和隐窝增生等明显改变。

临床严重程度和肠道病变程度之间无直接关联，但是与粪便中病毒RNA载量相关。感染后可以表现为无症状，因此病毒株的毒力和机体的免疫力均可影响病情。营养不良患儿常发生严重腹泻，且小肠细胞的恢复延缓。中和抗体的阳性率随年龄的增长而增加。

【临床表现】

潜伏期估计约1～3日。病情轻重不等，轻者可呈无症状感染，严重者可出现重度脱水，甚至导致死亡。患者常突然起病，呕吐常为首发症状，多伴有发热，继之出现水样泻；呕吐和发热可持续2～3天，腹泻每日可多达10～20次，重者伴有脱水及电解质紊乱。病程一般5～7日。大部分患儿粪便排毒时间持续10天，极少数可长达57天。免疫功能低下者可发生慢性轮状病毒性肠炎，粪便长期排病毒。年龄至5岁的儿童几乎均获得对轮状病毒的免疫力，5岁以上重症病例少见。

成人轮状病毒肠炎症状较轻，但在老年人中有发生重型腹泻者。

除胃肠炎外，在一些其他病症如呼吸道感染、坏死性小肠结肠炎、心肌炎、惊厥和脑膜脑炎等病例检测到轮状病毒，由于轮状病毒感染普遍存在，因此认为偶合症的可能性更大，尚不能确立为病原。尽管曾发生疫苗相关肠套叠，但是并未显示肠套叠与轮状病毒自然感染相关。

【实验室检查】

粪便常规正常或偶有少许白细胞。外周血白细胞计数正常。发现少数病例转氨酶轻度升高。

轮状病毒可采用多种方法进行检测，包括抗原检测方法、RT-PCR、电镜、免疫电镜、聚丙烯酰胺凝胶电泳（PAGE）检测病毒基因组RNA和病毒培养。目前临床广泛采用ELISA检测粪便（或肛拭）轮状病毒，敏感性及特异性强；也可采用乳胶凝集法，简便易行，不受条件设备限制，但敏感性略低。

尽管有很多方法可检测血清、粪便及唾液中轮状病毒抗体，但是由于病程短、呈自限性，所以抗体检测用作临床诊断的意义有限。感染5日后可测得血清特异性IgM抗体，2～4周后出现特异性IgG抗体。咽部分泌物中能测得特异性IgA。

【诊断】

主要依据临床表现及粪便轮状病毒检测。婴幼儿发病的季节性有重要参考价值。

【治疗】

轮状病毒胃肠炎病程为自限性，脱水是导致重症及死亡的主要原因，因此主要治疗是纠正脱水及维持电解质平衡。轻-中度脱水优先选择口服补液，重度脱水，严重呕吐，伴电解质紊乱者给予静脉补液。目前推荐采用低渗ORS（245mOsm/L）配方预防和纠正脱水，有助于缩短腹泻持续时间，减少粪便排出量及呕吐次数，减少静脉补液；腹泻患儿腹泻开始后均需补锌，6月龄以下每天补充元素锌10mg，6月龄以上20mg，共10～14日，已证实补锌可缩短腹泻病程，促进康复。消旋卡多曲（脑啡肽酶抑制剂）作用于肠神经系统，可抑制肠道过度分泌，一些小样本临床研究证实具有减少排便量及缩短腹泻病程的疗效。其他治疗如补充益生菌，继发细菌感染可给予抗菌药物。

对免疫缺陷患者或低出生体重患儿可采用免疫球蛋白口服治疗，可缩短病程及排毒时间。

【预防】

疫苗是预防轮状病毒腹泻尤其是重型腹泻最主要的措施，WHO推荐将轮状病毒疫苗纳入儿童扩大免疫接种计划中。目前注册使用的疫苗包括多价疫苗和单价疫苗，都是口服减毒活疫苗，具有良好的保护效果和安全性。轮状病毒疫苗首剂接种时间为6周～14周零6天，2剂服用时间至少间隔4周，足8月龄前需完成接种程序。

第三节 其他病毒性胃肠炎

王晓红

一、腺病毒胃肠炎

20世纪60年代在腺病毒（*Adenovirus*）呼吸道感染流行时已注意到发生胃肠炎的情况，至1976年正式明确腺病毒是人类胃肠炎的病原之一。

腺病毒为平均直径70～90nm的20面体对称无包膜的双链DNA病毒，基因组长36kb。病毒表面衣壳由252个亚单位（240个六邻体，12个五邻体）和突出在外的纤突结构组成。六邻体参与病毒颗粒的稳定和组装，五邻体具有细胞穿透功能，纤突含血凝素，后者可与受体结合。人腺病毒分为6个亚群（A～F）及51个以上的血清型（Ad1～51）。大多数腺病毒胃肠炎由40和41型引起，均属于F亚群。

腺病毒对酸稳定，56℃30分钟或75℃30秒即可灭活。由于其不含脂质，故对脂溶质如胆盐的抵抗力强，并易在肠道中存活。

和轮状病毒胃肠炎相同，40和41型感染肠细胞导致绒毛萎缩和隐窝细胞代偿性增生，继而发生吸收障碍和液体丧失。感染后多数会出现特异性抗体，特异性的中和抗体能预防同型病毒的再感染。

腺病毒胃肠炎主要引起2岁以下婴幼儿急性胃肠炎。约5%～10%婴幼儿急性腹泻可由肠腺病毒40、41型所致。腺病毒胃肠炎大多呈散发，也可在幼托机构及儿科病房中引起暴发流行，隐性感染率较高。没有明显季节性。

潜伏期8～10天。临床表现类似于轮状病毒感染，主要症状是腹泻，呈水样便或稀便，量多少不一，大多有呕吐，持续1～2日，少数有发热。疾病呈自限性，平均病程8～12天。成人一般有保护性，很少引起腹泻，但是可引起AIDS患者及免疫抑制者发病，病情重且常迁延不愈，可引起特异性腺病毒结肠炎。

诊断主要依赖于病原学检测。可采用ELISA方法检测粪便中40和41型腺病毒。

腺病毒肠炎病情不重，一般不治自愈。主要是对症治疗及必要的支持疗法。有轻～中度失水可口服补液，重度失水宜静脉补液。

二、星状病毒肠炎

星状病毒为单股正链RNA病毒，病毒颗粒无包膜，呈20面体对称，直径28～35nm，电镜下形如星状故名星状病毒（*Astrovirus*）。已明确病毒基因组的结构和全序列。人星状病毒（HAstV）分可分为8个血清型，以1型为最常见。

腹泻儿童中星状病毒的检出率在住院患者中为2%～16%，社区感染病例中为5%～17%。有学校、幼托机构及儿科病房发生暴发流行的报道。感染后大多呈无症状感染，发病者以2岁以下儿童多见。以粪-口途径传播。温带地区星状病毒胃肠炎多发生于冬季，与轮状病毒相似。

星状病毒感染的确切发病机制尚未明确。动物感染发现小肠绒毛缩短，固有层轻度炎症细胞浸润。感染可导致肠双糖酶活性降低，引起渗透性腹泻，类似于轮状病毒感染。

潜伏期3～4日。临床表现似轮状病毒胃肠炎，但是相对较轻。主要表现为水样腹泻、头痛、乏力和恶心，可有低热，呕吐较少见。病程一般在5天以内，少数长达1周。PCR检测粪便排病毒时间长于酶免疫法，可长达35天。

星状病毒腹泻患者粪便排病毒量大，因此可以直接电镜检查。粪便浸出液接种于组织培养后，用免疫电镜、免疫荧光技术及酶免疫法检测，均可明确病原。RT-PCR检测病毒的方法较免疫电镜或酶免疫法更敏感。血清测得特异性IgM抗体可协助诊断。

病程为自限性，主要采取对症和支持治疗，维持水电介质平衡。感染后对同型病毒有短期保护力。

参考文献

1. 靳森，孙军玲，常昭瑞等. 中国2006—2007年诺如病毒胃肠炎暴发及其病原学特征分析. 中华流行病学杂志，2010，31（5）：549-553.

2. 张玉侠，朱启镕，曾玫. 上海市部分地区儿童轮状病毒腹泻的分子流行病学调查. 中华流行病学杂志，2010，31（1）：103-104.

3. 马慧，欧阳雅博，林书祥等. 天津地区住院腹泻患儿星状病毒感染情况及其型别分析. 中华检验医学杂志，2010，33（7）：641-644.

4. Mei Z，Xiaohua X，Chaomin Z，et al. Clinical and Molecular Epidemiology of Norovirus Infection in Childhood Diarrhea in China. Journal of Medical Virology，2012，84：145-151.

5. Mei Z，Zhixiang G，Yuxia Z，et al. Prevalence and Genetic Diversity of Norovirus in Outpatient Children with Acute Diarrhea in Shanghai，China. Jpn. J Infect Dis，2011，64：417-422.

6. Mandell GL，Bennett JE，Dolin R. Mandell，Douglas，and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia：Churchill Livingstone，2010.

7. Lee Goldman, Andrew I. Schafer. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: W. B. Saunders CO, 2011.

第四节 各种大肠埃希菌所致腹泻

王晓红

大肠埃希菌(*Escherichia coli*)是人和动物肠道正常菌群的主要成员，其中一些带有致病基因的菌株可以导致肠道感染。目前根据血清型、毒力及临床表现将致泻性大肠埃希菌主要分为6类，即产肠毒素性大肠埃希菌(*Enterotoxigenic E. coli*, ETEC)、肠致病性大肠埃希菌(*Enteropathogenic E. coli*, EPEC)、肠侵袭性大肠埃希菌(*Enteroinvasive E. coli*, EIEC)、肠出血性大肠埃希菌(*Enterohemorrhagic E. coli*, EHEC)、肠聚集性大肠埃希菌(*Enteroaggregative E. coli*, EAEC)及弥散黏附性大肠埃希菌(*Diffusely adherent E. coli*, DAEC)。

一、产肠毒素性大肠埃希菌腹泻

产肠毒素性大肠埃希菌(ETEC)是发展中国家儿童腹泻的常见病原，也是旅游者腹泻的首要病因。ETEC主要引起小肠分泌性腹泻。

定植因子和毒素是该菌的致病因子。已经发现人类ETEC有22个以上的定植因子，主要为菌毛或原纤维蛋白。细菌首先黏附于小肠上皮细胞表面，定植因子使细菌定植在小肠黏膜，但并不侵袭上皮细胞层，因此无黏膜病变也不产生菌血症。ETEC产生两种不同的肠毒素，即耐热毒素(ST)和不耐热毒素(LT)。菌株可分别产生ST或LT，也可同时产生两种毒素。LT在结构和抗原性方面与霍乱毒素相似。ETEC在小肠定植后释放LT，LT的B亚单位不可逆地结合GM1神经节苷脂，亚单位A则激活腺苷环化酶，导致cAMP增加，刺激隐窝细胞氯化物分泌并抑制氯化钠在绒毛顶端吸收，导致水样便。ST是低分子量肽，在小肠可逆性抑制鸟苷酸环化酶，导致cGMP增加，使细胞内钙水平升高，与LT有协同作用。

患者及带菌者为主要传染源，在发展中国家多因水源、食品、牛奶、饮料等污染而发生暴发流行。腹泻和无症状感染最常见于温暖季节。产ST的ETEC在夏季更常见，而产LT的ETEC常没有季节性。ETEC主要引起2岁以下的小儿腹泻，在发展中国家儿童腹泻中占15%～50%。感染后个体可获得对肠毒素和定植因子的抗体，居住于流行地区的人群具有一定的肠道免疫力。由于ETEC菌株表达的定植因子类型不同，可能是导致发展中国家儿童反复发生ETEC腹泻的原因。缺乏特异免疫力者赴高发地区旅游，极易获得ETEC感染导致腹泻。

临床表现为霍乱样腹泻。潜伏期24～48小时。以突发的水泻起病，粪便没有血或炎症细胞。腹泻轻重不一，轻者可能只有数次腹泻，重者犹如霍乱，发生中至重度脱水，甚至危及生命，尤其多见于婴幼儿、老年人及营养不良者。其他症状包括乏力、腹痛、厌食，偶有恶心、呕吐及低热。产ST菌株较产LT菌株引起的腹泻轻，但是产ST菌株感染的患者呕吐较常见。疾病一般呈自限性，病程1～5日，很少超过2周。有短期无症状携带者。

ETEC的诊断有赖于肠毒素LT和(或)ST的鉴定。目前，酶联免疫法用抗ST或LT单克隆抗体测定毒素已被广泛应用，还可采用PCR和放射或非放射标记DNA探针方法检测肠毒素编码基因。

治疗措施同霍乱。最重要的是纠正和维持液体平衡。轻、中度失水可采用口服补液，重者住院静脉输液，维持水电解质及酸碱平衡。轻者可不用抗菌药物。旅游者腹泻可推荐使用抗生素，氟喹诺酮类是目前首选药物，可采用环丙沙星，500mg每12小时一次，1天，通常24小时缓解。肠道不吸收抗菌药物利福昔明被认为与氟喹诺酮类有同样的效果，200mg每天2次，共3天。儿童经验性推荐服用阿奇霉素10mg/(kg·d)，2天。

二、肠致病性大肠埃希菌腹泻

肠致病性大肠埃希菌(EPEC)在20世纪40年代被明确为是导致新生儿和婴儿院内及社区获得性腹泻暴发流行的主要病因，但是近数十年来在发达国家已很少见有流行，在发展中国家仍是婴儿严重腹泻的主要病因。

EPEC感染主要是通过人与人之间传播，医院仍是感染的来源之一。主要血清型有O_{55}、O_{111}和O_{119}等。

EPEC不产生目前已知的毒素。黏附和脱落(attaching and effacing, A/E)损伤是EPEC感染的典型组织病理学变化。由质粒编码形成束状菌毛(BFP)和染色体致病岛LEE位点编码的Ⅲ型分泌系统(T3SS)、EspA菌丝、紧密素及相应受体等共同参与了A/E损伤的发病机制。细菌首先通过BFP和EspA菌丝黏附到上皮细胞表面，通过T3SS将易位紧密素受体(Tir)和效应蛋白等分泌入宿主细胞，启动细胞信号途径，致使细胞骨架发生改变，肌动蛋白解聚和微绒毛脱落，最终在细菌黏附处形成杯状基底，使细菌能更紧密黏附上皮细胞。可见肠绒毛萎缩、黏膜变薄，固有膜炎症表现，并有不同程度隐窝细胞增生。形态学改变伴随黏膜刷状缘酶分泌减少，导致肠道吸收功能障碍和腹泻。

临床表现不典型，很难与其他腹泻鉴别。主要为水样腹泻，可伴有低热和呕吐。重者可导致脱水。病程迁延者可导致体重下降和营养不良。

目前对EPEC的分子生物学检测主要采用DNA探针

或 PCR 方法。可以检测编码紧密素的 eae 基因、编码 BFP 结构亚单位的 bfpa 基因和编码志贺毒素的 stx 基因(证实不产志贺毒素的依据)。

治疗主要是对症,有脱水者予以纠正。庆大霉素、阿米卡星、阿莫西林、诺氟沙星等有效。

三、肠侵袭性大肠埃希菌腹泻

肠侵袭性大肠埃希菌(EIEC)所致腹泻首先在亚洲报道。主要在大儿童及成人中致病,新生儿对此菌易感性差,至今未有在小婴儿中暴发的报道,曾有在学校、部队、社团及医院内流行的情况,但散发病例较多。因进口奶酪污染曾导致美国发生 EIEC 肠炎暴发流行。临床常误诊为菌痢。

EIEC 菌株与志贺菌在临床特征和发病机制方面非常相似,生化特性及抗原结构均近似于志贺菌。EIEC 菌株有较大的侵袭质粒,编码 T3SS,使细菌能侵入上皮细胞,逃避吞噬细胞,细菌在细胞质内繁殖并在细胞与细胞间播散。不像其他大肠埃希菌,EIEC 通常无动力,不发酵乳糖,赖氨酸脱羧酶阴性。与志贺菌的鉴别要点主要是 EIEC 菌株能发酵葡萄糖和木糖。EIEC 感染菌量估计约 10^8 细菌,高于志贺菌。患者有结肠黏膜和黏膜下急性炎症表现,伴局部上皮细胞脱落,通常无深部及全身扩散。

EIEC 肠炎潜伏期一般为 1～3 天,起病急,大多引起水样泻,但可进展至以严重腹部绞痛、发热、里急后重和频繁少量黏液血便为特征的痢疾表现。粪便见大量白细胞。病程可自限,一般 7～10 天。

常规实验室诊断仅依赖抗血清来鉴定 O 血清型,与其他大肠埃希菌的鉴别可通过细菌侵袭力试验(Sereny test)。也可选择乳糖阴性的培养菌落采用 DNA 探针或 PCR 方法检测毒力相关基因以确认。

类似于志贺菌感染,抗菌药物治疗可缩短病程,但治疗前需排除产志贺毒素菌株(STEC)肠炎,避免诱发溶血尿毒综合征。

四、肠出血性大肠埃希菌腹泻

肠出血性大肠埃希菌(EHEC)指能引起人类出血性肠炎的一类大肠埃希菌,最早分离于 1975 年。大多数感染由 O_{157} : H_7 血清型所致,该菌在 1982 年美国一次出血性结肠炎流行中首次报道后,已有 30 个国家报道发生流行,目前在欧、美、日本等发达国家和地区有上升趋势。1999—2000 年我国江苏、安徽及河南三省的部分地区曾 2 次暴发 O_{157} : H_7 感染性腹泻流行。2011 年 5 月德国发生出血性大肠埃希菌肠炎暴发流行,先后波及欧洲和北美 16 个国家,病原菌证实为 O_{104} : H_4,据 WHO 数据显示,截止 2011 年 7 月 22 日,感染病例 4075 例,死亡 50 例,病死率 1.2%,并发溶血尿毒综合征(HUS)908 例(22.3%)。

EHEC 血清型至少有 146 种,常见有 O_{26},O_{39},O_{113},O_{121},O_{128},O_{139},O_{145},O_{157},O_{CC55} 及 O_{111} 等,而 O_{104} : H_4 既往引发人类感染较罕见。EHEC 生化特性与其他大肠埃希菌相似,可在 pH 很低的环境中长期存活,温度≥70℃死亡。细菌的储存宿主为牛、羊等大型食草哺乳动物。EHEC 对人类有高度易感染性。通过摄入污染的食物和水或人与人密切接触获得感染,多起暴发流行因食用未煮熟的牛肉糜及制品所致,其他食品还有生蔬菜(芽苗菜等)及饮料、饮水和原料奶等。EHEC 菌株感染量很低,估计低于 100 个细菌,有利于细菌的传播。

EHEC 属于产志贺毒素大肠埃希菌株(STEC),能产生由细菌噬菌体编码的 Vero 毒素,又称为志贺毒素(Stx)或志贺样毒素(SLT),包括 Stx1 和 Stx2。该毒素能阻断蛋白质合成,引起肠黏膜上皮细胞坏死出血,导致出血性腹泻,毒素进入血流可导致发生血栓性微血管病变如溶血尿毒综合征等。EHEC 还能产生与 EPEC 相同的黏附与脱落损伤病变。2011 年引起德国 EHEC 暴发的 O_{104} : H_4 菌株除血清型与 O_{157} : H_7 存在差异外,在毒力基因方面也存在很大差异。而其基因组测序与肠聚集性大肠杆菌的同源性超过 93%。因此,O_{104} : H_4 被认为是一种新发现的具有强毒力的病原菌,与以往发现的 EHEC 都不一样。

EHEC 感染潜伏期一般为 3～8 日(平均 4 日)。临床表现以突发腹部绞痛起病,继而出现水泻,部分病例进展为血水样便,鲜红色,量中等。少数患者有低热。病程一般为 5～12 日。乙状结肠镜检查见肠黏膜充血、水肿,肠壁张力低下。钡剂灌肠 X 线检查可见升结肠及横结肠黏膜下水肿。

溶血尿毒综合征(HUS)为 EHEC 感染的主要并发症,小于 5 岁儿童和老年人易发生。暴发流行时 HUS 发生率为 5%～10%,但 2011 年欧洲 O_{104} : H_4 暴发流行时达 20% 以上。HUS 可在腹泻起病后的 2～14 天内发生,主要表现为急性肾衰竭、微血管内溶血性贫血及血小板减少。该并发症所致的死亡率为 3%～5%,25%幸存者遗留慢性肾病表现(高血压、蛋白尿和肾功能不全)。

依据出血性腹泻的临床表现及粪便培养阳性可诊断。可采用酶免疫方法测定志贺毒素或用 PCR 方法检测 Stx 基因。

EHEC 感染主要采取对症支持治疗。已明确 EHEC 感染是抗菌药物治疗的反指征,认为抗菌药物可能诱导志贺毒素的表达和释放,高水平志贺毒素可导致病情加重,增加 HUS 发生的危险性。食品安全是预防的主要措施,疫苗仍在研制中。

五、肠聚集性大肠埃希菌腹泻

肠聚集性大肠埃希菌(EAEC)于1987年被确认为是腹泻的病原菌之一。被认为是儿童急性腹泻、儿童及HIV感染者迁延性腹泻及旅游者腹泻(仅次于ETEC)的常见致病菌。发展中国家或地区多见,有数据显示EAEC在发展中国家和发达国家急性腹泻儿童中的发生率分别为15%和4%。导致腹泻的菌量是10^{10} CFU,高菌量致病提示污染的食物或水源是疾病传播的途径。与ETEC同样是经粪-口途径传播。危险因素包括到发展中国家旅游、摄入污染食物和水、卫生状况低下、宿主易感性和免疫抑制。

EAEC导致腹泻的发病机制欠明确,菌株的致病性差异很大。EAEC与细胞具有特殊黏附特点,在细胞表面呈"砌砖样"聚集。认为其致病与质粒编码的数种聚集黏附菌毛(AAF/Ⅰ,AAF/Ⅱ)相关,大多数EAEC菌株可表达正向调节聚集黏附菌毛的操纵子AggR,可能是致病型的特征。一些EAEC菌株可产生一些细胞毒素如肠聚集黏附耐热肠毒素(EAST,类似于ETEC耐热肠毒素),质粒编码的肠毒素(Pet)和志贺肠毒素(ShET)。人和动物研究证实EAEC能够结合于空肠、回肠和结肠的上皮细胞。致病过程可能通过黏附菌毛AAF黏附于肠黏膜,人类EAEC感染有限研究显示细菌并非紧密黏附或具有侵袭性,细菌和宿主细胞作用产生的黏液在肠细胞表面形成生物膜,细菌可定植其中,分泌释放的一些因子及毒素引发炎症反应。

潜伏期8～18小时。由于宿主易感性、免疫反应程度、菌株毒力和菌量等因素,症状轻重不一,可有无症状感染。最常见的表现是水泻伴或不伴血或黏液,腹痛,恶心,呕吐和低热,引起急性和迁延性腹泻(>14天)。营养不良者由于无法修复被损害的黏膜,易形成迁延性或慢性腹泻。

对于儿童急性腹泻或近期旅游者,儿童或HIV感染患者迁延性腹泻者,均需怀疑EAEC感染,但是确诊需要组织培养黏附试验。DNA探针和PCR方法(检测AggR调节子等)对菌株确认可有帮助,但是尚无诊断试剂。由于显示能聚集性黏附的菌株表现多样,具有不同的致病性,而且EAEC经常可从无症状者中培养分离出,因此很难明确培养分离到的菌株即是腹泻患者的致病菌。

病程通常自限,口服补液治疗有效。同EPEC,EAEC常对多种抗生素耐药。有报道HIV感染者和旅游者EAEC感染用氟喹诺酮类治疗有效。

六、弥散黏附性大肠埃希菌腹泻

弥散黏附性大肠埃希菌(DAEC)是另一种黏附性大肠埃希菌,在组织培养中与细胞呈弥散性黏附。可能是儿童急性或迁延性腹泻的病因。其致病机制不明确,可能依赖于特异黏附素(Afa/Dr)与宿主CD55的直接相互作用。

临床表现无特异性,主要引起18个月以上儿童腹泻。

第五节　空肠弯曲菌肠炎

王晓红

空肠弯曲菌(*Campylobacter jejuni*)是Dekeyser和Butzler等于1972年自腹泻患者粪便中分离出的肠道致病菌,目前是世界范围内引起急性细菌性肠炎的主要病原。世界卫生组织在1980年将空肠弯曲菌病归为常见的食源性疾病。

【病原】

空肠弯曲菌为革兰阴性菌,菌体细小(直径0.3～0.6μm)弯曲,有鞭毛,能运动,在42℃微需氧环境中生长最好。在干燥及冰冻环境下易死亡,但是在保存于4℃的乳品、其他食品或水中可存活数周。巴斯德消毒可有效杀灭细菌,对一般消毒剂敏感。基于菌体抗原(O)可分为90种以上血清型,而依据不耐热抗原(荚膜和鞭毛)可分为50余种血清型。能产生外毒素。

2000年首次公布了空肠弯曲菌全基因组序列。

【流行病学】

空肠弯曲菌感染为人兽共患疾病,广泛存在于家畜、家禽及各种野生动物的肠道内。人类对空肠弯曲菌普遍易感,在工业发达国家是引起儿童及成人细菌性腹泻的最常见致病菌之一,较沙门菌肠炎及细菌性痢疾多见,而在发展中国家其发病几乎同细菌性痢疾。发达国家以青少年发病为多,发展中国家以5岁以下儿童为主。

食物和水源污染是本病的主要传播途径。空肠弯曲菌肠炎大多呈散发流行,多数散发感染是在处置或食用家禽类制品后获得,偶可因奶制品或水源污染引起暴发流行。人与人之间传播很少见。接触宠物或其他动物也可获得感染。全年均可发病,以夏秋季为主。

急性期排菌2～3周。发展中国家人群因反复暴露而对空肠弯曲菌的免疫水平较高,恢复期排菌时间较短。

【发病机制】

空肠弯曲菌经口摄入感染,是否发病与摄入菌量、菌株毒力及宿主免疫相关。空肠弯曲菌对胃酸敏感,因此引起胃酸降低的因素(药物等)及疾病易导致发病。空肠弯曲菌感染后在富含胆汁的小肠中增殖,然后侵犯空肠、回肠及结肠。肠黏膜病变明显,呈弥漫性出血、水肿、渗出性病变。镜检下,肠固有层大量中性粒细胞、单核细胞浸润,小肠绒毛变性、萎缩。肠黏膜甚至可见溃疡及小脓肿。病变缺乏特异性,可类似于炎症性肠病表现。

细菌侵入黏膜上皮细胞层是致病的关键。细菌的鞭毛、外膜蛋白、脂多糖或脂寡糖(LPS/LOS)、荚膜多糖等在细菌附着和定植宿主肠道上皮细胞中起重要作用,表面抗原(PEB1)为主要的黏附素。由质粒编码的Ⅳ型分泌系统(T4SS)等机制促进了细菌的侵袭和致病作用。空肠弯曲菌能产生一种或数种外毒素,如细胞致死性膨胀毒素(CDT),能阻止细胞分裂,导致细胞死亡,并激发宿主产生细胞因子 IL-8,导致局部炎症发生。空肠弯曲菌的 LPS/LOS 的核心寡糖外核末端区域与人神经节苷脂 GM1 具有相同的结构,通过分子模拟机制导致 Guillain-Barré 综合征(GBS)发生。

宿主因素对于临床感染预后起到至关作用,相同菌株个体之间疾病程度轻重不一。感染后可获得短期保护,可产生血清特异性 IgA、IgG 和 IgM 抗体及消化道特异性分泌型 IgA 抗体。发展中国家感染后发病的比率随年龄增长而降低,提示有个体免疫力获得。HIV 感染者空肠弯曲菌感染率显著升高,提示细胞免疫参与了感染的预防和控制。

【临床表现】

潜伏期平均 2～4 日(1～7 日)。症状轻重不一,可以呈无症状感染,偶可发生严重脓毒血症及死亡。发展中国家无症状感染多见。空肠弯曲菌肠炎的临床表现与其他肠道细菌感染如沙门菌、志贺菌和出血性大肠埃希菌 O_{157}：H_7难以鉴别。常见症状为腹泻、乏力、发热和腹痛。大便次数可多达 10 次/日以上,糊状、稀水样或肉眼血便。半数以上患者有发热。腹痛可较重,有时可成为主要症状。呕吐少见。大多数患者病程短暂,1 周内症状可自行缓解,少数病程可达 10 天或出现复发。

多数患者粪便常规检查可见白细胞,外周血白细胞计数可升高。乙状结肠镜检查显示结肠非特异性炎症改变。

空肠弯曲菌肠炎局部并发症少见,严重感染可导致胃肠道大出血和中毒性巨结肠改变,并发胆道感染可导致胆汁淤积性肝炎、胆囊炎或胰腺炎。肠道外感染极少见。空肠弯曲菌感染后并发症主要是 GBS,发生率为 1/2000,一般在肠道感染起病后 1～3 周发生。

【诊断】

取新鲜粪便(2 小时内)在暗视野显微镜下观察到急速运动的弯曲菌时可疑似诊断;粪便弯曲菌乳胶凝集试验是通过免疫学方法直接检测嗜热弯曲菌混合物,无法分辨是何种嗜热弯曲菌,阳性可辅助临床快速疑似诊断,粪便中菌量少时易出现假阴性。因此空肠弯曲菌确诊仍有赖于粪便培养。血培养需 2 周。血清学和 PCR 方法主要用于研究。

【治疗】

大部分空肠弯曲菌肠炎病例不需要治疗,因为病程短,临床表现轻且可自限,但排菌可持续数周,甚至更长。抗菌药物治疗可缩短病程,用药指征和对象主要是高热、血便、病程超过 1 周、病情恶化或复发,以及婴儿、老年、孕妇及免疫抑制患者(包括 HIV)。抗菌药物首选红霉素,500mg/次,一天 2 次,疗程 5 天。阿奇霉素和克拉霉素具有同样效果。碳青霉烯类、氨基糖苷类和克林霉素也有效,对喹诺酮类耐药性日益增加,脓毒血症等重症感染可选用碳青霉烯类和氨基糖苷类。对氨苄西林、阿莫西林和头孢类耐药,不适合用于治疗空肠弯曲菌感染。

第六节　弧菌、耶氏菌及气单胞菌所致腹泻

王晓红

一、各种致病性弧菌所致腹泻

弧菌种类甚多,有些引起人类威胁性腹泻,有些属自限性腹泻。本节主要描述除霍乱弧菌 O_1 群和 O_{139} 型(见本篇第十章第八节“霍乱”)及副溶血弧菌(见本篇第十章第六节“细菌性食物中毒”)以外的其他致腹泻弧菌。这些弧菌生活于海水或淡水中,发病以沿海地区为多,多见于夏秋季,有些菌株除引起腹泻外尚可引起败血症及其他脏器感染。

(一) 非 O_1 群霍乱弧菌　本群形态和生化反应与霍乱弧菌相似,但不能被 O_1 群霍乱多价血清凝集。已发现有 137 个血清型(O_2～O_{138} 型)。夏秋季发病为主,牡蛎带菌率较高,是非 O_1 群霍乱弧菌疾病的主要感染来源,蛤蚌等贝壳类和蟹类中也可发现。有报道可引起暴发流行和散发性胃肠炎。这些菌群可产生数种毒素如肠毒素、细胞毒素和溶血素等,一些菌株具有侵袭性,因此可引起不同类型感染,包括水样腹泻或痢疾样腹泻、伤口感染、耳感染及败血症。能产生霍乱毒素样肠毒素的菌株致病力强,患者病情较重,体质虚弱或免疫力低下者可致死。

胃肠炎患者发病 72 小时前多有食用生蚝等海鲜史,潜伏期 6～12 小时至 3 天。临床表现有腹泻、恶心及呕吐,少数有发热及腹部绞痛,粪便呈水样,也可有血便或黏液便。腹泻病程一般 1 周内,病程自限,预后好,不推荐用抗生素治疗。败血症,伤口感染和深部器官感染时应合理使用抗生素。

(二) 其他致病性弧菌　引起人类疾病的弧菌种类甚多。这些弧菌生活于海水或淡水,发病以沿海地区为多,多见于夏秋季,有些菌株除引起腹泻外,尚可导致败血症及其他脏器感染。

1. 河弧菌感染　河弧菌(*V. fluvialis*)为嗜盐菌,该菌

主要从河水中分离出，故称为河弧菌。曾命名为F群弧菌和EF6群弧菌。可引起胃肠炎散发或暴发流行。在英国、美国、西班牙、非洲、中东、东南亚均有发病的报道，各年龄组均易患，但以婴幼儿和青少年多见。该菌革兰染色阴性，有单鞭毛，可产生数种毒素包括类似于霍乱毒素的肠毒素。临床症状同一般胃肠炎，有恶心、呕吐、腹痛及腹泻，大便每天6～10次或更多，个别可呈霍乱样腹泻，每天腹泻量甚至达7L，出现失水及电解质紊乱。少数粪便带黏液或少量血。病程数天，大便中排菌量很多。

2. 拟态弧菌肠炎　拟态弧菌(*V. mimicus*)是1981年Davis等对不典型霍乱弧菌进行研究时发现的。其形态和生长特性与霍乱弧菌相同，生化特性类似，均为非嗜盐菌，但不发酵蔗糖。该菌在河水和海水中均可生存，可自水生动物中分离出来。此菌能产生类似于霍乱毒素的肠毒素(ST和LT)，可引起人类腹泻。除腹泻患者外还从败血症和伤口感染者中培养分离到该菌。

胃肠炎潜伏期3～72小时，有恶心、呕吐、头痛、腹痛、腹泻，大便呈稀水状，少数呈脓血便。病程约5～6天。

3. 霍利斯弧菌肠炎　霍利斯弧菌(*V. hollisae*)为嗜盐菌，呈杆状或弧形，单鞭毛，在1%～6%氯化钠海盐平板上生长良好，菌落四周有微弱的溶血环。本菌存在于海水中，患者病前大多有进食海产品史，发病以青壮年为多。临床上腹泻严重，呈水样便，个别可呈霍乱样腹泻。少数出现黏液及血便。大多需补液纠正失水及电解质。磺胺类、氨基糖苷类及氟喹诺酮类对本菌有抗菌作用。

4. 溶藻性弧菌感染　溶藻性弧菌(*V. alginolyticus*)为海水中常见嗜盐性弧菌，形态、生长及生化特性与副溶血弧菌相似，无盐培养基中不生长。该菌能产生两种细胞外蛋白酶和胶质酶，于温带气候温暖的季节在贝类中大量繁殖，并可污染食物，引起腹泻和食物中毒。皮肤破损处接触海水后，常引起软组织炎及败血症。在海水中游泳、捕鱼者可发生中耳炎和外耳炎。

5. 创伤弧菌感染　创伤弧菌(*V. vulnificus*)为一种嗜盐性弧菌，其特性类似于副溶血弧菌和溶藻弧菌，但发酵乳糖，在无盐培养基上不生长。1979年被归入弧菌属。有人认为本菌系条件致病菌，大多数患者存在基础疾病，尤其多见于肝硬化、血色病、慢性肾衰竭和免疫抑制的患者。可以产生不同的毒素，致病与脂多糖、荚膜多糖、铁、金属蛋白酶、溶细胞素和其他毒素有关。

因感染途径不同，人类创伤弧菌感染可呈三种临床类型：①原发性败血症：通常经胃肠道途径获得感染，与生食牡蛎等相关。常在进食后24小时发病。高热，寒战，无明显局部感染灶，脓毒血症的死亡率高达50%，大多数于48小时内死亡密切。②伤口感染：蜂窝织炎，为直接接触细菌所致，发生组织坏死和继发菌血症，伤口感染的病死率为25%。③胃肠炎：呕吐、腹泻或腹痛，粪便可培养出细菌，血培养阴性。免疫功能正常者的胃肠炎常呈急性起病，可自限，病死率约1%。

除病情重且有全身感染，或为免疫抑制患者外，胃肠炎患者一般不常规使用抗生素治疗。具有潜在性肝病患者感染后死亡率高，因此该类人群应告知避免进食生海鲜食品，尤其是牡蛎。

6. 弗尼斯弧菌感染　弗尼斯弧菌(*V. furnissi*)可引起急性胃肠炎。此病首先发现于亚洲一些国家，其后扩散至西方国家，可呈暴发或散发流行。为旅游者腹泻的病原之一。此菌生化特性除可分解葡萄糖产气外其余与河弧菌相似，可产生肠毒素。临床上以腹泻及腹痛为主，伴恶心及呕吐，一般不发热。有严重致死病例报道。

二、耶氏菌肠炎

致人类肠病的耶氏菌(*Yersinia*)包括小肠结肠炎耶氏菌(*Yersinia enterocolitica*)和假结核耶氏菌(*Yersinia pseudotuberculosis*)，引起的主要临床疾病包括小肠结肠炎、肠系膜淋巴结炎、末端回肠炎、败血症及反应性关节炎等一些免疫反应性疾病。不同于鼠疫耶氏菌，很少引起死亡。

耶氏菌属革兰阴性肠杆菌属。与鼠疫耶氏菌不同，致肠病耶氏菌尿素试验阳性，25℃时有动力，37℃时无动力。小肠结肠炎耶氏菌有50种以上血清型和6种生物型，患者中分离的菌株多数为血清型O:3、O:8、O:9、O:5,27和生物型2,3和4。假结核耶氏菌有6个血清型(O群Ⅰ～Ⅵ)，O群1,2,3菌株与人类疾病相关。致肠病耶氏菌在世界范围内广泛分布，动物宿主包括猪、啮齿动物、兔、羊、牛、马、狗和猫，大多数呈无症状携带。

儿童和成人均为易感人群，儿童更为常见。大多数小肠结肠炎发生于1～4岁组，而肠系膜淋巴结炎和末端回肠炎多见于大龄儿童和年轻人。经粪-口途径传播，因摄入污染食物如奶制品，未充分煮熟的猪肉或被猪污染的食物可导致感染。由于细菌能在4℃温度下生存和缓慢繁殖，因此冷藏肉可以是感染源。与感染动物或患者直接接触感染少见。症状性感染者可大量排菌长达2～3周。未治疗者可携带和排菌2～3个月。小肠结肠炎耶氏菌感染占多数，假结核耶氏菌感染较少见。

致肠病耶氏菌感染菌量一般需要10^8～10^9细菌。细菌经口摄入后到达回肠，与肠黏膜黏附，侵犯肠黏膜和集合淋巴结。当局部防御机制被破坏后，可导致细菌播散并引起脓毒血症。致肠病耶氏菌的组织侵袭和对宿主防御机制的抵抗作用，依赖于70kb质粒，编码至少6种蛋白(Yops)和V抗原，是关键的致病因子。可以抵抗多形核粒细胞的吞噬作用，具有细胞毒性，能启动单核细胞凋亡，抑制TNF-α，可干扰血小板凝聚及补体活性。质粒编码的一种

分泌型蛋白酶和外膜蛋白与细胞侵袭相关。小肠结肠耶氏菌的许多菌株可产生类似于大肠埃希菌的耐热肠毒素，但尚未证实其在致腹泻机制中的重要性。内毒素的生化特性同其他革兰阴性菌。

感染可导致回肠末端黏膜溃疡、集合淋巴结坏死和肠系膜淋巴结肿大。严重病例可发生肠系膜血管栓塞、小肠坏死和出血。阑尾组织大多正常或有轻度炎症。败血症可导致不同器官脓肿形成（如肺、肝、脑膜炎）。

潜伏期3～7天，胃肠炎临床表现与其他细菌性胃肠炎难以鉴别。约2/3症状性感染为小肠结肠炎耶氏菌感染导致的小肠结肠炎。临床特征为发热、腹泻和腹痛，1/4患者有血便。15%～40%病例有恶心和呕吐。病程一般持续1～3周。粪便中可见白细胞、红细胞和黏液。严重病例可发生肠穿孔和出血。肠系膜淋巴结或末端回肠炎主要见于大儿童和青少年，可表现为发热和右下腹痛与压痛及白细胞升高，临床表现与急性阑尾炎难以鉴别。败血症少见但易发生于免疫力低下、老年人和血色病患者。脓毒血症患者可并发肝或脾脏脓肿、脑膜炎或心内膜炎等，病死率可达50%。

假结核耶氏菌最常见临床表现是肠系膜淋巴结炎，类似阑尾炎，感染通常自限，CT有助于诊断。败血症少见，50%有慢性基础疾病。

发热、腹泻或腹痛起病后数天至1个月内，部分患者可发生反应性多关节炎和结节性红斑。

诊断依赖粪便、血或其他临床标本的细菌培养。粪便培养应采用选择性琼脂培养基CIN琼脂。培养温度25～30℃，生长优于35℃。一旦分离到菌株，通过生化试验鉴定致肠病耶氏菌。血清凝集抗体起病后即可出现，第二周达高峰，可持续2～6个月消失。由于早期采集的血标本中抗体已升高，所以双份血清检测通常不可能出现4倍或以上升高。

11

小肠结肠炎和肠系膜淋巴结炎病程多自限，抗生素并不能有效缩短病程，因此不建议常规使用。免疫抑制患者、败血症或肠外局灶感染者建议使用抗生素。一些菌株可产生β-内酰胺酶。重症感染可选择广谱头孢菌素、氨基糖苷类、喹诺酮类或碳青霉烯类抗生素等。有脱水及电解质紊乱宜及时纠正。

三、气单胞菌肠炎

气单胞菌（*Aeromonas*）为革兰阴性杆菌，环境中普遍存在，广泛分布于淡水和海水中，水生动物如贝壳类海产品中的检出率很高。与人类感染关系密切的主要有亲水气单胞菌、豚鼠气单胞菌和温和气单胞菌，表型均为嗜温菌，除肠道感染外，还可导致伤口和软组织感染及免疫抑制人群深部器官感染和脓毒血症等。其他气单胞菌一般仅为无症状携带。气单胞菌的致病毒力因子主要有外毒素（肠毒素、溶血毒素和细胞毒素）、胞外酶（金属蛋白酶和丝氨酸蛋白酶）和膜表面黏附因子（菌毛）等。

气单胞菌于20世纪80年代被确认与胃肠道疾病相关，一些地区发现气单胞菌肠道感染与志贺菌或空肠弯曲菌感染同样常见，国内各地腹泻粪便检出率为6.5%～18%。分离菌多数为亲水气单胞菌、豚鼠气单胞菌和温和气单胞菌。气单胞菌肠炎全年发病，以夏季为高峰，其时气单胞菌在水中的浓度最高。各年龄组易患，以儿童多见。多为散发病例，餐饮食物和饮用水污染可导致暴发流行。近年来被认为是亚洲、非洲及拉丁美洲旅游者腹泻的病因之一。健康人群中气单胞菌携带率为0.7%～3.2%。

胃肠道感染临床表现轻重不一，均有腹泻，多为水样便；部分患者可表现为痢疾样腹泻，出现血便或黏液便，伴里急后重；大多伴有腹痛和发热，半数患者有呕吐。粪便检查可发现白细胞。少数病例可发生严重腹泻需要住院。病程大多自限，一般为1周，但是1/3儿童腹泻可持续2周以上。慢性腹泻在成人多见，病程可持续42天，并有急性腹泻后转为慢性结肠炎的报道。

以支持及对症治疗为主。气单胞菌可产生多种β-内酰胺酶，对β-内酰胺类抗生素如青霉素、氨苄西林和一代头孢或二代头孢耐药，对复方磺胺甲噁唑和四环素的耐药性增加，对三代头孢、氟喹诺酮类、氨曲南、氨基糖苷类、替加环素和碳青霉烯类大多敏感。

参考文献

1. 陈杰，孙新婷，曾争等. 急性空肠弯曲菌肠炎的临床特征及耐药性分析. 传染病信息，2011，24(1)：21-25.

2. 陈素明，鲍春梅，崔恩博等. 北京地区气单胞菌的流行状况及耐药性分析. 中国抗生素杂志，2011，36(5)：374-376.

3. Frank C, Werber D, Cramer JP, et al. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing Escherichia coli O104：H4 outbreak in Germany. N Engl J Med, 2011, 365(19)：1771-1780.

4. Lee Goldman, Andrew I. Schafer. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia：W. B. Saunders CO. 2011.

5. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia：Churchill Livingstone, 2010.

6. Beth DK, David RT. Update on human Campylobacter jejuni infections. Gastroenterology, 2011, 27：1-7.

第七节　旅行者腹泻

潘孝彰

旅行者腹泻（diarrhea in traveler，DT）是感染性腹泻的一特别类型，是指在旅行期间或结束后，每日有三次

以上排便不成形者。

绝大多数DT由细菌、病毒、真菌引起，少数病原为原虫或蠕虫。细菌包括肠杆菌科中的大肠埃希菌属如致病性、产毒性、侵袭性和出血性大肠杆菌，志贺菌属中各种痢疾杆菌，沙门菌属的鼠伤寒沙门菌，还有耶尔森菌属以及爱德华菌属等；弧菌科包括弧菌属，含各种霍乱弧菌、非霍乱弧菌、河弧菌、拟态弧菌等，类弧菌属中的亲水气单胞菌、类志贺毗邻单胞菌；螺菌科中的空肠弯曲菌等；其他细菌还有奈瑟菌科的香港海鸥型菌；厌氧菌中的艰难梭菌、产气荚膜梭状芽胞杆菌、蜡样梭状芽胞杆菌等。常见病毒有轮状病毒、诺如病毒、肠道病毒等。真菌则以念珠菌、曲霉为多见。原虫中的兰氏贾第鞭毛虫、溶组织内阿米巴、隐孢子虫等孢子虫及环孢子虫可引起DT。

DT发生率最高的是发展中国家，分布在亚非拉，发生率可高达20%～60%，而欧、美、加拿大、澳大利亚等地的发生率在8%以下。地中海沿岸及加勒比地区的发生率介于上述两者之间。

DT的发生与否取决于多种因素，以宿主而言，免疫抑制宿主、炎症性肠病患者、糖尿病患者，应用各种药物而导致胃酸减少者均较易发生，环境因素乃与水质、污水处理水平等有关。

DT乃经口感染后发生，与其他腹泻相似，旅行者腹泻也区分为肠毒素性腹泻和侵袭性腹泻。

引起肠毒素性腹泻者多以非侵袭性病原，如产毒素性大肠杆菌（ETEC，以非洲、中美洲多见）是DT的最主要病原，弧菌中的副溶血弧菌（东南亚沿海多见），类弧菌中的气单胞属（泰国多见）以及厌氧菌等，这些病原多黏附于小肠，不侵入肠道细胞，但可产生肠毒素，引起霍乱样腹泻，以水样泻为主，量多，腹痛不明显，也无里急后重，全身中毒症状不明显，粪便中无（或少量）炎症细胞。

而侵袭性腹泻则是由志贺菌、侵袭性大肠杆菌（EIEC）、耶尔森菌、沙门菌等引起，这些菌均可侵入大肠，导致黏膜炎症破坏，粪便中炎症细胞多，呈黏液血便，有毒血症症状，腹痛明显且有里急后重，便次多而量少（其中，耶尔森菌同时可侵犯小肠）。

引起侵袭性腹泻者还有弯曲菌，该菌可引起黏膜炎症与破坏，与上述不同之处在于该菌只侵犯小肠，而各种病毒则破坏小肠绒毛，时可侵犯细胞，前者可导致血便，后者则偶发血便。

沙门菌则可同时侵袭小肠和大肠，能透过细胞进入全身，粪便以黏液稀便为主。

介于上述两种类型之间者有肠聚集性大肠杆菌（EAEC）所致腹泻，该菌可黏附在小肠和大肠表面，不产生肠毒素，但也可引起大量水泻，无黏血便。

旅行者腹泻的病原繁多，诊断方法参见相关章节。

和其他腹泻的治疗相同，首先应注意水与电解质平衡，可采用口服或静脉补液。应进食清淡食品，勿喝牛奶或食用油腻食物。

原虫所致腹泻可以自限，病毒性者也可自愈，细菌性腹泻可参照相关章节选药。

预防的要点在于旅行期间应进食熟食品，避免饮用冰块或自来水，海水及游泳池中游泳应谨慎。药物预防有一定效果，如环丙沙星、氧氟沙星及诺氟沙星的预防效果可达80%左右。而多西环素及复方磺胺甲噁唑的效果均在60%以上。

参考文献

1. 聂青和. 感染性腹泻病. 第2版. 北京：人民卫生出版社，2011.

2. Kollaritsch H，Paulke-Korinek M，Wiedermann U. Traveler’s Diarrhea. Infect Dis Clin North Am，2012，26（3）：691-706.

第十二篇　化学、物理因素所致疾病

第一章　急性中毒的处理

徐麦玲

急性中毒(acute poisoning)是指短时间内或一次超量暴露于某种化学物而造成人体器官器质性的损害，起病急骤，病情凶险，系内科急症。一般来说具有明确的剂量-效应关系，抢救不及时会导致很快死亡。抢救步骤为：①迅速确定诊断，立即终止毒物接触，估计中毒程度；②尽快排除尚未吸收的毒物；③对已被吸收的毒物，迅速采取排毒和解毒措施；④积极对症支持治疗。

【确立诊断】

有的急性中毒，通过陪伴人叙述病史，诊断已能确立；但有的则必须进一步探索，以取得确切证据。病史询问应包括起病经过、健康状况、工种以及饮食、服药史等。必要时调查中毒现场，寻找毒源与疾病因果关系的证据；疾病发生过程中急性中毒的规律；临床表现与毒物的靶器官毒作用相符合；病情严重度与估计吸收毒物的剂量一致。再根据患者面容、呼出气味、特殊体征及排泄物性状等，结合病史综合分析，作出诊断。反复呕吐者应思及金属、强酸、强碱或药物过量(如阿司匹林)等中毒；惊厥者需除外中枢兴奋剂如士的宁或樟脑等中毒；昏迷或思睡者要警惕镇静药物过量；瞳孔放大者应疑及阿托品、可卡因或麻黄碱中毒；瞳孔缩小者高度怀疑吗啡、有机磷农药中毒；皮肤黏膜发绀伴呼吸困难，可能为亚硝酸盐或苯胺等苯的氨基-硝基化合物中毒所致的高铁血红蛋白血症；皮肤黏膜樱桃红色常为急性一氧化碳中毒；颜面潮红常见于阿托品、河豚毒中毒。在诊察时，应尽早选择性采集标本，例如呕吐物或腹泻物、血、尿、唾液及剩余毒物，并送鉴定。下列疾病引起的昏迷，如：低血糖昏迷、糖尿病酮症酸中毒、脑血管意外、脑外伤、癫痫发作后、肝性脑病或尿毒症性昏迷、脑膜炎、电解质紊乱等，与急性中毒昏迷容易混淆，应做好鉴别诊断。急性中毒伴有下列任何一种临床表现时，均应视为危重的病例：深度昏迷、高血压或血压偏低、高热或体温过低、呼吸功能衰竭、肺水肿、吸入性肺炎、心律失常、精神激动、癫痫发作、抗胆碱能综合征、少尿或肾功能衰竭。

【排毒方法】

根据进入途径不同，采取相应排毒措施。如呼吸道吸入有毒气体(氯气、一氧化碳等)，应立即撤离中毒现场，加强通风，积极吸氧，以排除呼吸道内残留毒气。如毒物系由皮肤吸收(如有机磷农药中毒等)，应立即脱去污染衣服，用大量微温水冲洗皮肤，特别注意毛发、指甲等部位。对不溶于水的毒物，可用适当溶剂，例如用聚乙烯乙二醇(PEG400或PEG300)冲洗酚类毒物，也可用适当的解毒剂加入水中冲洗。毒物污染眼内，必须立即用清水或生理盐水冲洗，至少10分钟。大多数中毒患者为口服摄入，排毒最直接方法是催吐、洗胃，具体如下：

(一)催吐　对神志清醒的患者，最简单的方法是用压舌板等刺激咽后壁以催吐。如因食物过稠，不易吐出时，嘱患者先喝适量微温清水或盐水，再促使呕吐。如此反复，直至吐出液体变清为止。

药物催吐：吐根糖浆作为催吐剂，现已少用。阿扑吗啡为另一种有效的催吐剂，皮下注射，成人剂量为0.1mg/kg，约3～5分钟后即呕吐。阿扑吗啡副作用多，注射后要观察血压、呼吸等。中枢神经抑制药中毒以及处于休克和昏迷的患者禁用。服用腐蚀性毒物及惊厥未控制者，也不宜催吐。

(二)洗胃　如催吐无效，患者神志清醒，毒物系水溶性，洗胃最为适宜。患者取坐位，危重患者取平卧位，头偏向一侧。正确掌握洗胃技术。密切观察患者反应，防止窒息或胃内容物反流入肺。操作要轻巧迅速，不得过分用力，以免部分胃内容物进入小肠，影响洗胃效果。每次灌洗液

量为300～400ml(神志不清者可减为100～300ml)。胃内容物要尽量抽净,反复灌洗,直至洗出胃液清晰为止。一般成人共需洗胃液5～10L。灌洗液要稍加温,近37℃,防止洗胃后体温过低和水中毒,否则患者可突然发生阵挛性抽搐。洗胃过程中,万一患者发生惊厥或窒息,应立即停止洗胃,并予以相应治疗。

常用洗胃液有以下几种:

1. 鞣酸　有效浓度为30～50g鞣酸溶解在100ml水中,以沉淀阿扑吗啡、藜芦碱、士的宁、辛可芬生物碱、铝、铅及银盐等。

2. 高锰酸钾　系氧化剂,可与各种有机物相作用,能较好中和士的宁、毒扁豆碱、奎宁及烟碱等化学物。由于高锰酸钾本身有刺激作用,其浓度以1:5000～1:10 000为好。切勿使高锰酸钾直接接触口腔以免发生糜烂。

3. 牛奶与水　等量混合可缓和硫酸铜、氯酸盐等化学物的刺激作用。鸡蛋白可吸附砷,并沉淀汞。

4. 2%～5%碳酸氢钠溶液　可沉淀生物碱,也可结合某些重金属及降低有机磷农药杀虫剂毒性。

5. 钙盐(10%葡萄糖酸钙或5%氯化钙)　稀释5～10倍,用于氟化物或草酸盐中毒,使沉淀为氟化钙或草酸钙。

6. 氧化镁(氢氧化镁)　可中和酸性物质如阿司匹林、硫酸、草酸及其他矿物质等。

7. 淀粉溶液(米汤、面糊、1%～10%淀粉)　对中和碘有效,用其彻底洗胃,直至洗出液清晰,不显现蓝色为止。

8. 氯化钠　1%～2%溶液常用于毒物不明的急性中毒。生理盐水可用于砷化物及硝酸银中毒,与后者可形成腐蚀性较小的氯化银。

9. 活性炭混悬液(0.2%～0.5%)　为强力吸附剂,可阻滞毒物吸收,适用于有机及无机毒物。在洗胃结束后,即将活性炭稀释搅拌后由胃管内灌入(1～2g/kg)。对氰化物无效。

应在催吐、洗胃后尽快给患者硫酸钠15g,以加速毒物从肠道排出。

洗胃禁忌证:①深度昏迷,洗胃时可引起吸入性肺炎。②估计服毒时间已超过4小时以上,此时胃内容物极少,洗胃意义不大。除非为抗胆碱能药物中毒,因此类毒物可延迟胃内容物进入小肠。③强腐蚀剂中毒,有可能引起食管及胃穿孔。④挥发性烃类化学物(例如汽油)口服中毒,如果反流吸入,可引起类脂质性肺炎。⑤休克患者血压尚未纠正者。上述禁忌证都不是绝对的,应针对个别情况,酌情处理。例如三氧化二砷呈粒状,易进入胃肠皱襞,4小时后可能还有残留在胃内;镇静和麻醉药物均可减少胃肠蠕动,使毒物在胃肠保留时间较长。昏迷患者如必须洗胃,取头低位,左侧卧位,用细的胃管自鼻孔插入,用注射器抽吸胃内容物,再注入少量液体(100～300ml),反复灌洗。

(三) 导泻及灌肠　多数毒物可经小肠及大肠吸收,或引起肠道刺激症状。故除了催吐及洗胃外,尚需要导泻和灌肠,使已进入肠道毒物尽快排出。对腐蚀性毒物中毒或患者极度虚弱时,导泻和灌肠是禁忌的。导泻药物以硫酸钠为佳,每次剂量为15～30mg,加水200ml口服;尚可用甘露醇或山梨醇口服导泻。油剂泻药能溶解某些毒物(如酚类),不宜应用。当毒物已引起严重腹泻时,也不必再予以导泻。

灌肠适用于毒物已服用数小时,而导泻尚未发生作用时。对抑制肠蠕动的毒物(如巴比妥类和吗啡类)摄入或重金属所致的中毒,灌肠尤为必要。灌肠用1%微温皂水,约5000ml,作高位连续清洗。活性炭加入灌肠液中,可促使毒物吸附后排出。

(四) 利尿排毒　大多数毒物吸收后由肾脏排泄,因此积极利尿是加速毒物排泄的重要措施。常用有以下几种方法:①积极补液是促使毒物随尿排出的最简单措施。补液速度可每小时200～400ml。先以5%葡萄糖水500ml静滴,继以5%葡萄糖生理盐水及5%葡萄糖水500 ml交替滴注。补液内加适量氯化钾。同时静脉注射呋塞米(速尿)20～40mg。经补液和利尿后,水溶性的、与蛋白结合很弱的化合物[如苯巴比妥、甲丙氨酯(眠尔通)、苯丙胺及锂盐]很容易从体内排出。②碳酸氢钠与利尿药合用,可碱化尿液(pH 8),使有些化合物(如巴比妥酸盐、水杨酸盐及异烟肼等)离子化而不易在肾小管内重吸收。③应用维生素C 8g/d,使尿液pH<5,或氯化铵1.0～2.0g,每6小时口服或静脉滴注,使体液酸化,促使有些毒物(如苯丙胺等)加速排出。

(五) 血液净化疗法　为中毒的重要治疗措施之一。适应证有:①该毒物或其代谢产物能被透析清除出体外者;②估计中毒剂量大,预后严重者;③发生急性肾功能衰竭者。应争取在中毒后8～16小时内采用,疗效较佳。相对禁忌证有:①严重心功能不全;②有严重贫血或出血;③高血压患者收缩压超过220mmHg(29.3kPa)。目前常用血液净化方法有以下几种:

1. 血液透析　用透析器进行透析或超滤,适用于水溶性、不与蛋白或其他成分结合的分子量<500的小分子和部分中分子毒物,如对乙酰氨基酚(扑热息痛)、水杨酸盐、非那西汀、苯巴比妥、甲丙氨酯(眠尔通)、水合氯醛、海洛因、甲醛、乙醇、乙二醇、溴剂、异丙醇、苯丙胺、锂盐、异烟肼、苯妥英钠、砷、铁、钾、钡、四氯化碳、硼酸盐等。脂溶性毒物的透析效果差,如格鲁米特(导眠能)等。与蛋白紧密结合的毒物,如短效作用的巴比妥盐类、吩噻嗪类药物、阿米替林等抗忧郁药及地西泮(安定)类药物等疗效也不佳。

2. 血液灌流　是将血液在体外直接流经活性炭、树脂、氧化淀粉等吸附剂,将血液中的毒物吸附,以达到净化血液的目的。本法对去除脂溶性或与蛋白结合率高的毒物,效果较好。活性炭和中性树脂对有机磷和有机氯农药、苯酚、甲醇、乙醇、巴比妥类、西泮类、格鲁米特(导眠能)等都有很好的亲和力,可达到较好的清除作用。血液灌流时,

血液中的血小板、葡萄糖、二价阳离子也可被吸附破坏，故在操作过程中应严密检测，并给予补充。

3. 血浆置换　将血液引入血浆交换装置，在废弃大量血浆的同时，回输大量新鲜血浆或血浆制品，以达到净化的目的。本法可用于血浆蛋白结合率>60%的毒物中毒。此法较安全，但需要消耗大量血浆和血制品，并有传播病毒性疾病（肝炎病毒、艾滋病等）的危险，限制了它在中毒临床的应用。

【拮抗解毒】

在进行排毒的同时，应设法尽快采用有效的拮抗剂和特效解毒剂。指征、剂量、用法和作用机制参阅表12-1-1。

表12-1-1　常用解毒药物作用、剂量一览表

药名	作用机制	用途	用法	备注
二巯丙醇（BAL）	含活性巯基，夺取已与酶系统结合的金属，形成无毒络合物，由尿排出	对急性砷、汞中毒有显效。对锑、金、铋、铬、镍、镉、铜、铀中毒也有效。慢性中毒的疗效不佳	第1天：2.5～3mg/kg肌注，每4～6小时一次；第2～3天，每6～12小时一次，以后每12小时一次，共10～14天	有血压升高、心悸、恶心、呕吐、流涎、腹痛、视力模糊、手麻等副反应，对肝、肾功能有害
二巯丁二钠（Na_2DMS）	同上	对锑的解毒作用较BAL大10倍；铅中毒疗效与$CaNa_2EDTA$相似；汞中毒疗效与二巯丙磺钠相似；对砷、锢、镉、铜、镍也有作用	每日1～2g，静注或肌注，3～5天为一疗程，间隔3～4天，可重复使用	可有口臭、头痛、恶心、乏力、四肢酸痛、与注射过速有关
二巯丁二酸（DMSA）	同上	对多种金属有促排作用，主要用于铅、汞、砷中毒	1～2g口服，每日3次，3天为一疗程	同上，但轻微
二巯丙磺钠（Na-DMPS）	同上	对砷、汞中毒效果好，对铜、铬、铋、锑及^{210}钋中毒也有效，疗效较BAL好	5%溶液2～3ml肌注，以后每次1～2.5ml，每日4～6小时一次，1～2天后，每次2.5ml，一日1～2次，共1周	可有恶心、心动过速、头晕等，但很快消失；个别有过敏反应
青霉胺（二甲基半胱胺酸）	对某些金属有较强的络合作用	对铜、汞、铅等重金属有较强的络合作用，但不及$CaNa_2EDTA$和二巯丙磺钠	每次0.2～0.3g口服，每日3次，3天为一疗程。间歇3～4天后重复治疗，共1～3个疗程	发热、皮疹、白细胞减少等副作用；长期服用有视神经炎及肾病综合征；口服前做青霉素过敏试验
间-二巯基琥珀酸	络合作用	驱汞	每次0.5g，口服；每日3次，疗程5天	
对氨基水杨酸钠（PASNa）	同上	驱锰	2～3g，每日3～4次，口服，疗程3～4周；或6g加入5%葡萄糖液500ml，静滴，疗程3天	
依地酸钙钠（乙二胺四乙酸钙二钠，$CaNa_2EDTA$）	与多种重金属结合成稳定的络合物，随尿排出	对铅中毒有特效；对钴、铜、铬、镉、锰、镍也有效；用于放射线核素（如镭、钚、铀、钍等）反应也有效	每日1g静滴，或0.25～0.5g肌注，每日2次，3～4天为一疗程，间隔3～4天可重复应用	短暂头晕、恶心、关节酸痛及乏力等副作用；大剂量可损害肾小管；个别有过敏反应

续表

药名	作用机制	用途	用法	备注
二乙烯三胺五乙酸三钠钙(喷替酸钙钠,促排灵,DTPA-Ca Na_3)	同上,与重金属络合后,较 EDTA-$CaNa_2$稳定	对铅、铁、锌、钴、铬等有效,对钇、铈、钚、釉、锶、钍、钪、镅等放射核素也有效	每次0.25～0.5g 肌注,一日2次,3天为一疗程;每日0.5～1.0g 静滴,剂量可逐渐增大,3天为一疗程	副作用同 EDTA-$CaNa_2$,但较重;剂量过大,可引起腹泻
喷替酸锌钠(新促排灵,DTPA-$ZnNa_3$)	同上,毒性为 DT-PA-$CaNa_3$的1/10	促进放射性核素内污染钚、镅排出,效果良好	0.5～1.0g,肌注,每日1次,3～5天为一疗程	
巯乙胺(盐酸半胱胺,β-巯基乙胺)	解除某些金属对细胞内酶的活力的抑制;应用本药后,接受放射剂量可产生游离羟基(—OH),有抗氧化作用	用于急性四乙铅中毒,解除症状效果好;也用于放射性核素、氟乙酰胺、溴甲烷、对乙酰氨基酚(扑热息痛)等中毒	静脉注射盐酸盐0.1～0.2g 每日1～2次,症状改善后减量;也可加入5%～10%葡萄糖液中静滴;治疗慢性中毒,每次肌注0.2g,每日1次,共10～20天为一疗程	注射过快,可出现呼吸抑制;注射时宜平卧;肝肾功能不良者忌用
盐酸 L-半胱氨酸	参与细胞的还原过程和肝内的磷脂代谢	放射性核素反应;锑中毒	每次肌注0.1～0.2g,1～2次/天	
硫酸钠	与钡作用后,产生不溶解的硫酸钡	急性可溶性钡盐中毒	洗胃后将10%硫酸钠150～300ml 内服或灌入胃内,1小时后可重复1次;中毒严重者可用10%硫酸钠10ml 缓慢静脉推注或1%～2%硫酸钠500～1000ml 缓慢静滴,连续2～3天	同时纠正低血钾,并补液、利尿,保护肾脏,防止肾小管阻塞
喹胺酸(螯合羧酚)	促排谱较广的螯合剂	对钚、钍、钷、铀有显著促排作用,对铍也有促排作用	0.5g 肌注,每日2次,连用3天,停4天为一疗程	不良反应少
去铁胺(去铁敏)	与铁有络合作用	铁中毒的有效解毒剂,慢性铁蓄积性疾病	肌注:开始1.0g,以后每4小时一次,每次0.5g,2次注射后,每4～12小时一次,1日总量不超过6.0g;静注剂量同上,速度保持在每小时15mg/kg	视力模糊、腹泻、腹部不适、腿肌震颤等,静脉给药偶见低血压、心悸、休克
羟乙基乙二胺三乙酸(HEDTA)	络合剂	促进体内铜铁排出	1.0g 口服,每日3次	不良反应同依地酸二钠钙
二乙基二硫代氨基甲酸钠	是与镉、镍结合的络合剂	治疗急性羰基镍中毒和慢性镉中毒有显著效果	每次0.5g,每日3～4次,口服	与等量碳酸氢钠同服,可减轻胃肠反应

续表

药名	作用机制	用途	用法	备注
氯化钾	纠正可溶性钡盐引起的低血钾	急性可溶性钡盐中毒	每日静脉补钾量可达6～10g，危重者可超常规剂量使用	使用时严密监测心电图和血钾
碘解磷定（吡啶-2-甲醛肟碘甲烷，2-PAM-I）	在体内与磷酰化胆碱酯酶中的磷酰基结合，而将胆碱酯酶游离，恢复其水解乙酰胆碱的活性	对内吸磷、对硫磷、三硫磷、特普的解毒效果好。对美曲膦酯、敌敌畏酶恢复效果较差；对乐果、马拉硫磷酶恢复无效。对慢性中毒无效	根据中毒程度，予以0.4～1.6g静注，必要时2～6小时重复或静滴给药维持，每小时0.4g，共4～6次	注射过速有眩晕、视力模糊、恶心、呕吐、心动过缓。严重者有阵挛性抽搐及呼吸抑制
氯磷定（吡啶-2-甲醛肟氯甲烷，2-PAM-Cl）	同上	同上	肌注0.25～0.75g，必要时2小时后重复一次；重度中毒，静注0.75～1.0g，半小时后可重复	毒性较2-PMA-I低，针剂溶液较稳定
阿托品	为抗胆碱药，能解除平滑肌痉挛，抑制腺体分泌，兴奋呼吸中枢	治疗有机磷农药杀虫药中毒，以对抗乙酰胆碱的毒蕈碱样作用	1～2mg，皮下注射，每1～2小时1次；重度中毒2～10mg，立即静注，以后1～5mg静注，每10～30分钟一次，直至阿托品化	与胆碱酯酶复能剂合用，有协同作用
长托宁（盐酸戊乙奎醚）	新型抗胆碱药拮抗M_1、M_3受体，N受体和中枢症状，对M_2受体拮抗作用弱	治疗有机磷农药中毒	轻度中毒2mg；中度中毒4mg；重度中毒6mg肌注。1小时后可重复1/2量	与胆碱酯酶复剂合用，有协同作用，不增加心率、不扩大瞳孔
亚甲蓝（美蓝）	可作为电子传递者，在辅酶Ⅱ-高铁血红蛋白还原酶作用配合下，使高铁血红蛋白复原为正常血红蛋白	用于治疗苯胺、硝基苯、三硝基甲苯、亚硝酸钠、硝酸甘油、硝酸银、苯醌、间苯二酚等中毒引起的高铁血红蛋白血症	60～100mg缓慢静注，如果效果不显，可在30～60分钟后重复1次	过量可引起恶心、腹痛、眩晕、头痛及神志不清等反应
甲苯胺蓝	还原高铁血红蛋白	同上	4%本品10～20ml缓慢静注，必要时30～60分钟重复一次	偶见恶心、排尿痛，尿呈蓝绿色
硫堇	同上	同上	0.2%本品10～20ml缓慢静注，必要时30～60分钟重复一次	尿呈黑色
亚硝酸钠	本品可使血红蛋白氧化为高铁血红蛋白，与氰离子形成氰化高铁血红蛋白，使细胞色素氧化酶活性暂时不受影响	氰氢酸及氰化物中毒	3%溶液10～20ml（6～12mg/kg）缓慢静注（按2ml/min的速度推入）	静脉注射过快，可引起血压骤降。本品仅用于现场紧急抢救

续表

药名	作用机制	用途	用法	备注
4-二甲氨基苯酚(4-DMAP)	高铁血红蛋白形成剂	氰化物中毒	10%本品 2ml 肌注，紧接着 50%硫代硫酸钠 20ml 静注	严禁同时应用亚硝酸盐类药物
硫代硫酸钠(大苏打)	在酶的参与下，本药能与体内游离的氰离子相结合，变为无毒的硫氰酸盐，排出体外而解毒	同上	12.5～25g(25%～50%溶液 50ml)缓慢静注，一般紧接着亚硝酸钠注射后应用	静注过快可有血压下降
解氟灵(乙酰胺)	本品化学结构和氟乙酰胺相似，能竞夺酰胺酶，使氟乙酰胺中毒时不产生氟乙酸，从而消除氟乙酸对三羧酸循环的毒性作用	氟乙酰胺中毒	2.5～5.0g 肌注，每日 2～4 次，或每日 0.1～0.3g/kg，分 2～4 次注射，一般连续注射 5～7 天	本品与解痉药及半胱氨酸合用，疗效更好
N-乙酰半胱氨酸(痰易净)		对乙酰氨基酚中毒(扑热息痛)	首次 140mg/kg 口服，继之 70mg/kg，q4h	16 小时内最有效
硫酸鱼精蛋白		肝素过量所致出血	首剂 20mg/min，iv，2 小时内不宜超过 100mg	注射速度不宜过快，<50mg/10min 与青霉素类与头孢菌素类存在配伍禁忌
氨基己酸		链激酶致出血	5g+5%GS 500ml，静滴(1mg 约对抗 100 单位肝素)，继之 1.25mg/h 维持	总量<30g
葡萄糖酸钙		维拉帕米(异搏定)中毒	10% 10～20ml，iv	5min 以上
盐酸烯丙吗啡(纳络芬)	有对抗吗啡作用	急性吗啡中毒	静注或肌注 5～10mg，必要时隔 10～15 分钟重复应用，总量不超过 40 mg	有眩晕、嗜睡、乏、出汗、感觉异常、幻视等副作用
纳洛酮	化学结构与吗啡相似，对阿片受体亲和力比吗啡大	阿片碱类解毒剂，急性酒精中毒	肌注或静注，每次0.4～0.8mg，必要时每 15～30 分钟重复一次	具有促醒、抗休克保护脑细胞等作用也用于脑外伤、脑梗死休克、呼衰等病症中
维生素 K_1	促使凝血时间和凝血酶原时间正常化	抗凝血杀鼠剂中毒	10～20mg 肌注，每天1～3次，严重者可 120mg 加入补液中静滴，日总量可达 300mg	监测凝血时间和凝血酶原时间
氟马西尼(flumazenil)	是特异性苯二氮䓬类受体拮抗剂，能快速逆转昏迷	苯二氮䓬类中毒	首剂 0.2mg，以后每隔 1 分钟可追加 0.1mg，总量不超过 1mg	同时有三环类抗抑郁剂过量患者，可能引起癫痫发作

【支持疗法】

很多毒物迄今尚无有效拮抗剂和特异性解毒剂，抢救措施主要依靠及早排毒及积极支持疗法。维持患者的生命仍是急性中毒的救治基础。患者一旦出现呼吸、心跳停止，必须立即进行复苏处理。否则，再有效的解毒药亦无济于事。急性中毒常用的支持疗法及其处理原则有以下几点：

（一）高压氧治疗　在超过101.33kPa(1个大气压)的环境下吸入纯氧，称为高压氧治疗。一般在高压氧舱内进行。高压氧治疗的基本原理是提高血氧张力，增加血氧含量，从而提高组织内氧的弥散和有效弥散距离。当组织水肿，毛细血管与周围组织间距离增加，高压氧通过血氧张力提高，使血液中的氧从毛细血管向远处细胞弥散能力大为加强。

高压氧治疗已广泛用于急性中毒，一般用压力254kPa(2.5个大气压)面罩间歇吸氧20分钟，吸空气10分钟，交替4～6次。每日1～2次。主要适应证有：①急性一氧化碳中毒，高压氧加速碳氧血红蛋白解离和清除，具有解毒和治疗的双重作用；②急性硫化氢、氰化物中毒，纠正缺氧，改善脑水肿；③急性中毒性脑病，利用高压氧在组织中弥散，增加脑部供氧，并可使脑血管收缩，有利于脑水肿消退。

（二）肾上腺糖皮质激素　可增强机体应急能力，改善毛细血管通透性，减少液体渗出，抑制神经垂体分泌抗利尿激素，增加肾血流量和肾小球滤过率，以及稳定细胞膜和溶酶体，减少细胞损伤。用于中毒性脑病、肺水肿、急性呼吸窘迫综合征、中毒性肝病、肾功能衰竭以及化学物引起的溶血性贫血。治疗原则是早期、足量、短程。常用的有地塞米松20～60mg/d或氢化可的松琥珀酸钠200～600mg/d，加入5%葡萄糖内静滴，近来甲泼尼龙的应用日益增多，可予200～500mg/d。

（三）其他对症支持疗法　按症状分别阐述如下：

1. 低血压　常见于镇静药、催眠药、抗精神病及抗忧郁药物中毒，其作用机制是综合性的，均应予以积极调整：如中心静脉压偏低时，充分补液是最好的治疗方法；由中枢抑制药物引起的休克，血管活性药物常有效；吩噻嗪类药物可阻滞α-肾上腺素能神经，导致周围血管张力降低而引起低血压，应使用α-肾上腺素能药物(如重酒石酸去甲肾上腺素或盐酸去氧肾上腺素)，较为有效。

2. 心律失常　有些毒物影响心肌纤维的电作用，或由于心肌缺氧、或引起代谢紊乱而发生心律失常或传导阻滞，治疗方法参阅“心律失常”章。

3. 心搏骤停　除因严重缺氧外，也可能由于某些毒物的直接心脏毒作用，引起阿-斯综合征，如急性有机磷杀虫剂或有机溶剂中毒。汽油、苯等化学物刺激β-肾上腺素受体，能突然导致原发性心室纤维颤动而致死；氯仿、氟乙酸、氟乙酰胺等严重中毒时，也可因直接作用于心肌，而发生心室颤动致死亡；可溶性钡盐、氯化汞等可引起低血钾，诱发严重心律失常而猝死；高浓度氯气吸入，可因迷走神经的反射增强而导致心搏骤停。心搏骤停时应迅速施行心肺脑复苏，复苏开始迟早与复苏成功率的关系甚为密切。具体治疗方法参阅“心搏骤停和心肺复苏”章。

4. 急性呼吸衰竭　毒物抑制呼吸中枢而导致肺换气不足及二氧化碳潴留、也可因中毒后呼吸肌麻痹或肺水肿而引起急性呼吸衰竭。中毒性肺水肿多由肺毛细血管内皮细胞与肺泡上皮细胞受刺激性气体损伤引起。因麻醉剂过量而抑制呼吸中枢，可用纳洛酮0.4mg静注。抢救中毒性肺水肿，应积极氧疗，配合加压辅助呼吸及大剂量肾上腺糖皮质激素注射(见“肺水肿”章)。

5. 中毒性脑病　主要由亲神经毒物引起，如一氧化碳、二硫化碳、四乙基铅、锰、有机汞、砷、苯、麻醉剂、催眠药、镇静药以及其他中枢神经系统抑制药物。有脑水肿、昏迷时，应积极应用脱水疗法，以甘露醇快速静脉滴注及地塞米松静脉推注最快捷。尚可用强力利尿药以及降温疗法。纳洛酮在酒精中毒、脑外伤、呼吸衰竭等病症中被广泛应用，具有促醒、抗休克、保护脑细胞等作用。高压氧治疗急性一氧化碳中毒脑病，疗效显著。

惊厥为中毒性脑病的常见表现，但必须与吩噻嗪过量引起的张力障碍及锥体外系反应相鉴别。张力障碍可经肌内注射苯海拉明25mg纠正。抗抑郁药及吩噻嗪类药物均能直接引起惊厥；此外，常见的尚有一氧化碳、氰化物、士的宁、印防己毒素、樟脑、异烟肼及有机磷杀虫剂中毒。肌注苯妥英钠为药物中毒所致癫痫的最理想药物，一般情况下，安定、苯巴比妥不用于昏迷患者，因可进一步加深中枢神经系统的抑制作用。

6. 抗胆碱能综合征　阿托品、吩噻嗪类、抗忧郁药、抗组胺药、毒蕈及颠茄中毒时，患者可表现为抗胆碱能综合征：皮肤干燥、发红、轻度发热、尿潴留、神志不清、心动过速及轻度血压升高；并可有视力模糊、瞳孔散大、情绪易激动，甚至惊厥、昏迷等。这类药物尚可引起房性及室性心律失常，并有传导阻滞，故具有奎尼丁样作用。水杨酸毒扁豆碱为胆碱酯酶抑制剂，可用于暂时性逆转抗胆碱能药物所致的周围及中枢神经系统以及心脏方面的毒性作用，但水杨酸毒扁豆碱本身有一定毒性，宜谨慎使用；注射过快也可引起惊厥，有哮喘的患者禁用。

7. 高热　以高热为主要表现的化学物中毒有五氯酚钠、二硝基苯酚、水杨酸盐及三环类抗忧郁药。它们直接作用于体温调节中枢，而引起发热。这类高热必须用物理降温，如无禁忌，可同时使用氯丙嗪药物降温。

8. 急性肾功能衰竭　约20%的中毒性肾病发生急性肾功能衰竭，而氯化汞、四氯化碳、乙二醇、砷化氢、铋、铀等急性中毒引起的急性肾功能衰竭的发生率更高。主要治疗措施是血液或腹膜透析(参阅“透析疗法”章)。此外，控制水分、电解质平衡、纠正酸中毒、处理氮质血症以及防止继发感染等都极为重要。

参考文献

1. 菅向东，杨晓光，周启栋. 中毒急危重症诊断治疗学. 北京：人民卫生出版社，2009.

2. Heard KJ. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. N Engl J Med，2008，359(3)：285-292.

3. 魏方. 643例急性中毒临床分析. 世界急危重病医学杂志，2007，4(3)：1850-1851.

4. 陈汉华，苏亚玲，洪汉林，等. 超大剂量纳洛酮抢救阿片类药物过量中毒成功1例. 中国药物依赖性杂志，2006，15(2)：80.

5. 任引津，张寿林，倪为民，等. 实用急性中毒全书. 北京：人民卫生出版社，2003.

6. Kent R Olson. Poisoning and drug overdose. 6th ed. California：Simon Schuster company，2011.

第二章 药物中毒

徐麦玲

第一节 阿片类药物中毒

阿片(opium)类药物是从罂粟中提取的生物碱及体内外的衍生物。吗啡(morphine)是典型阿片类衍生物，尚有海洛因(heroin)、可待因(codeine)、罂粟碱(papaverine)、复方樟脑酊(paregoric)等，为止痛、止咳、止泻、麻醉、解痉的有效药物。阿片的主要有效成分为吗啡，约占10%，进入体内后，大部分在肝内代谢，24小时内大部分经肾脏排出，48小时时尿中仅有微量。吗啡对中枢神经系统先兴奋后抑制，以抑制为主。这类药物在中枢神经系统刺激特异性阿片受体，抑制大脑皮质高级中枢，以后涉及延脑、抑制呼吸中枢和兴奋催吐化学感受区，引起镇静及呼吸抑制。吗啡使脊髓的兴奋性增强，提高胃肠道平滑肌及其括约肌张力，减低肠道蠕动，对支气管、胆管、输尿管平滑肌也有类似作用。大剂量吗啡可抑制延髓血管运动中枢和释放组胺，使周围血管扩张，导致低血压和心动过缓。吗啡的中毒量成人为0.06g，致死量为0.25g；干阿片的致死量为吗啡的10倍。可待因中毒剂量为0.2g，致死量为0.8g。长期应用吗啡能引起欣快症状和成瘾性。原有慢性病如肝病、肺气肿、支气管哮喘、贫血、甲状腺或慢性肾上腺皮质功能减退等患者均更易发生中毒。与酒精饮料同服，即使治疗剂量吗啡，也有发生中毒可能。巴比妥类及其他催眠药物与本药均有协同作用，合用时应谨慎。

【临床表现】

轻度急性中毒患者有头痛、头晕、恶心、呕吐、兴奋或抑制。患者有幻想、失去时间和空间的感觉，并可有便秘、尿潴留及血糖增高、血压下降和脉搏减慢。重度中毒时有昏迷、瞳孔针尖样大小和高度呼吸抑制三大特征。当脊髓反射增强时，常出现惊厥、牙关紧闭和角弓反张。呼吸先变浅而慢，以后出现叹息样呼吸或潮式呼吸，常并发肺水肿。最后发生休克、瞳孔散大。急性中毒12小时内，大多死于呼吸麻痹，或并发肺部感染。超过48小时存活者，预后较好。尿及胃内容物检测毒物，有助于诊断。

慢性中毒(阿片或吗啡瘾)表现为食欲缺乏、便秘、消瘦、衰老及性功能减退。戒断药物时有精神萎靡、呵欠、流泪、冷汗、失眠，以致虚脱等表现。

【治疗】

首先确定进入途径，以便尽快排除毒物。中毒已较久的口服患者，由于幽门痉挛，可能有少量药物长时间贮留在胃内，仍应洗胃，禁用阿扑吗啡催吐。如系皮下注射过量吗啡，迅速用止血带扎紧注射部位上方，局部冷敷，以延缓吸收，结扎带应间歇放松。呼吸抑制时可用阿托品刺激呼吸中枢，并保持呼吸道通畅和积极有效吸氧。纳洛酮(naloxone)为特异性阿片受体拮抗剂，是阿片类药物中毒(opioids poisoning)的首选特效药。首选静脉滴注或注射，如不能静脉给药，可肌注，每次0.4～0.8mg；如呼吸功能未得到改善，可隔2～3分钟重复注射给药，如给药10mg后还未见反应，需考虑诊断是否有误。盐酸烯丙吗啡(纳络芬，nalorphine)也有对抗吗啡作用，肌注或静注5～10mg，必要时10～15分钟重复注射，总量不超过40mg。严重中毒时，每次剂量可酌情增加。重度中毒患者尚可同时予以血液透析和血液灌流治

疗。慢性中毒治疗，在2～3周内逐渐撤药，同时用巴比妥类和其他镇静剂对症处理。

第二节　急性巴比妥类药物中毒

本类药物系巴比妥酸(barbiturate)的衍化物，常用作催眠，也有抗癫痫及麻醉诱导作用。误用过量或自杀吞服过多，可引起急性中毒。临床表现以中枢神经系统抑制为主。

各种巴比妥类药物作用基本相同，根据它们的活性和服药后的睡眠时间长短，分为长效类(苯巴比妥、phenobarbital，鲁米那)，作用维持6～12小时；中效类(异戊巴比妥，amobarbital或amytal)，作用维持3～6小时；短效类(司可巴比妥，secobarbital或seconal)，作用维持时间2～3小时和超短效类(硫喷妥钠，thiopental)，作用维持小于半小时。口服巴比妥类，由肠道吸收快。其中脂溶性高者(如司可巴比妥)容易进入脑组织，因而作用发生快；脂溶性低者(如苯巴比妥)则发生作用慢。中效和短效巴比妥类药物主要经肝脏代谢，维持时间短。苯巴比妥主要经肾脏，在肾小管被再吸收，排泄较慢，作用时间持久。发生毒作用时的血内药物浓度：中、短效为30mg/L，长效为80～100mg/L。一次摄入本类药物的5～6倍催眠剂量，即会引起中毒；实际吸收的药量超过其本身治疗量15～20倍，即可致死。苯巴比妥的口服致死量约6～10g；司可巴比妥约为1～5g。本类药物引起脑内神经元活性普遍抑制，能抑制丙酮酸氧化酶系统，从而抑制神经细胞的兴奋性；阻断脑干网状结构上行激活系统的传导功能，使整个大脑皮质发生弥漫性抑制；与巴比妥受体相互作用，使γ-羟丁酸介导的氯电流增强，引起突触抑制，从而出现催眠和较弱的镇静作用。稍大剂量则影响条件反射、非条件反射和共济协调等作用。大剂量巴比妥类可直接抑制延髓呼吸中枢，导致呼吸衰竭；抑制血管运动中枢，使周围血管扩张，发生休克。

12

【临床表现】

口服苯巴比妥2～5倍催眠剂量可引起中毒。患者入睡，推之可醒，反应迟钝，言语不清，有判断力和定向力障碍。当吞服5～10倍催眠剂量后，患者沉睡或进入昏迷状态，强刺激虽能唤醒，但并非全清醒，不能言语，随即又沉睡，呼吸减慢，眼球有震颤。如口服苯巴比妥达10～20倍催眠剂量，则患者深度昏迷，呼吸浅而慢，有时呈陈氏呼吸。动脉血气分析可证实呼吸抑制。短效类巴比妥类药物中毒偶有肺水肿发生，吸入性肺炎很常见。患者脉搏细速，血压降低，严重者发生休克。由于药物对下丘脑垂体系统的作用，抗利尿激素分泌增加，可致少尿。皮肤受压部位可发生表皮水疱。昏迷早期有四肢强直，腱反射亢进，锥体束征阳性；后期则全身弛缓，各种反射消失，瞳孔缩小，无对光反射。低温在中毒后的深昏迷患者中非常常见。

患者长期应用本类药物后停药，可出现依赖症状。

血液、呕吐物及尿液的巴比妥类药物测定，有助于确立诊断。

【治疗】

重点在于维持呼吸、循环和泌尿系统功能。洗胃应彻底，活性炭可由鼻饲管反复灌入。必要时气管插管，正压辅助呼吸。尽快纠正低氧血症和酸中毒，以利于心血管功能的恢复。静脉补液，每日3000～4000ml(5%葡萄糖和生理盐水各半)，同时密切观察尿量。予以5%碳酸氢钠250ml静脉滴注碱化尿液，有利于毒物排出。静注呋塞米(速尿)，每次40～80mg，要求每小时尿量在250ml以上。对严重的中效类药物中毒或肾功能不全者，可考虑血液透析疗法，以促使体内过多毒物排出。对短效类药物中毒，利尿和透析的效果不理想。病情严重或有肝功能不全时，可试用活性炭、树脂血液灌流。当血苯巴比妥浓度达到80mg/ml时，应予以血液净化治疗。中枢兴奋药如尼可刹米、戊四氮等不宜作为常规使用。有以下情况之一时，才考虑酌情使用苏醒剂或中枢兴奋剂：①患者有深度昏迷，处于完全无反应状态；②有明显呼吸衰竭；③积极抢救48小时，患者仍不醒。纳洛酮已被列入急性巴比妥类药物中毒(acute barbiturates toxicity)的抢救主药之一。一般剂量为0.4～1.2mg，肌注，继之4mg加入补液中静脉滴注。

第三节　苯二氮䓬类抗焦虑药中毒

苯二氮䓬类(benzodiazepines)药物也称弱安定药，包括有氯氮䓬(利眠宁，chlordiazepoxide)、硝西泮(硝基安定，nitrazepan)、氟西泮(氟安定，flurazepam)及奥沙西泮(去甲羟基安定，舒宁，oxazepam)、阿普唑仑(佳静安定，alprazolam)、三唑仑(triazolam)等。本类药物在效力、作用期限、活性代谢产物的存在与否与临床应用中差异很大。本类药物主要作用于边缘系统(尤其是杏仁核)，其次是间脑。它们抑制神经递质γ-氨基丁酸(GABA)，引起脊髓反射和网状活性系统的全面抑制，大剂量可导致昏迷和呼吸停止。临床上主要用于镇静、催眠及抗癫痫。这类药物的中毒剂量和治疗剂量比值非常高，氯氮䓬(利眠宁)成人的治疗口服量为5～50mg，最小致死量约2g。地西泮的成人最小致死量约1g。

【临床表现】

药物过量副作用有嗜睡、眩晕、运动失调，偶有中枢兴奋、锥体外系障碍及一时性精神错乱。老年体弱者易有晕厥。口服中毒剂量后尚可有昏迷、血压降低及呼吸抑制。

长期应用本类药物可有食欲和体重增加，久用可成瘾。大剂量持续服用数月，易产生依赖性，突然停药可出现抑郁、精神激动、失眠以及癫痫发作。氯氮䓬偶可引起胆汁淤积性黄疸及血管脆性增加。地西泮偶可引起中性粒细胞减少。

【治疗】

苯二氮䓬类抗焦虑药中毒（benzodiazepines antianxietics poisoning）的特异性解毒药是氟马西尼（flumazenil），是特异的苯二氮䓬受体拮抗剂，能快速逆转昏迷。静脉注射给药，推荐的首次静脉注射剂量为0.2～0.3mg。如果在60秒内未达到所需的清醒程度，可重复使用直至患者清醒或达总量2mg。如果再度出现昏睡，可以每小时静脉滴注0.1～0.4mg，滴注的速度应根据所要求的清醒程度进行个体调整。血液透析和血液灌流疗法不能净化血液中的本类药物。对症支持治疗。

第四节 吩噻嗪类抗精神病药物中毒

吩噻嗪类（phenothiazines）抗精神病药物按侧链结构不同分为三类：①脂肪族类：如氯丙嗪（chloropromazine）；②哌啶类，如硫利达嗪（thioridazine）；③哌嗪类：如奋乃静（perphenazine）、氟奋乃静（fluphenazine）、三氟拉嗪（trifluoperazine）等。它们被广泛用于治疗精神病，抑制狂躁不安。自杀过量是常见的，但由于本类药物具有高的毒性和治疗比值，急性过量引起死亡并不多见。本类药物口服后肠道吸收不稳定，有抑制肠蠕动作用，在肠内可滞留很长时间。吸收后分布于全身，以脑和肺组织中含量最多，主要经肝脏代谢，大部分以葡萄糖醛酸盐和硫氧化合物形式排泄。这类药物体内容积分布大，清除半衰期长。

吩噻嗪类药物主要作用于网状结构，以减轻焦虑紧张、幻觉妄想和病理性思维等精神症状。它们被认为是抑制中枢神经系统多巴胺受体，减少邻苯二酚胺生成所致；又能抑制脑干血管运动中枢和呕吐中枢，以及阻断α-肾上腺素能受体，并具有抗组胺、抗胆碱能作用和奎尼丁样膜抑制作用。

【临床表现】

本类药物过量引起死亡的情况不多，而疗程中的副作用则较多，最常见的有以下三类：①震颤麻痹综合征；②静坐不能；③急性张力障碍反应，如斜颈、吞咽困难、牙关紧闭、行动迟缓等。尚可有心动过速、体位性低血压、口干、无汗、尿潴留发生。

大量服用时发生急性中毒：低温或高温、血压下降甚至休克、昏迷、呼吸停止、心律不齐及癫痫发作。心电图上常见Q-T间期延长、ST-T波改变，偶见QRS增宽。

对氯丙嗪类过敏者，服药后可致剥脱性皮炎、粒细胞缺乏症及胆汁淤积性肝炎而死亡。

慢性精神病用本药治疗的患者可能发展到抗精神病药恶性综合征：高热、强直、昏迷，伴大量出汗、乳酸酸中毒及横纹肌溶解。

【治疗】

吩噻嗪类抗精神病药物中毒（phenothiazines antipsychotice poisoning）无特效解毒药，以对症支持治疗为主。中枢神经系统抑制较重时可用苯丙胺、安钠咖等。如进入昏迷状态，可用盐酸哌甲酯（利他林）40～100mg肌注，必要时每半小时至1小时重复应用，直至苏醒。如有震颤麻痹综合征时可选用盐酸苯海索（安坦）、氢溴酸东莨菪碱等。若有肌肉痉挛及张力障碍，可用苯海拉明25～50mg口服或20～40mg肌注。积极补充血容量，以提高血压。在必要时可考虑用重酒石酸间羟胺及盐酸去氧肾上腺素（新福林）等α-肾上腺素能受体兴奋剂。β-肾上腺素能受体兴奋剂如异丙基肾上腺素及多巴胺，应避免应用。治疗奎尼丁样心脏毒作用（Q-T间期延长、QRS波增宽）可用5%碳酸氢钠250ml静脉输注；纠正心律不齐，以利多卡因最为适当。这类药物不能有效地经血液透析或血液灌流清除。

第五节 三环类抗忧郁药中毒

三环类抗忧郁药（tricyclic antidepressants）品种繁多，有阿米替林（amitriptyline）、丙咪嗪（imipramine）、多塞平（多虑平，doxepine）、氯米帕明（clomipramine）、马普替林（maprotiline）等，主要作用于间脑（特别是下丘脑）及边缘系统，在这个被称为“情绪中枢”的部位，发挥调节作用。主要用于对抗情绪低落、忧郁消极及解除抑制。它们具有抗胆碱能作用及抑制神经元摄取儿茶酚胺，引起心动过缓和轻度高血压；阻断周围α-肾上腺素能神经而致血管扩张；具有奎尼丁样的膜抑制作用，引起心肌抑制和心脏传导紊乱。本类药物的抗胆碱能作用，可延迟药物在胃内的排空；与组织和血浆蛋白广泛结合，体内半衰期长，有的活性代谢产物也有毒作用；治疗量和中毒量接近，<10倍每日治疗剂量即可引起严重中毒。一般摄入10～20mg/kg可能就有生命危险。血中本类药物的治疗浓度<0.3mg/L，药物原型加代谢物的浓度≥1mg/L时，常提示严重中毒。

【临床表现】

（一）抗胆碱能作用 谵妄、昏迷、瞳孔扩大、视力模糊、眼压升高、皮肤黏膜干燥、出汗减少、体温升高、心动过速、肠鸣音减少或消失、尿潴留，可出现肌肉阵挛或肌颤。

（二）心血管毒性 血压先升高后降低，可突然虚脱或心脏搏动停止。典型心电图改变为窦性心动过速伴P-R、QRS及Q-T时间延长、各种A-V传导阻滞和（或）多型性室性心动过速。可因心室颤动而发生猝死。慢的心律失常常提示严重的心脏毒作用。严重低血压往往起因于心肌抑

制，一些患者可发生进行性不可逆性心源性休克而死亡。

（三）癫痫发作常见，且顽固而持久。患者的肌张力升高，出汗减少，可致严重高热、横纹肌溶解、脑损伤、多系统功能衰竭而死亡。

【治疗】

由于本类药物可使胃排空延迟，故摄入后12小时仍有积极洗胃和灌肠的必要。无特效解毒药，以对症支持治疗为主。有心律失常者应进行心脏监护。严重室性心律失常时，首选注射利多卡因，首次剂量为50～75mg静脉注射，然后以1～4mg/min的滴注速度维持；不宜用普鲁卡因胺，因可能加重心脏毒性。有QRS间期延长或低血压的患者，可给予4%碳酸氢钠静脉滴注，维持动脉血pH 7.45～7.55之间，血钠达到145～150mmol/L，通过增加细胞外Na^+浓度和提升pH在快速钠通道上的直接作用，来逆转膜抑制作用。毒扁豆碱不应常规用于三环类抗抑郁药中毒(tricyclic antidepressants poisoning)的患者的抗胆碱能表现，因可能加重传导阻滞，引起心肌收缩不全，进一步损伤心肌收缩力，加剧低血压和促使癫痫发作。用晶体或胶体溶液静脉滴注扩张血容量，以纠正低血压，拟交感神经药物应尽量避免使用，必要时可用重酒石酸去甲肾上腺素，该药主要兴奋α-肾上腺素能受体，具有很强的血管收缩作用，而对心脏影响小。对缓慢的心律失常和高度A-V传导阻滞，应及早考虑临时心脏起搏。癫痫发作时，可用苯妥英钠治疗，避免应用西泮类及巴比妥类药物。对危及生命的严重中毒患者可考虑应用树脂血液灌流联合血液透析。

第六节 苯丙胺中毒

苯丙胺（安非他明，苯齐巨林，amphetamine，benzedrine）系非儿茶酚胺拟交感神经药物，具有中枢神经兴奋。主要通过中枢神经系统激活交感神经系统、释放大量去甲肾上腺素和多巴胺、抑制神经元对儿茶酚胺的再摄取，或抑制单胺氧化酶，而兴奋α-及β-肾上腺素能神经末梢，刺激中枢神经系统、心脏和呼吸系统。出现周围血管收缩，血压升高、心脏兴奋、支气管和肠道平滑肌松弛、瞳孔散大、膀胱括约肌收缩等作用。治疗剂量可减少疲乏和产生欣快的感觉，临床上用于治疗发作性睡眠、麻醉药及其他中枢神经抑制药中毒、精神抑郁症、儿童注意力不集中、单纯性肥胖等。本药吸收迅速，约30%～40%在肝脏经去氨基作用而破坏，其余原型药由尿液排出体外。酸性尿可促进其排泄。

本药的中毒量与治疗量接近，敏感者仅用2mg即可发生中毒。一般中毒剂量为一次15～20mg，成人最小致死量约为250mg，静脉快速注射120mg，即可致死。长期应用本药者，可对本药产生耐受性，有报告单次服用400～500mg后仍生存。

摇头丸的主要成分是3,4亚甲二氧基苯丙胺，属苯丙胺类兴奋剂。除具有中枢兴奋性外，兼有致幻作用。

【临床表现】

急性中毒以中枢神经系统表现为主。可有情绪激动、欣快、多语、焦虑不安、兴奋躁动、幻想及谵妄。经过一阶段兴奋后，发生神志朦胧和昏迷，呼吸浅表以致衰竭，甚至癫痫发作。心脑血管方面可有显著高血压或血压偏低、心动过速、心律失常，甚至晕厥和循环衰竭，急性心肌缺血及心肌梗死，颅内出血。可因室性心律失常、癫痫发作、颅内出血或高热致死。

摇头丸中毒由一次大量摄入所致，特别是与酒精混合使用时表现为头痛、头昏、恐惧、幻觉和四肢抖动，还可出现发热、大汗、心率增快、呼吸加快、血压升高、肌肉紧张、视物模糊，甚至惊厥发作。严重中毒者可发生脑水肿、中毒性肝炎、高热、低钠血症、DIC、急性肾功能衰竭、猝死。

长期滥用苯丙胺可致体重下降，心肌病、妄想、偏执狂样精神病（苯丙胺性精神病），后者表现为精神激动、幻听、幻视及类偏执狂妄想。停止本药的习惯性应用后，患者感到乏力、过多睡眠、过量进食及抑制状态，持续数天后消失。反复静脉给药，可引起坏死性血管炎。

【治疗】

苯丙胺中毒(amphetamine poisoning)无特效解毒药，以对症支持治疗为主。急性中毒时可给予酸化尿液：口服或鼻饲氯化铵，每次1～2g，每日3次；或维生素C 8g/d静脉滴注，以促进毒物排泄。对极度兴奋或烦躁的患者，可用氟哌啶醇(haloperidol)2～5mg，每4～6小时肌内注射一次或以50%葡萄糖液稀释后，在1～2分钟内缓慢静注。如效果不显著，可加量应用，待情况好转后，改口服，每次1～2mg，每日3次。高血压和中枢神经系统兴奋症状可用氯丙嗪治疗，每次1mg/kg，每4～6小时一次，肌注。惊厥时可给予短效巴比妥类药物；显著高血压时，应使用酚妥拉明(phentolamine)、酚苄明（氧苯苄胺，phenoxybenzamine）、硝普钠(natrii nitroprusside)等血管扩张剂；出现快速心律失常可用普萘洛尔（心得安，propranolol）；高温处理同中暑高热。必要时可试用血液透析。

第七节 阿托品、颠茄、曼陀罗及莨菪中毒

阿托品(atropine)是从颠茄、曼陀罗、莨菪等植物中提取的生物碱。曼陀罗即洋金花，其根、茎、叶、花及果实均含有阿托品、莨菪碱(hyoscyamine)、东莨菪碱(scopolamine)等。莨菪根茎中所含的生物碱主要是莨菪碱、阿托品、东莨菪碱。本类药物经胃肠道吸收迅速，局部黏膜也可吸收，大部分被肝脏酶水解破坏。在24小时内，体内的阿托品有4/5随尿排出，东莨菪碱则排泄缓慢。它们为抗胆碱能神

经系统的药物，能阻断许多胆碱能节后纤维所引起的反应。阿托品可轻度兴奋高级神经中枢、下丘脑和延髓，特别是运动和语言功能，但大剂量对中枢神经系统则由兴奋转抑制。东莨菪碱的治疗剂量具有安定、镇静作用，但兴奋呼吸中枢。阿托品能拮抗胆碱类药物引起的血管扩张和血压骤降。阿托品和东莨菪碱能强烈抑制汗腺、唾液腺、泪腺、支气管腺等腺体的分泌作用，使虹膜括约肌及睫状肌对胆碱能神经不起作用，瞳孔扩大和眼压升高。

过量治疗应用或误服阿托品制剂，误食曼陀罗果浆或叶，因外敷曼陀罗叶或颠茄膏等由皮肤吸收均可引起中毒。成人应用阿托品 5～10mg 即可引起明显中毒症状，成人的最小致死量为 80～150mg。

我国特产茄科植物山莨菪中提取的生物碱山莨菪碱(anisodamine，654-2)的作用与本类药物相似。

【临床表现】

阿托品或颠茄中毒时，患者极度口渴、咽喉干燥、充血、瞳孔扩大、皮肤干热发红，动作笨拙，老年患者可有排尿困难。严重中毒者有脉速、体温可升至 40℃以上，并有幻觉、谵妄、不安、强直性或阵挛性惊厥，最后出现昏迷、呼吸浅表等危重征象。莨菪碱的作用与阿托品相似，但一般不表现阿托品的中枢兴奋作用。曼陀罗中毒多在吞食果浆后 0.5～3 小时出现与阿托品相似的症状，但不发热，皮肤不发红是其特点，因其含有东莨菪碱，可致安定、镇静作用。中毒症状可持续几小时或几天。呕吐物或洗胃液中找到曼陀罗及其果实等残渣，有助诊断。应争取将患者的尿液作阿托品定性分析或猫眼散瞳试验(将患者尿液滴入猫眼中，如果瞳孔散大，可证实尿中至少阿托品含量有 0.3μg 或东莨菪碱 0.2μg)。

【治疗】

口服中毒用 4%的鞣酸溶液洗胃。水杨酸毒扁豆碱 0.5～2mg 缓慢静脉注射，每分钟不宜超过 1mg，以逆转抗胆碱能症状，必要时可重复注射，成人总量可用至 5mg。严重时，也可试用毛果芸香碱每次 5～10mg，每隔 5～15 分钟皮下注射一次，直至症状减轻为止；新斯的明，肌注，成人每次 0.5～1mg，每 3～4 小时一次。患者出现躁狂、惊厥时，可选用地西泮(安定)、氯丙嗪或副醛。在阿托品中毒后期，吗啡或长效巴比妥类药物因有增强中枢神经系统的持久抑制作用，不应使用；发生中枢神经系统抑制时，可酌情用兴奋剂如硫酸苯丙胺或安钠咖等。高热时选用降温措施。积极防止休克和呼吸衰竭。

第八节 瘦肉精中毒

瘦肉精是一类药物，而不是某一种特定的药物，任何能够促进瘦肉生长、抑制肥肉生长的物质都可以叫做"瘦肉精"。国务院食品安全委员会办公室 2011 年颁布的《"瘦肉精"专项整治方案》规定的瘦肉精目录包括盐酸克伦特罗(clenbuterol hydrochloride)、雷托巴胺(ractopamine)、沙丁胺醇(Salbutamol)、硫酸沙丁胺醇(salbutamol sulfate)、盐酸多巴胺(dopamine hydrochloride)、西马特罗(cimaterol)、硫酸特布他林(terbutaline sulfate)、苯乙醇胺 A(phenylethanolamine A)、班布特罗(bambuterol)、盐酸齐帕特罗(zilpaterol hydrochloride)、盐酸氯丙那林(clorprenaline hydrochloride)、马布特罗(mabuterol)、西布特罗(cimbuterol)、溴布特罗(brombuterol)、酒石酸阿福特罗(arformoterol tartrate)、富马酸福莫特罗(formoterol fumatrate)。莱克多巴胺毒性极低，被美国、日本、加拿大、新西兰等国家和联合国粮食和农业组织、世界卫生组织等国际组织允许添加入猪饲料，饲料添加剂用量约为治疗剂量的 5～10 倍。若动物在屠宰前没有停药，则在动物肝脏、肺、眼球和肌肉组织中有较高的药物残留，通过食用含瘦肉精残留的动物内脏或肉类，可导致人体中毒发生。瘦肉精的代表品种为克伦特罗(氨哮素、克喘素、clenbuterol)，化学名为双氯醇胺〔1-(4-氨基-3，5-二氯苯基)-2-叔丁氨基乙醇〕，临床上主要用于治疗支气管哮喘。以下以克伦特罗为例进行阐述。

克伦特罗为强效选择性 β_2-受体激动剂。治疗哮喘的成人一次口服量为 20～40μg，其松弛平滑肌的作用强而持久。化学性能稳定，加热到 172℃才分解，一般烹煮加热不能将其破坏。进入人体后肠道吸收快，12～20 分钟起作用，2～3 小时血浓度达峰，作用维持时间为 2～4 小时。表观分布容积为 4.48kg/L，血浆蛋白结合率为 89%～98%，半衰期为 35 小时，清除 5 个半衰期(97%)约需 5～8 天。主要通过肾脏排出。剂量大时，交感神经兴奋，对心血管系统、神经系统产生毒副作用。

【临床表现】

病情的轻重与进食量有关。进食后潜伏期为 15 分钟～6 小时不等。消化道症状一般不明显，而以心血管、神经系统表现为主，有心悸、心动过速、多汗、肌肉震颤、肌无力，甚至不能站立、肌痛、头痛、眩晕、恶心、口干、失眠、呼吸困难、神经紧张、皮肤瘙痒等，中毒严重者可发生惊厥、高血压危象。原有交感神经功能亢进者，上述症状更易发生。症状持续时间为 90 分钟～6 天。心电图检查绝大部分患者出现窦性心动过速，大部分患者出现 T 波改变和 ST 段下移；严重者可发生室上性期前收缩和心房颤动。实验室检查可发现白细胞增多或减少、心肌酶升高、血糖和游离脂肪酸升高、血钾降低，有发生酮症酸中毒的报道。部分患者有 ALT 升高。血钾、血镁、血磷酸盐降低时，有可能导致心脏猝死。

【治疗】

瘦肉精中毒(brown meat essence poisoning)无特效解

毒药，以对症支持治疗为主。早期可给予洗胃、导泻；对已进入血中的药物采取输液和强化利尿的方法加速药物清除。症状轻者给予一般镇静剂可控制症状。症状严重或为纯克伦特罗中毒时：惊厥者可给予地西泮静脉推注；血压过高时适当降压治疗；快速心律失常时应用β受体阻断药等。治疗上，血钾水平检测和补钾尤为重要。

参考文献

1. 菅向东，杨晓光，周启栋. 中毒急危重症诊断治疗学. 北京：人民卫生出版社，2009.

2. 林峰，严华，曾祥俊. 69例瘦肉精中毒的临床分析. 江西医学，2007，42(1)：36-37.

3. 贺礼佳，蔡焯基. 血液净化与精神药物中毒. 国际精神病学杂志，2006，33(4)：225-228.

4. 韩超，刘根就，邓文彬. 178例急性摇头丸中毒分析. 中国社区医师，2006，8(140)：49.

5. 史志澄. 急性药物中毒. 中国工业医学杂志，2003，16(5)：311-315.

6. Kent R. Olson. Poisoning and drug overdose. 3th ed. California：Simon Schuster company，1999.

7. 《"瘦肉精"专项整治方案》. 国务院食品安全委员会办公室，2011.

第三章　农药中毒

徐麦玲

农药在广义上包括杀虫剂、杀菌剂、植物生长调节剂和除草剂等，其中杀虫剂的应用占到70%以上，病死率达10%左右。目前使用的杀虫剂常见的有有机磷酸酯类、氨基甲酸酯类、拟除虫菊酯类和沙蚕毒素类等。近年来除草剂百草枯的应用广泛，意外服毒致死的报道增多。

第一节　有机磷酸酯类农药中毒

有机磷酸酯类农药(organophosphorus pesticides)仍是当今生产和使用最多的农药。品种达百余种，大多属剧毒或高毒类。由于生产、运输或使用不当，或防护不周，可发生急、慢性中毒，也可因误服、自服或污染食物的摄入而引起急性中毒。

【毒作用机制】

有机磷酸酯类农药(简称"有机磷"农药)易挥发、有蒜臭味。通常在酸性环境中稳定，遇碱性则易分解。可经皮肤、呼吸道、消化道吸收，迅速随血流分布到全身各组织器官，在脂肪组织中储存。体内许多酶参与其代谢转化，如水解磷酸键的酯酶、羧酯水解酶、谷胱甘肽转移酶等。其代谢产物与许多基团，如羧酸、巯基、葡萄糖醛酸、谷胱甘肽等结合，而失去抑制胆碱酯酶(ChE)的能力，由尿排出体外。

有机磷农药主要通过亲电子性磷与ChE结合，形成磷酰化ChE，抑制ChE活性，特别是乙酰胆碱酯酶(AChE)的活性，使AChE失去分解乙酰胆碱的能力，乙酰胆碱在生理效应部位积蓄，产生胆碱能神经过度兴奋的表现：累及交感、副交感神经节前纤维、副交感神经节后纤维、横纹肌的运动神经肌肉接头、控制汗腺分泌和血管收缩的交感神经节后纤维以及中枢神经系统，出现相应的症状和体征。有机磷农药可以形成肝肠循环，再由肠道吸收，抑制新生成的ChE致中毒症状迁延，甚至反跳。

某些有机磷可与脑和脊髓中的特异蛋白质"神经毒酯酶"(NTE)结合，使NTE老化，即有机磷抑制轴索内NTE的活性，使轴索内轴浆运输中的能量代谢发生障碍，轴索发生退行性变化，继发脱髓鞘病变，引起迟发性神经毒作用。有机磷可干扰神经轴索内的钙离子/钙调蛋白激酶Ⅱ，使神经轴索内钙稳态失衡，导致轴索变性和迟发性神经病发生。

【临床表现】

(一)急性中毒　经口中毒的潜伏期约5～10分钟，首发症状有恶心、呕吐。全身症状与摄入量呈明显正相关。经皮肤或呼吸道吸收中毒者，潜伏期长，中毒症状相对较轻。

1. 胆碱能危象　是急性有机磷农药中毒的典型表现：

(1) 毒蕈碱样作用：多汗、缩瞳、流涎、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、二便失禁、支气管平滑肌痉挛、支气管分泌物增多、心跳减慢。重者出现肺水肿。

(2) 烟碱样作用：肌张力增强、肌纤维震颤、肌束颤动、心率加快甚至全身抽搐，可因呼吸肌麻痹而死亡。

(3) 中枢神经系统效应：头昏、头痛、眼花、软弱无力、意识模糊甚至昏迷、抽搐，可因中枢性呼吸衰竭而死亡。

急性有机磷农药中毒的诊断分级以临床表现为主，ChE活力测定作参考。轻度中毒：出现轻度中枢神经系统和毒蕈碱样症状，一般全血或红细胞胆碱酯酶在50%～70%；中度中毒：除上述表现外，伴有肌颤、大汗淋漓，全血或红细胞胆碱酯酶在30%～50%；重度中毒则尚有昏迷、抽搐、肺水肿、呼吸麻痹等发生，全血或红细胞胆碱酯酶<30%。

2. 中间综合征（中间期肌无力综合征，intermediate syndrom，IMS） 因其发生在急性中毒胆碱能危象控制之后，迟发性神经病变发生之前而命名。发生率在7%左右。主要表现为第3～7和第9～12对脑神经支配的肌肉、屈颈肌、四肢近端肌肉以及呼吸肌的力弱和麻痹。发病机制尚未阐明：难以肌肉坏死来解释整个肌群力弱，因力弱肌肉并无疼痛；IMS患者的ChE活性持续下降，但ChE活性持续下降者，并不全发生IMS。用高频（20～50Hz）刺激IMS患者的周围神经，可引起诱发电位波幅递减，类似重症肌无力的表现，提示在神经肌肉接头突触后存在传导阻滞。

IMS多发生在急性中毒后24～96小时，个别短至10小时，长达7天。患者在意识清醒的情况下，出现部分或全部上述肌肉无力或麻痹，表现为不能抬头，上、下肢抬举困难，不能睁眼和张口，吞咽困难，声音嘶哑，复视，咀嚼不能，转动颈部和耸肩力弱，伸舌困难等。严重时，呼吸肌麻痹，出现胸闷、气憋、发绀、呼吸肌活动幅度减弱、呼吸浅速。常迅速发展为呼吸衰竭，是IMS的主要致死原因。

IMS一般持续2～3天，个别长达1个月。肌力恢复的次序是先脑神经支配的肌肉，然后是呼吸肌，最后是肢体近端肌肉和屈颈肌肌力恢复。

3. 迟发性、多发性周围神经病变（organophosphate induced delayed polyneuropathy，OPIDP） 少数急性中毒患者在急性症状恢复后2～4周，出现进行性肢体麻木、刺痛、呈对称性手套、袜套型感觉异常，伴四肢无力，双手不能持物，双下肢行走困难，肢体萎缩无力。重症患者出现轻瘫或全瘫，四肢远端肌肉萎缩，四肢腱反射减弱或消失，足背屈无力或足下垂，下肢病变重于上肢病变，6～12个月逐渐恢复。肌电图提示失神经电位和运动神经传导速度明显减慢。

4. 非神经系统损害的表现

(1) 心肌损害：心电图上显现期前收缩、传导阻滞、ST-T波改变、QT间期延长等，严重者发生尖端扭转型室性心动过速或心室颤动而死亡，QT间期延长者的预后较无QT延长者差；心肌酶谱活性均有不同程度升高，持续而极度升高者往往预后不佳，但不能仅根据心肌酶谱，尤其单纯肌酸磷酸激酶（CK）升高而诊断心肌损害，一般CK-MB/CK大于10%才可判断为心肌损害。

(2) 肝脏损害：血清转氨酶升高多见，少数严重患者可出现肝脏肿大、黄疸等。

(3) 肾脏损害：主要有蛋白尿、血尿、尿β微球蛋白增多等，个别重症发生急性肾功能衰竭。

(4) 急性胰腺炎和腮腺炎：往往呈无痛性，患者出现血清淀粉酶和脂肪酶升高，CT影像学出现相应改变。血清淀粉酶升高，呼吸衰竭发生率高，应引起高度重视。

(5) 横纹肌溶解症：重度有机磷农药中毒者，横纹肌溶解发生率高。此时患者常伴有严重肺水肿并发呼吸肌麻痹、呼吸衰竭、心搏骤停及急性肾功能衰竭。

（二）慢性中毒 有机磷农药长期低浓度接触是否存在慢性中毒，尚无定论。部分有眼周围神经病变。一般认为慢性接触者，血ChE可明显抑制，但症状体征较不明显，脱离后ChE可缓慢恢复。

有机磷酸酯类农药中毒（organophosphorus pesticide poisoning）的诊断和处理可参见国家职业病诊断标准GBZ8。

【实验室检查】

ChE活力测定是诊断有机磷农药中毒的标志酶。但ChE活性下降并不与病情轻重完全平行，故不单纯以其作为中毒严重程度的分级依据。生物样品（血、尿、胃液等）中农药及其代谢产物的检出，对中毒诊断和鉴别诊断有指导意义。

【治疗】

（一） 迅速清除毒物，阻止未吸收毒物的继续吸收。皮肤接触中毒者，迅速脱去污染衣服，彻底用水冲洗皮肤、毛发、指甲；口服中毒者，除常规洗胃外，可用2%～5%碳酸氢钠洗胃（美曲膦酯忌用，可转化为毒性更强的敌敌畏），继之用甘露醇或硫酸镁导泻。

（二）特效解毒剂应用

1. 抗胆碱能药物

(1) 阿托品和莨菪碱类：能有效阻断毒蕈碱样作用和解除呼吸中枢抑制。阿托品用量：轻度中毒2mg；中度中毒2～4mg；重度中毒3～10mg，肌注或静注。必要时每15分钟一次。根据有无异常分泌、体温及脉搏调整阿托品量。与传统的阿托品化治疗相比，阿托品用量可明显减少，疗程明显缩短，并发症及死亡率可明显减少。山莨菪碱在解除平滑肌痉挛、减少分泌物，改善微循环、调节体温方面优于阿托品，且无大脑兴奋作用。因阿托品对有机磷农药的中枢神经系统症状的缓解作用有限，可考虑给予东莨菪碱。东莨菪碱用法：(0.3～0.6)mg/(30～60)min，直到神志逐

渐清楚，面色潮红，瞳孔散大，分泌物减少，肺啰音明显减少至消失，烦躁不安后逐渐减量至停用。

（2）盐酸戊乙奎醚（长托宁）：是新型抗胆碱药物。对毒蕈碱（M）受体亚型具有选择性：对 M_1、M_3 受体较强的选择性，对 M_2 受体选择性较弱。主要作用于中枢神经（M_1）受体和平滑肌、腺体（M_3 受体）；对心脏和神经元突触前膜自身受体（M_2 受体）无明显作用；对中枢 M 受体和烟碱（N）受体均有作用，能有效防治中枢性呼吸衰竭；以及外周抗 N 受体作用。不致心率加快和心肌耗氧增加，引起尿潴留的程度较轻。肌注后 10～15 秒起效，$T_{1/2}$ 为 10.4 小时。与阿托品比较，长托宁用药量减少和给药间隔时间延长，并可显著减少中间综合征的发生。剂量：轻度中毒 2mg；中度中毒 4mg；重度中毒 6mg，肌内注射，1 小时后给予首剂的 1/2，以尽快达到"长托宁"化：口干、皮肤干燥、肺部啰音减少或消失、精神神经症状好转。维持量为 1～2 mg，每 6～12 小时 1 次。需注意个体化用药的原则。

2. 肟类复能剂　国内现有肟类复能剂有氯解磷定（PAM-Cl）、碘解磷定（PAM-I），它们使抑制的 ChE 复能，并减轻或消除烟碱样作用。应及早、足量、重复应用。中毒 24 小时后，磷酰化的 ChE 老化率达 97%，已不能被复能剂复能，故宜早用。肟类复能剂的有效血浆浓度是 4mg/L，首剂足量，可尽快使达到有效血浆浓度。因贮存在组织中的有机磷再入血，可使复能的 ChE 再次被抑制，使症状反复、病情恶化，故应重复持续用药。如氯解磷定（PAM-Cl），首剂 15～30mg/kg 静注，可在 5 分钟内使血浆浓度＞4mg/L，并维持 6 小时；首剂后 2～4 小时以 500 mg/h 维持，直至症状消失，血 ChE 活力稳定在正常值的 50%～60% 以上。PAM-Cl 可肌注，不与血浆蛋白结合，肝脏代谢快，4 小时内肾排出 82%，在体内无积蓄作用，是治疗有机磷农药中毒的首选药物。近年来，动物实验研究发现肟类复能剂尚有重活化 ChE 以外的解毒作用，能迅速、充分恢复已衰竭的呼吸中枢和呼吸肌的神经肌肉传递功能。阿托品或长托宁与肟类复能剂的联合应用有互补、增效作用。敌敌畏、美曲膦酯、乐果、氧化乐果等有机磷农药对肟类复能剂恢复胆碱酯酶的疗效差，应以阿托品或长托宁药物治疗为主，但仍应继续肟类复能剂的治疗。

3. 复方制剂　解磷注射液（2ml/支），每支含阿托品 3mg，苯那辛 3mg，氯解磷定 400mg。首次剂量：轻度中毒 1/2～1 支肌注，中度中毒 1～2 支肌注，重度中毒 2～3 支。解磷注射液中所含氯解磷定剂量不足，需另加：轻度中毒 0～0.5g，中度中毒 0.5～1.0g，重度中毒 1.0～1.5g。

特效解毒剂的治疗剂量见表 12-3-1。

表 12-3-1　有机磷中毒解毒剂的剂量和用法

药品	轻度中毒	中度中毒	重度中毒
阿托品	1～2mg 肌注，必要时 1～2 小时后 0.5～1.0mg	2～4mg 肌注或静滴，10～20 分钟后重复一次	5～10mg 肌注或静滴，以后每 5～10 分钟3～5mg
长托宁	2mg 肌注，隔 0.5～12 小时后给予首剂的 1/2～1/4量	4mg 肌注，隔 0.5～12 小时后给予首剂的 1/2～1/4量	6mg 肌注，隔 0.5～12 小时后给予首剂的 1/2～1/4 量
PAM-I	0.5g 缓慢静注，必要时 2 小时后重复 1 次	0.5～1.0g 缓慢静注，1～2 小时后重复，亦可静滴维持	1.0～2.0g 缓慢静滴，0.5 小时后重复 1 次，以后 0.5g/h 静注或静滴
PAM-Cl	0.25～0.5g 肌注，必要时 2 小时后重复 1 次	0.5～0.75g 肌注或静注，1～2 小时后重复 1 次，以后每 2 小时重复 1 次	0.75～1.0g 肌注或静滴，0.5 小时可重复 1 次，以后每 2 小时重复 1 次
解磷注射液（支）	0.5～1 支肌注	1～2 支肌注或静注，1 小时后重复 1 次	2～3 支肌注或静注，1 小时后重复 1～2 支

非口服中毒者的阿托品及氯解磷定、碘解磷定用量明显低于口服中毒者，且 ChE 活力恢复明显早于口服中毒者。

4. 血液净化技术　在治疗重症有机磷农药中毒中具有显著疗效。可选用血液灌流加血液透析。早期、反复应用，可有效清除血液中和蓄积组织中释放入血的有机磷农药，提高治愈率。血浆置换可与血液灌流加血液透析的疗效相当，主要用于危重且常规治疗无效的患者。

5. 对症支持治疗　一旦出现呼吸肌麻痹，应及早行气管插管或切开，保持气道通畅，并予以辅助呼吸，直至自主呼吸稳定。严重中毒者，应积极防治肺水肿、脑水肿，做好心电监护，加用糖皮质激素。及时纠正电解质和酸碱失调。发生 OPIDP 者的处理参见"周围神经系统损害"。

参考文献

1. 胡雪珍，卢中秋，孙兰芬，等. 田间作业致有机磷农药中毒与

口服中毒的临床比较. 中华劳动卫生职业病杂志，2011，29(5)：378-380.

2. 李振富，尤润生，马君秀，等. 急性有机磷农药中毒解毒药物应用的临床观察. 中国危重病急救医学，2010，22(8)：507-509.

3. 王丽娜，王曼，高丽萍，等. 留置胃管洗胃配合血浆置换抢救急性有机磷农药中毒疗效分析. 工业卫生与职业病，2008，34(6)：340-342.

4. 郭香，吴晓飞. 长托宁治疗有机磷中毒的临床疗效分析. 实用全科医学，2007，5(5)：405-406.

5. 张跃辉. 盐酸戊乙奎治疗有机磷农药中毒的临床研究. 医学信息手术学分册，2007，20(4)：331-332.

6. 万伟国，姜莉，郑舒聪，等. 急性有机磷农药中毒心肌酶及肌钙蛋白变化对心肌损害诊断的价值. 中华劳动卫生职业病杂志，2012，30(6)：452-455.

7. 裘昊旻，郑舒聪，万伟国，等. 血浆置换治疗急性中毒有机磷农药中毒的Meta分析. 中华劳动卫生职业病杂志，2011，29(10)：779-781.

8. 宣丹旦，郑舒聪，万伟国，等. 有机磷农药中毒心律失常国内文献回顾. 中华全科医师杂志，2011，10(8)：569-570.

第二节 氨基甲酸酯类农药中毒

氨基甲酸酯类农药(carbamates)是继有机磷酸酯类农药后发展起来的合成农药。常见品种有西维因(carbaryl)、叶蝉散(isoprocarb)、呋喃丹(carbofuran)、速灭威(tsumacide)、涕灭威(aldicarb)等。本类农药无特殊气味，在酸性条件下稳定，遇碱即分解减毒。一般品种的毒性较有机磷农药低，其中涕灭威毒性剧烈，且耐碱。生产或使用不当，误服或口服自杀可致中毒。

【毒作用机制】

本类农药可经皮肤、呼吸道、消化道吸收，但多数品种经皮肤吸收缓慢、吸收量低。进入体内后，迅速在体内分布和代谢，在组织器官中的浓度明显低于血液和体液，较快由尿排出体外，一般24小时可排出摄入量的70%～80%。毒作用与有机磷农药相似，直接抑制胆碱酯酶(ChE)活性，但这种抑制是可逆性的。由于本类农药在体内容易水解失活，故毒性较有机磷农药小。

【临床表现】

一般在接触后2～4小时发病，口服中毒则在数分钟至半小时内发病。本类农药中毒与有机磷中毒相似，以毒蕈碱样效应为主。有头昏、眩晕、眼花、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、多汗、流涎、瞳孔缩小等。轻度中毒者2～3小时可自行恢复；中度中毒时，尚可出现肌颤、心跳减慢、支气管分泌物增多。大剂量口服可发生肺水肿、脑水肿、昏迷和呼吸抑制。已有本类农药中毒后发生迟发性周围神经病的报道。诊断和处理可参见国家职业病诊断标准GBZ52。

【治疗】

迅速彻底清除毒物，病情常不反复。眼污染者应迅速用生理盐水或2%的碳酸氢钠液冲洗；口服中毒者，用清水或2%～4%碳酸氢钠洗胃，越早越好。洗胃后用硫酸镁、硫酸钠或甘露醇导泻。治疗的首选药物是阿托品，不强调阿托品化，常规用药即可，如阿托品0.6～0.9mg口服或0.5～1mg肌注，必要时重复1～2次。重症患者可适当增加阿托品剂量。长托宁(盐酸戊乙奎醚)不良反应较少和较轻。首剂推荐剂量：轻度中毒0.6～0.9mg口服或0.5～1.5mg肌注；中度中毒1.5～3.5mg肌注；重度中毒3.5～6.0mg。此后每隔0.5～12小时使用首剂量的1/2～1/4，直至中毒症状消失。用量应个体化。

氨基甲酸酯类农药中毒(carbamic ester pesticides poisoning)不主张用肟类复能剂，因肟类复能剂与大部分氨基甲酸酯类农药结合后的产物会增加氨基甲酸酯类农药的毒性，降低阿托品的治疗效果；且本类农药中毒后，被抑制的ChE活性恢复快。如果本类农药与有机磷酸酯类农药混配中毒，则往往先有较短的氨基甲酸酯类农药中毒阶段，继之出现较长而严重的有机磷农药中毒过程，可先用阿托品类药物，以后酌情使用肟类复能剂。同时对症支持治疗。

参考文献

1. 娄振华，孔祥松. 盐酸戊乙奎醚治疗急性氨基甲酸酯类农药中毒的疗效观察. 实用预防医学，2005，12(1)：65-66.

2. 陆凤祥，杨玉. 临床实用药物手册. 第3版. 南京：江苏科技出版社，2004.

第三节 拟除虫菊酯类农药中毒

拟除虫菊酯类农药(pyrethrins pesticides)是模拟天然除虫菊素化学结构而人工合成的一类仿生杀虫剂。在酸性介质中稳定，遇碱性易分解失效。化学结构中不含氰基者为Ⅰ型，如苄呋菊酯、氯菊酯、丙烯菊酯等，一般为低度毒性；含氰基者为Ⅱ型，如溴氰菊酯(deltamethrin)、戊氰菊酯(速灭菊酯、fenvalerate)、氯氰菊酯(cypermethrin)等，属中等毒性。

【毒作用机制】

本类农药可经皮肤、呼吸道、消化道吸收，在肝内经酯酶和混合功能氧化酶作用而降解。Ⅱ型在体内的代谢和排泄较慢，毒性也较大。其毒作用机制尚未完全明了，属神经毒性物质；认为其作用于神经细胞膜的钠通道，导致钠离子通道m闸门关闭延迟，去极化延长，保持小量钠离子内流，形成去极化后电位和重复去极化；有人认为本类农药可能

抑制中枢神经细胞膜的γ-氨基羟丁酸受体，使γ-氨基羟丁酸失去对脑的抑制功能，从而使脑兴奋性相对增高。

【临床表现】

生产性中毒的潜伏期约4～6小时，主要表现为皮肤、黏膜刺激症状：皮肤表面麻木、烧灼感、刺痒感或蚁行感，流泪、结膜充血、咽喉不适、咳呛等，少数皮肤接触部位出现红色丘疹，伴奇痒，全身症状一般较轻。口服中毒者多于10分钟至1小时发病，先为上腹部灼痛、恶心、呕吐等消化道症状，继而食欲缺乏、精神萎靡或肌束震颤，部分患者口腔分泌物增多，尚可有胸闷、肢端发麻、心慌、视物模糊、多汗等表现，部分中毒患者可见四肢大块肌肉出现粗大的肌束震颤。重度中毒者意识模糊或昏迷，阵发性四肢抽搐、角弓反张、呼吸困难、肺水肿而致死。抽搐频繁者每日可达10～30次，每次持续30～120秒，用镇静解痉剂的疗效常不满意。拟除虫菊酯与有机磷混配中毒时，临床表现与有机磷农药中毒无异。

近年来有报道本类农药慢性接触中毒引起运动神经元损害的表现：肢体和躯干肌束萎缩，上肢举重物困难、步态不稳；舌肌萎缩，构音困难、言语障碍；颌反射亢进，腱反射亢进而未见病理反射。

诊断、治疗可参见国家职业病诊断标准GBZ43。

【治疗】

拟除虫菊酯类农药中毒（pyrethroid ester pesticides poisoning）无特效解毒药，以对症支持治疗为主。迅速清除毒物，应用2%～4%碳酸氢钠溶液反复冲洗污染的皮肤或彻底洗胃，以促使毒物迅速分解而解毒。口服中毒者，洗胃后灌入活性炭，可吸附本类农药，继而用50%硫酸镁导泻，忌用油类泻药。严重中毒时，可用血液灌流净化血液。对症治疗包括：口腔分泌物多者，用阿托品0.5～1mg肌注或皮下注射；有肺水肿时，阿托品用量可增至1～2mg，但不宜阿托品化；阵发性抽搐、角弓反张者可用西泮类或巴比妥类药物，及时控制抽搐是抢救中毒的关键之一。发生与有机磷农药混配中毒时，应先解救有机磷中毒，并辅以对症治疗。皮肤污染致中毒者用清水冲洗皮肤，维生素E油剂搽涂皮肤。

参考文献

1. Doi H, Kikuchi H, Murai H, et al. Motor neuron disorder simulating ALS induced by chronic inhalation of pyrethroid insecticides. Neurology, 2006, 67(2): 1894-1895.

2. 王爱华. 儿童群体性皮肤拟除虫菊酯类农药中毒93例. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(17): 1193-1194.

第四节　沙蚕毒类农药中毒

沙蚕毒类农药（NTXI）是以海产动物沙蚕所产生的毒素沙蚕毒（nereistoxin, NTX）为原型研制、制备的系列NTX衍生物，具有杀虫活性的仿生农药（NTX insecticides, NTXI），属高效、低残留、广谱杀虫剂。国内常用产品有杀虫双（disosultap，化学名：2-N，N-二甲胺基-1，3-双硫代硫酸钠基丙烷）及其单钠盐杀虫单（monosultap）和多噻烷（polythialan）等。本类毒物属神经毒物。

【毒作用机制】

NTXI易经皮肤、呼吸道和消化道吸收，分布到全身各脏器，以肾最多，胆汁浓度高于其他体液。NTXI在体内转化为NTX，再进一步转化为二氢沙蚕毒（DHNTX）。NTX和DHNTX在体内发挥毒性作用。在肝内经氧化、甲基化解毒，绝大部分由尿排出体外。

NTX的化学结构与乙酰胆碱相似，能和乙酰胆碱受体结合，阻滞神经肌肉传导，拮抗乙酰胆碱的作用，致骨骼肌松弛；尚可抑制突触前释放Ach，引起外周性呼吸麻痹，是致中毒死亡的主要原因。大剂量摄入，可通过血脑屏障，兴奋中枢神经系统引起抽搐。此外，NTXI对乙酰胆碱酯酶有轻度竞争性抑制作用；大剂量NTXI又可兴奋激动M-乙酰胆碱受体，引起支气管、胃肠、子宫平滑肌痉挛、腺体分泌增加，加重气道阻塞，并使瞳孔缩小。

杀虫双所含二甲胺基可将血液中氧化血红蛋白转变为高铁血红蛋白；其含有的硫代硫酸盐的阴离子可与人体细胞色素氧化酶中的铁离子形成络合物，影响该酶活性。

【临床表现】

急性中毒多由口服引起，少数由喷洒农药时吸入或大面积皮肤污染所致。口服中毒大多在0.5～1小时发病，生产性中毒大多在暴露后2～4小时发病。

患者病初起时恶心、呕吐、流涎、腹痛、腹泻等症状，继而出现头昏、头痛、多汗、胸闷、肌束颤动等神经系统表现。严重患者可烦躁不安、抽搐、意识障碍甚至陷入昏迷，瞳孔缩小，可因呼吸肌麻痹致呼吸衰竭而死亡。尚可有心、肝、肾等多脏器损伤发生。全血胆碱酯酶测定轻度下降，但在正常值的50%以上。

杀虫双中毒时轻度中毒表现轻微发绀、兴奋、呼吸浅表、血压下降等；中度中毒时，发绀明显、胸闷、神志不清、循环呼吸衰竭。

长期生产接触可发生接触性皮炎。

【治疗】

沙蚕毒类农药中毒（nereistoxin insecticides poisoning）时彻底用清水或碱性溶液清洗污染皮肤和黏膜。口服中毒可用1%硫酸铜25～50ml催吐后，清水或2%碳酸氢钠洗胃。硫酸铜本身尚可抑制NTXI经胃肠道的转化，使本类农药毒性减小。

含巯基化合物如二巯丙磺钠能恢复被NTX阻遏的神

经肌肉接头的冲动传递，拮抗呼吸抑制作用，但对中枢神经系统症状无治疗作用。重度中毒患者可予二巯丙磺钠治疗，剂量为0.25g静注或肌注，继之每6小时一次，共1～2次。单由本类农药引起中毒时，禁用胆碱酯酶复能剂。

对毒蕈碱样症状明显者，可用小剂量阿托品类药物治疗。

杀虫双口服中毒宜用0.02%高锰酸钾溶液洗胃，高锰酸钾能迅速分解杀虫双为无毒或低毒的硝酸盐、硫酸盐等，只有明确检测到高铁血红蛋白才考虑给予亚甲蓝治疗，并给予氧疗改善缺氧，以及必要的对症支持治疗。

参考文献

陆华新，秦开春，吴萱阶. 杀虫双中毒机制及洗胃液的改进研究. 中国职业医学，2005，32(6)：36-37.

第五节　百草枯中毒

百草枯(paraquat，paraquation)又名克芜踪、对草快，是目前最常用的除草剂。百草枯属快速作用，触杀型、灭生性除草剂，进入泥土后，很快失去活性，无残留毒性。

【毒作用机制】

百草枯属中等毒类，在酸性环境下性质稳定，遇碱性分解，可由胃肠道、皮肤及呼吸道吸收，进入人体后，迅速分布到全身各器官组织，以肺和骨骼中浓度最高，大部分5天内经肾脏由尿排出。百草枯对人体的毒作用机制尚未完全阐明。大多数认为百草枯作为一种电子受体，细胞摄入后，作用于细胞内的氧化-还原过程，产生超氧阴离子自由基O_2^-、H_2O_2、OH^-等，导致细胞膜脂质过氧化，使血清中丙二醛浓度升高，超氧化物歧化酶活性降低，引起以肺部病变类似于氧中毒为主的多脏器损害。病理改变：早期肺泡充血、水肿、炎症细胞浸润，晚期为肺间质纤维化。低剂量摄入(<16mg/kg)可由于进展性的肺纤维化和呼吸衰竭，在数天后死亡。人的经口致死量20%百草枯溶液5～15ml，中毒死亡率高达30%～50%，多系口服所致。

【临床表现】

生产和使用过程中，可通过皮肤和呼吸道吸收，一般全身症状较轻；严重中毒都由口服引起以肺损伤为主的心、肝、肾等多脏器功能损伤，甚至功能衰竭，是导致死亡的主要原因。

(一) 局部刺激反应　皮肤接触部位发生接触性皮炎、皮肤灼伤，高浓度污染指甲，指甲可出现白点、横断、脱落；眼睛接触则引起结膜、角膜灼伤，并可形成溃疡；呼吸道吸入后，鼻、喉产生刺激症状、鼻出血等。

(二) 消化道表现　口服后，出现口、咽喉烧灼感、口腔黏膜糜烂、恶心、呕吐、腹痛、腹泻，甚至呕血、便血、胃穿孔等。重症患者有肝区疼痛、肝脏肿大、触痛、黄疸及肝功能异常。

(三) 肺　肺部病变最突出，而且严重。患者诉胸闷、咳嗽，出现进行性呼吸困难和发绀。两肺可闻及干、湿啰音。严重中毒者，24小时内出现肺水肿、肺出血，1～3天内可因急性呼吸窘迫综合征(ARDS)死亡。一些患者急性中毒控制后1～2周内发生肺间质进行性纤维化，呼吸窘迫又现，并进行性加重，以致呼吸衰竭死亡。X线肺部检查：早期可无异常，以后出现弥漫性斑片状或网状阴影。肺部CT检查更能反映肺部病变进行性的发展。肺功能检查表现为弥散障碍、中等度气道阻塞和(或)限制性通气异常。偶有发生食管破裂、纵隔气肿、皮下气肿和气胸的报道。

(四) 泌尿系统　中毒患者可出现尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激症状及尿常规异常，甚至发生急性肾功能衰竭。

(五) 其他　可发生中毒性心肌炎、精神神经症状(抽搐、昏迷等)，个别患者发生高铁血红蛋白血症。

【治疗】

百草枯中毒(paraquat herbicide poisoning)无特效解毒剂，治疗以减少毒物吸收、促进体内毒物清除和对症支持治疗为主。彻底清洗被污染的皮肤、黏膜和眼睛。经口中毒者立即催吐，用清水或2%碳酸氢钠彻底洗胃，洗胃时应避免引起食管或胃穿孔。然后用30%漂白土、皂土或活性炭60g灌胃，以吸附胃肠内的百草枯，再予以硫酸镁、硫酸钠或20%甘露醇导泻，重复应用，直至粪便中出现吸附剂。基层单位，可就地取清洁黏土调成混悬液，灌服，再用硫酸镁导泻，以清除毒物。早期、反复应用血液灌流和血液透析净化血液或血浆置换技术，可使预后改观。

防治肺损伤：及时给以抗氧剂，如维生素E、维生素C、乙酰半胱氨酸、还原型谷胱甘肽等。褪黑激素可通过清除羟基、过氧化氢、过氧亚硝酸盐阴离子等直接发挥抗氧化作用。避免高浓度氧吸入，以免加重肺损伤。当PaO_2<5.3kPa(40mmHg)或发生ARDS时，可吸入>21%氧浓度的气体，或用呼气末正压呼吸给氧。早期应用糖皮质激素和免疫抑制剂，如硫唑嘌呤、环磷酰胺等，抑制炎症，减少粒细胞和巨噬细胞诱导的活性氧簇生成，以期减轻肺水肿和阻断肺纤维化病变。近来肿瘤坏死因子α(TNF-α)抑制剂有较多成功救治百草枯中毒的病例报道，作者体会静脉输注治疗的英利昔单抗较皮下注射的依那西普疗效更佳。

中毒剂量和接毒后就诊时间是影响预后的重要因素。

参考文献

1. 史晶，高渝峰，黄澎，等. 急性百草枯中毒致多器官功能障碍综合征的临床分析. 中华劳动卫生职业病杂志，2011，29(7)：519-521.

2. 王鑫. 急性百草枯中毒肺损伤治疗新进展. 世界急危重病医学杂志，2007，4(3)：1880-1883.

3. 段海玲，王宗宝，魏兆丽. 百草枯中毒并发自发性纵隔气肿、皮下气肿、气胸 1 例. 实用全科医学，2007，5(8)：737.

4. 李春凤，郭小刚，石金河，等. 急性百草枯中毒患者氧化损伤水平的变化及意义. 中国现代医学杂志，2007，17(7)：862-863.

5. RJ Dinis-Oliveria，JA Duarte，A Sanchez Navarro，et al. Paraquat poisoning，mechanisms of lung toxicity，clinical feature and treatment. Critical Reviews in toxicology，2008，38：13-71.

6. Hyo-Wook Gil，Mun-Sookany，Jong-OH Yeng，et al. Association between plasma paraquat level and outcome of paraquat in 375 paraquat poisoning patients. Clinical Toxicology，2008，48：515-518.

第六节　杀鼠剂中毒

杀鼠剂(rodenticide)根据作用机制、化学结构，大体分为 7 类。①抗凝血杀鼠剂：最广泛使用的一类杀鼠剂，如敌鼠、华法林(杀鼠灵)、氯鼠酮、溴敌隆等；②痉挛剂：如氟乙酰胺、氟乙酸钠、毒鼠强等；③硫脲类：如安妥、抗鼠灵等；④有机磷酸酯类：如毒鼠灵、除毒灵等；⑤氨基甲酸酯类：如灭鼠安、灭鼠腈等；⑥无机化合物：如磷化锌、硫酸钡、三氧化二砷等；⑦天然植物性杀鼠剂：如红海葱、士的宁等。因灭鼠多用毒饵法，可因误食中毒，也有自杀、他杀中毒者。

(一) 敌鼠(diphacinone)　又名双苯杀鼠酮，化学名 2-二苯基乙酰基-1，3-茚满二酮，化学结构与双香豆素相似。纯品及其钠盐敌鼠钠均难溶于水，可溶于酒精等有机溶剂，稳定性好，长期保存不变性。属高毒类。

本品易经胃肠道、呼吸道(粉末)及皮肤吸收，通过肝微粒体酶羟基化。在人体内半衰期为 15～20 天。在体内通过与维生素 K 的竞争作用，取代生物酶中的维生素 K，引起维生素 K 缺乏。维生素 K 缺乏使肝脏合成凝血酶原及凝血因子Ⅶ、Ⅸ和Ⅹ前体中谷氨酸转变为 γ-羟基谷氨酸减少从而使凝血时间及凝血酶原时间延长，并可破坏毛细血管的通透性，极轻微的损伤即可导致出血。

中毒方式以经口中毒为主。中毒早期有恶心、呕吐、腹痛、头晕、乏力等症状，1～3 天出现出血症状。轻者往往在损伤处如创口、刷牙后出现渗血不止；重者呈自发性全身出血症状，可因内脏器官大出血，导致出血性休克或颅内出血甚至死亡。

治疗中，除尽早催吐、洗胃、导泻以清除毒物外，及早足量使用特效拮抗剂维生素 K_1 10～20mg 肌注或静注，每日 2～3 次，直至凝血酶原时间完全恢复正常。重度中毒者，维生素 K_1 可用达 120mg/d 静脉滴注，并可输注新鲜血或凝血酶原复合物，以迅速止血。并予以对症支持治疗。

(二) 安妥(antu)　安妥为 α-萘基硫脲(α-naphthyl thiourea)的缩略词，纯品为白色结晶，工业品为灰色或灰褐色结晶粉末。性质稳定，受潮结块，再研碎仍不失效。属高毒类，引起人中毒的最小剂量约为 5.6mg/kg。成人口服致死量 1～40g，敏感者 0.5g 也可致死。安妥经胃肠道、呼吸道吸收，分布于肺、肝、肾及神经系统，大部分由尿排出。安妥对黏膜有刺激作用，主要损害肺毛细血管，增加其通透性，产生肺水肿、肺出血、胸膜炎和胸腔积水，也可致肝、肾变性坏死。可破坏胰岛 β 细胞，影响糖代谢，引起糖尿。

吸入安妥粉尘引起的中毒一般较轻，有恶心、气短、体温下降等。口服中毒时，首先出现口部烧灼感、恶心、呕吐、口渴、胃灼热、头晕、乏力、躁动，数小时内血糖呈一过性升高。严重中毒时，刺激性咳嗽，咳出粉红色泡沫痰，呼吸困难、发绀、肺水肿、胸腔积液、抽搐、昏迷。部分患者出现肝肿大、黄疸、血尿及蛋白尿等。

治疗以对症为主，无特效解毒剂。催吐、洗胃、导泻可用清水或生理盐水。忌用碱性溶液和油类溶液。积极防治肺水肿，可应用糖皮质激素。必要时使用呼气末正压呼吸。半胱氨酸 100mg/(kg·d)肌注；或还原型谷胱甘肽 300～600mg 肌注或静注，可降低硫脲衍生物的毒性；10%硫代硫酸钠 20～30ml 静注可降低安妥毒性。

(三) 灭鼠优(pyrinuron)　又名抗鼠灵、吡明尼，化学名 1-(3-甲基吡啶)-3-(4-硝基苯基)脲。为淡黄色粉末。主要经胃肠道吸收，通过肝脏微粒体代谢，代谢产物可由尿和胆汁排出。属高毒类，引起人中毒的最小剂量为 5.6mg/kg。灭鼠优破坏胰岛 β-细胞及葡萄糖代谢；抑制烟酰胺代谢，造成 B 族维生素严重缺乏，使中枢神经和周围神经肌肉接头部、自主神经和心脏传导等方面发生障碍。口服中毒早期以胃肠道症状为主：恶心、呕吐、腹痛、食欲减退，数小时后出现位置性低血压、晕倒、尿潴留、四肢疼痛性感觉异常、感觉缺失、肌力减退、行走困难、小脑性共济失调、视觉障碍等神经系统症状。严重者可发生昏迷、癫痫样大发作，因呼吸、循环衰竭死亡。中毒早期出现短暂低血糖，以后出现高血糖，常伴发酮症酸中毒，并见血清淀粉酶和脂肪酶活性增高。口服中毒时，及时催吐、洗胃、导泻。控制高血糖。早期给予足量烟酰胺(200～400mg)，加入补液中，每日 1～2 次。禁用烟酸，以免因血管扩张，而使血压控制复杂化。

(四) 毒鼠强(tetramine, tetramethylene disulfotetramine)　简称四二四、TET，俗称没鼠命、一扫光、三步倒、闻到死。化学名为四亚甲基二砜四胺，系无臭、无味的白色粉末。本品为中枢神经系统刺激剂，属剧毒类灭鼠剂，人的口服致死量为 0.1～0.2mg/kg(5～12mg)。本品经胃肠道、呼吸道吸收，以原形由尿排出。因阻断 γ-氨基丁酸受体而拮抗 γ-氨基丁酸的作用，刺激中枢神经系统，特别对脑干有强烈刺激作用，引起阵发性痉挛。此作用为可逆性抑制。在体内可引起二次中毒。绝大多数中毒由误食或自服被毒鼠强污染的食物所致。

急性口服中毒的潜伏期为 10～30 分钟，也有个别长达 13 小时。消化系统表现有恶心、呕吐、上腹部烧灼感、腹部胀痛；严重者发生呕血。神经系统表现为头痛、头晕、口唇

麻木、躁狂等，严重中毒者可突然晕倒、癫痫样大发作，发作可持续数分钟至10多分钟，一天发作数次至数十次。可因剧烈抽搐、昏迷、强直性惊厥，导致呼吸衰竭而死亡。脑电图可见α波部分受抑制，出现中波幅δ波和θ波。循环系统表现有胸闷、心悸感，可有不同程度的窦性心动过缓，甚至慢到每分钟30次，并发阿-斯综合征。心电图示ST-T改变、QT间期延长，心律失常，部分患者有不同程度的心肌酶升高，可能与肌肉抽搐有关。也有肝脏肿大、触痛发生，伴肝功能异常。肝脏活检主要为肝细胞变性和脂肪浸润，伴间质炎症。个别患者出现肉眼血尿、无尿，血尿素氮、肌酐升高，发生急性肾功能衰竭。呼吸衰竭是毒鼠强中毒死亡的主要原因。

无特效解毒剂。口服中毒者及时给予催吐、洗胃，并留置胃管24小时，反复洗胃；同时，胃管内灌入活性炭50～100g，并予以50%硫酸镁或20%甘露醇导泻，以减少毒物吸收，防止二次中毒合并多脏器功能衰竭。以巴比妥类、苯妥英钠或地西泮控制抽搐，保护脑、心、肝、肾等脏器功能。呼吸衰竭发生时，予以气管插管或气管切开，人工呼吸。多次行血液灌流、血液透析、血浆置换，在重度毒鼠强中毒中显示明显的疗效，即使中毒已48小时，疗效仍可靠。近年来，应用二巯丙磺钠治疗毒鼠强中毒的病例报道增多，尚不能确定其对毒鼠强具有特效解毒作用。

（五）氟乙酰胺（fluoroacetamide） 又名敌蚜胺、氟素儿，具有高毒性。为无臭、无味的白色结晶。性质较稳定，在通常情况下，经长期保存或煮沸、高温、高压处理，毒性不变。常因误服本品或食用本品毒死的禽畜引起中毒。也可经皮肤吸收引起中毒，并造成死亡。氟乙酰胺进入体内后经脱胺形成氟乙酸，干扰正常的三羧酸循环，导致三磷酸腺苷合成障碍及柠檬酸在体内蓄积；丙酮酸代谢受阻，正常氧化磷酸化障碍；氟乙酸可直接损害中枢神经系统、心血管系统和消化系统，甚至呼吸抑制死亡。氟乙酸可与体内钙离子结合，使血钙下降；可引起糖代谢紊乱。口服致死量为2～10mg/kg。

急性中毒的潜伏期与吸收途径及摄入量有关，一般为10～15小时。临床表现有：

1. 神经系统 轻者头晕、头痛、乏力、倦怠、四肢麻木、易激动，患者可出现烦躁不安、肌肉震颤、肢体阵发性抽搐；重者意识模糊以致昏迷、大小便失禁、腱反射亢进及肌张力增高。抽搐是氟乙酰胺中毒最突出的表现，来势凶猛，反复发作，进行性加重，常导致呼吸衰竭而死亡。

2. 心血管系统 可有心悸、心跳加快、心音低钝，严重者发生心室颤动或心搏骤停。心电图显示QRS低电压、QT间期延长、ST段改变，并可出现U波。

3. 消化系统 口服中毒者有口渴、食欲缺乏、恶心、呕吐，伴血性呕吐物，上腹烧灼样疼痛，也可有腹泻，肝功能损害发生。

4. 其他 反复抽搐者可见体温升高，并可见血清中肌酸磷酸激酶、谷草转氨酶、乳酸脱氢酶升高。部分患者可出现肾脏损害。也可有低血糖发生，血清钠离子、钙离子降低。

皮肤污染引起中毒者，立即脱去污染的衣服，彻底清洗污染的皮肤；口服中毒者应彻底洗胃并给予生鸡蛋清或氢氧化铝保护胃黏膜。氟乙酰胺中毒的特效解毒药是乙酰胺（解氟灵），用法：成人每次2.5～5.0g，每日2～4次，肌内注射；重症患者可给予5.0～10.0 g，一般连用7天。在没有乙酰胺的情况下，可用无水乙醇抢救：无水乙醇5ml溶于10%葡萄糖100ml，静脉滴注，每日2～4次。亦有使用谷氨酰胺治疗的病例报道。对症支持治疗的重点是控制抽搐，防治脑水肿，保护心脏。给予大剂量葡萄糖及能量合剂治疗，可明显改善中毒症状。重度中毒患者可实施血液灌流治疗，必要时可重复血液灌流，以避免“二次中毒”。

参考文献

1. 李雅丽，王玉玲，杨新玲，等. 急性溴敌隆中毒的临床分析. 中华劳动卫生职业病杂志，2011，29(7)：545.

2. 管向东，杨晓光，周启栋. 中国急危重症诊断治疗学. 北京：人民卫生出版社，2009.

3. 郭建勋，张虎连. 成功救治9例重度毒鼠强中毒患者的体会. 中国危重病急救医学，2007，19(5)：310.

4. 温宇英. 毒鼠强中毒的治疗方法研究. 中国急救医学，2007，27(1)：59-61.

5. 林秋红，江朝强，刘薇薇. 急性毒鼠强中毒临床分析. 中国工业医学杂志，2002，15(2)：95.

6. 邓会英，高岩，李颖杰，等. 血液灌流抢救重度氟乙酰胺中毒的疗效观察. 中国当代儿科杂志，2007，9(3)：253-254.

7. 谭红线，夏日. 氟乙酰胺中毒125例临床分析. 医学临床研究，2006，23(1)：79-80.

8. Kent R Olson. Poisoning and drug overdose. 3th ed. California：Simon Schuster company，1999.

第四章　有害气体中毒

邹和建

第一节　刺激性气体中毒

刺激性气体多在工农业生产环境中遇到，亦可因意外事故危害周围人群。刺激性气体主要对呼吸道黏膜、眼及皮肤有直接刺激作用。呼吸道是有害气体侵入人体的主要途径。吸入后，轻者表现为上呼吸道刺激或支气管炎症状，重者产生中毒性肺炎或中毒性肺水肿，且可发展为急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome，ARDS）。损害的严重程度主要取决于吸入气体的理化特性、浓度及暴露时间的长短。

【种类】

常见的刺激性气体有：①酸类：无机酸，如硫酸、硝酸、盐酸、氢氟酸；有机酸，如甲酸、乙酸、丙酸、乙二酸、丙烯酸等；②成酸氧化物：二氧化硫、三氧化硫、二氧化氮、四氧化二氮等；③氨及胺：氨、甲胺、乙胺、丙烯胺等；④光气；⑤卤代烃类：八氟异丁烯、氟光气、聚四氟乙烯裂解气、溴甲烷、氯化苦等；⑥酯类：如硫酸二甲酯、醋酸甲酯等；⑦醛类：如甲醛、乙醛、丙烯醛等；⑧醚类：氯甲甲醚等；⑨金属与类金属化合物烟尘：如羰基镍、氧化镉等。

按刺激性气体的化学特性可分为：①高水溶性刺激性气体，有氯气、氨气、二氧化硫等。这类毒物在水中的溶解度大，在眼和上呼吸道的潮湿组织表面很快溶解，形成酸或碱类物质，产生速发的、强烈的刺激作用。临床表现主要为刺激症状。如大量吸入出现肺水肿时常无潜伏期；②低水溶性刺激性气体，如氮氧化物、光气、硫酸二甲酯、羰基镍等。因溶解度小，对上呼吸道的刺激作用弱，气体吸入量就相对增多，且易进入呼吸道深部，因而引起中毒性肺炎、肺水肿的可能性大，发病有一定的潜伏期。潜伏期随吸入毒物的量、毒物浓度及接触时间增加而缩短，但与溶解度成反比。

【临床类型】

（一）中毒性呼吸道炎症　大多由高水溶性刺激性气体引起。吸入后立即出现黏膜刺激症状。临床表现有鼻炎、咽炎、声门水肿及气管、支气管炎等呼吸道症状。长期反复吸入低浓度刺激性气体可引起慢性鼻炎、支气管炎、支气管哮喘或慢性阻塞性肺病（COPD），表现为鼻干、鼻痒、嗅觉减退、咽干、咽痛、胸闷、气急、咳嗽、咳痰，偶有痰中带血。慢性喘息型支气管炎恢复较困难。

（二）中毒性肺炎　刺激性气体进入呼吸道深部，到达肺泡，易引起肺实质的炎症反应。此外，锰、镉等烟尘吸入及汽油呛入肺内而引起肺炎，亦是常见原因。中毒性肺炎的症状除上呼吸道刺激症状外，主要表现为胸闷、胸痛、气急、剧咳、咳痰，有时痰中带有血丝。吸入汽油引起的吸入性肺炎，胸痛尤为突出，表现为患侧刺痛或刀割样疼痛，一般4～5天后症状减轻。白细胞总数和中性粒细胞比例均增高，2～3天内可恢复正常，如白细胞持续增高，则有继发细菌感染的可能。X线征象可有局部片状阴影和密度不高的点状阴影，肺纹理增粗，边缘不整，上肺野较为清晰。

（三）中毒性肺水肿及ARDS　刺激性气体吸入引起呼吸系统疾病中，以中毒性肺水肿及ARDS最为严重。ARDS往往是由肺水肿发展而来。吸入水溶性小的刺激性气体后，即刻黏膜刺激症状较轻，仅有呛咳、胸闷及恶心，阳性体征很少，仅咽部及眼结膜充血，偶闻干啰音。脱离接触后上述症状可明显减轻或基本消失（假愈期），但经数小时至数十小时后，病情突然加重，出现胸闷、咳嗽加重，且有呼吸困难、发绀、烦躁、咳粉红色泡沫痰，两肺可闻及弥漫性湿啰音。部分患者呼吸困难呈进行性加剧，进而演变为ARDS，如不及时抢救，可因呼吸循环衰竭而危及生命；吸入水溶性大的刺激性气体后，则立即出现明显的眼和上呼吸道黏膜刺激症状，随即出现肺水肿的症状和体征，进而可发展为ARDS。危重患者可并发喉头水肿、纵隔气肿、气胸、肺不张。X线胸片检查早期可见两肺纹理模糊，有广泛网状阴影或散在细粒状阴影，肺野透亮度降低，随着病情发展，出现大片均匀密度增高阴影或大小与密度不一、边缘模糊的片状阴影，广泛分布于两肺野，少数呈蝴蝶翼状。

【诊断】

根据刺激性气体吸入史，临床表现、实验室检查及影像学检查，一般不难作出诊断。但疑似与职业因素有关，应由具有职业病诊断资质的医疗机构具有职业病诊断资质的医师依据国家职业病诊断标准集体讨论后作出诊断。

【治疗】

立即脱离刺激性气体环境。对成酸性气体可用5%碳酸氢钠溶液雾化吸入；成碱性气体用3%硼酸溶液雾化吸入，起到中和作用，以减轻呼吸道刺激症状。如咳嗽频繁，并有气急、胸闷等症状，可用0.5%异丙基肾上腺素1ml和地塞米松2mg，加水至3ml雾化吸入，需要时应用解痉、祛痰、抗感染药物。吸入水溶性小的刺激性气体后，即使当时临床表现轻微，亦应卧床休息，保持安静，密切观察72小时。有气急、胸闷等症状时，均应给予氧疗，一般用鼻导管吸入，氧流量5～6L/min。肺水肿时吸入有机硅消泡剂(二甲基硅酮)，以清除气道水泡，增加氧吸入。发生ARDS时采用加压给氧或给予呼气末正压呼吸(PEEP)；应早期、大量、短程使用糖皮质激素。常用地塞米松20～40mg/d、氢化可的松400～1000mg/d或甲泼尼龙100～200 mg/d，一般使用3～5天，病情好转后减量或停用。为防止闭塞性细支气管炎或肺纤维化，可在减少剂量后维持使用一定时间。氢溴酸东莨菪碱有松弛平滑肌、减少黏液分泌、改善微循环的作用，常用量为0.01～0.1mg/kg，静脉给药，每15～30分钟一次，一般用1～4次，对肺水肿、ARDS有一定疗效。危重患者应防止窒息发生，必要时行气管切开，纠正酸碱失衡和水、电解质紊乱，积极处理肺部感染、气胸、多脏器衰竭等并发症。

第二节 氰化物中毒

吸入性氰化物中毒(cyanide toxicity)主要见于事故或意外，主要化学物为氰化氢。亚铁氰化物和铁氰化物在一般条件下是低毒的，但在加热或遇酸作用后能生成剧毒的氰化氢。

【毒作用机制】

氰化氢通过呼吸道进入体内后析出氰离子，迅速与细胞线粒体内氧化型细胞色素氧化酶的三价铁结合，阻止了氧化酶中三价铁的还原，也就阻断了氧化过程中的电子传递，使组织细胞不能利用氧，形成细胞内窒息。某些腈类化合物在体内不释放CN^-，而是直接抑制中枢神经系统，或具有强烈的呼吸道刺激作用或致敏作用，如异氰酸酯类、硫氰酸酯类等。

【临床表现】

吸入高浓度氰化氢气体可引起猝死。非猝死型患者呼出气中有苦杏仁气味。根据中毒的轻重程度可分别表现为眼和上呼吸道刺激症状，进而出现呼吸困难，并有胸闷、头痛、心悸、心率增快，皮肤黏膜呈樱桃红色，随即出现强直性和阵发性痉挛甚至角弓反张。如不及时抢救，患者昏迷加重、血压骤降、呼吸浅而不规则，出现发绀、反射消失，很快呼吸先于心跳停止而死亡。

【治疗】

氰离子在体内易与三价铁结合，在硫氰酸酶参与下再同硫结合成毒性很低的硫氰酸盐从尿排出。所以高铁血红蛋白形成剂和供硫剂的联合应用可达到解毒的目的。

急性中毒时治疗：

1. 使患者迅速脱离中毒现场，眼污染时用大量清水冲洗；

2. 立即将亚硝酸异戊酯1～2支放在手帕中压碎，给患者吸入15～30秒，间隔2～3分钟再吸1支，直至静脉注射亚硝酸钠为止；

3. 立即用3%亚硝酸钠10～15ml，加入25%葡萄糖液20ml，静脉缓慢注射，不少于10分钟。注射时注意血压，如有休克先兆，应停止应用本药；

4. 紧接着用同一针头，以相同速度注入50%硫代硫酸钠20～40ml。必要时可在1小时后重复注射半量或全量。轻度中毒者单用此药即可；

5. 4-二甲氨基苯酚(4-dimethylaminophenol，4-DMAP)和对氨基苯丙酮(PAPP)为高铁血红蛋白生成剂。轻度中毒口服4-DMAP及PAPP各1片；较重中毒立即肌注10% 4-DMAP 2ml；重度中毒立即用10% 4-DMAP 2ml肌注，50%硫代硫酸钠20ml静脉注射，必要时1小时后重复半量。本品效价高，作用快，副作用小。应用本品者严禁再用亚硝酸类药品，防止高铁血红蛋白形成过度(发绀症)。

第三节 一氧化碳中毒 (carbon monoxide poisoning)

在化学工业中，合成光气、甲醇、羰基镍等都需一氧化碳(CO)作为原料。在生产和生活中，凡含碳物质燃烧不完全时，均可产生CO气体，如炼钢、炼焦、矿井放炮、内燃机排出的废气等。生产过程中防护不周或通风不良可发生急性CO中毒。家庭用煤炉、煤气热水器产生的CO及煤气泄漏，则是生活性中毒最常见的原因。

【毒作用机制】

CO经呼吸道吸入后，立即与血红蛋白结合形成碳氧血红蛋白(HbCO)。CO与血红蛋白亲和力较O_2大200～300倍，HbCO解离速度又仅为氧合血红蛋白的1/3600。HbCO不仅不能携带氧，而且还影响HbO_2的解离，阻碍氧的释放和传递，导致低氧血症，引起组织缺氧。CO可与肌

球蛋白结合，影响细胞内氧弥散，损害线粒体功能。CO还与线粒体中细胞色素 a_3 结合，阻断电子传递链，延缓还原型辅酶Ⅰ(NADH)的氧化，抑制细胞呼吸。急性CO中毒导致脑缺氧后，脑血管迅即麻痹扩张，脑容积增大。脑内神经细胞ATP很快耗尽，钠钾泵不能运转，细胞内钠离子积累过多，结果导致严重的细胞内水肿。血管内皮细胞肿胀，造成脑血液循环障碍，进一步加剧脑组织缺血、缺氧。由于酸性代谢产物增多及血脑屏障通透性增高，发生细胞间质水肿。由于缺氧和脑水肿后的脑血液循环障碍，可促使血栓形成、缺血性软化或广泛的脱髓鞘变，致使一部分急性CO中毒患者经假愈期，随后又出现多种神经精神症状的迟发性脑病。

【临床表现】

轻度中毒者有头痛、眩晕、乏力、心悸、恶心、呕吐及视力模糊。病情严重时皮肤、口唇黏膜、甲床偶可呈现樱桃红色，呼吸及心率加快，四肢张力增强，意识障碍程度达深昏迷或去大脑皮质状态。最终因呼吸循环衰竭而死亡。部分病例可并发筋膜间隙综合征，如受压部位出现皮肤大水疱和红肿及感觉运动障碍等症状。约3%～30%严重中毒患者抢救苏醒后约经2～60天的假愈期，出现迟发性脑病的症状，表现为痴呆木僵、定向障碍、行为异常、震颤麻痹综合征、偏瘫、癫痫、感觉运动障碍。长期低浓度接触可出现头晕、头痛、失眠、乏力、记忆力减退等症状。

【诊断】

根据CO接触史和中枢神经损害的症状和体征，诊断一般并不困难。病史询问有困难时，应与脑血管意外、脑膜脑炎、糖尿病酮症酸中毒等相鉴别。血中HbCO测定有确定诊断价值。正常人血液中HbCO含量可达5%～10%(尤以吸烟者为多)，轻度CO中毒者HbCO含量为10%～30%，中度CO中毒者HbCO含量30%～50%，严重中毒时，约在50%以上，但HbCO含量与临床症状间可不完全呈平行关系。

【治疗】

积极纠正缺氧和防治脑水肿：

1. 立即使中毒者脱离中毒现场，移至空气新鲜处，保持呼吸道通畅。

2. 吸氧　以提高吸入气中的氧分压。对昏迷或有昏迷史的患者，以及出现明显心血管系统症状、HbCO明显增高(一般>25%)者，应给予高压氧治疗。高压氧治疗可以使血液中物理溶解氧增加，供组织、细胞利用，并使肺泡氧分压提高，可加速HbCO的解离，促进CO清除，其清除率比未吸氧时快10倍，比常压吸氧快2倍。高压氧治疗不仅可缩短病程，降低病死率，而且还可减少或防止迟发性脑病的发生。

3. 防治脑水肿　急性中毒后2～4小时即可出现脑水肿，24～48小时达高峰，可持续多天。应及早应用高渗脱水剂、利尿药和糖皮质激素(如地塞米松，20～40mg/d)等药物，以防治脑水肿，促进脑血液循环，维持呼吸循环功能。并予对症治疗和支持治疗。

4. 经抢救苏醒后，应绝对卧床休息，密切观察2周，加强护理，及时发现并治疗迟发性脑病。

第四节　急性硫化氢中毒

硫化氢(hydrogen sulfide，H_2S)是具有刺激性和窒息性的无色气体。低浓度接触仅有呼吸道及眼的局部刺激作用，高浓度时全身作用较明显，表现为中枢神经系统症状和窒息症状。硫化氢具有"臭蛋样"气味，但极高浓度很快引起嗅觉疲劳而不觉其味。采矿、冶炼、甜菜制糖、制造二硫化碳、有机磷农药，以及皮革、硫化染料、颜料、动物胶等生产工业中都有硫化氢产生；有机物腐败场所如沼泽地、阴沟、化粪池、污物沉淀池等处作业时均可有大量硫化氢逸出，作业工人中毒并不少见。

【毒作用机制】

硫化氢通过呼吸道进入机体，与呼吸道内水分接触后很快溶解，并与钠离子结合成硫化钠，对眼和呼吸道黏膜产生强烈的刺激和腐蚀作用。硫化氢吸收后主要与呼吸链中细胞色素氧化酶及二硫键(—S—S—)起作用，影响细胞氧化过程，造成组织缺氧。吸入极高浓度时，强烈刺激颈动脉窦和主动脉体的化学感受器，反射性地引起呼吸停止；也可直接引起呼吸中枢麻痹，导致窒息，造成"闪电型"(或称"电击样")死亡。

【临床表现】

按吸入硫化氢浓度及时间长短不同，临床表现轻重不一。轻者主要是刺激症状，表现为流泪、眼刺痛、流涕、咽喉部灼热感，或伴有头痛、头晕、乏力、恶心等症状。检查可见眼结膜充血、肺部可有干啰音，脱离接触后短期内可恢复；中度中毒者黏膜刺激症状加重，出现咳嗽、胸闷、视物模糊、眼结膜水肿及角膜溃疡，有明显头痛、头晕等症状，并出现轻度意识障碍，肺部闻及干性或湿性啰音，X线胸片显示肺纹理增多或有片状阴影；重度中毒出现昏迷、肺水肿、呼吸循环衰竭；吸入极高浓度($1000mg/m^3$以上)时，可出现"闪电型死亡"。严重中毒可有心肌损害如心肌梗死样表现和发生神经精神后遗症。

【治疗】

一般采用综合疗法，以对症治疗为主：

1. 吸氧　有条件者给予高压氧治疗，每次吸氧30～40分钟，中间休息10分钟，每日1～2次。

2. 糖皮质激素、呼吸兴奋剂应用。

3. 维护重要脏器功能。对有肺水肿、脑水肿、循环功能障碍、肺部感染者给予相应治疗。

4. 猝死者立即行心肺脑复苏。

5. 亚硝酸钠在急性硫化氢中毒时的应用及疗效，尚有争议，仅在致死性硫化氢中毒患者中考虑使用。

第五节　氧　中　毒

氧是人类及绝大部分生物赖以生存的重要物质。缺氧可使机体产生一系列损害，但人体吸入过多的氧也将导致一系列生理功能紊乱和脏器功能损害，甚至导致死亡，称为氧中毒(oxygen poisoning)。临床上纯氧吸入、高压氧(hyperbaric oxygen，HBO)治疗、潜水作业、高气压作业、宇宙飞行等吸氧情况下，均有可能发生氧中毒。

【毒作用机制】

氧中毒的发生与吸入气体中氧绝对分压(氧压)及吸入时间有关，并不取决于吸入气中的含氧百分比。在一个大气压(atmosphere absolute，ATA)时，空气中氧压为21kPa。常压下吸入纯氧时，氧压一般不超过100 kPa；当氧压大于100 kPa时称为高压氧。在呼吸气中氧压低于50 kPa时，不会出现任何不适；当氧压超过50 kPa时，在连续呼吸达到一定时程后，轻者可暂时干扰正常生理功能，重者可引起人体生理功能丧失，组织结构变化，临床出现窒息、惊厥、中毒性休克，直至死亡。目前认为氧中毒对人体的危害主要归因于细胞内产生的氧自由基或活泼性氧合物，包括单态氧(O_2)、超氧化物(O_2^-)、过氧化氢(H_2O_2)、氢氧基(HO·)、过氧化物、氢氧化物、一氧化氮(NO)、脂质环氧化物以及次氯酸等。正常情况下，体内代谢可产生少量自由基，但较快被体内抗氧化物质如巯基化合物、维生素E和C、硒、辅酶Q，以及通过超氧化物歧化酶、谷胱甘肽还原酶、过氧化物酶等的作用而降解灭活。当体内氧压过高，组织细胞内氧大量增加时，形成的自由基和活泼性氧化物超过组织细胞灭活能力，即可导致细胞膜脂质过氧化反应，使细胞膜结构受损，通透性增加；细胞内蛋白质构型改变，巯基酶失活，脱氧核糖核酸(DNA)损伤；细胞内呼吸链受损，细胞内谷胱甘肽氧化过程中的氧化还原状态的改变、线粒体内吡啶核苷酸、还原型辅酶Ⅰ(NADH)产生氧化，从而导致能量生成和细胞代谢障碍。其他与氧中毒有关的机制包括HBO对组织器官的直接毒性作用、神经-体液因素参与等。

【临床表现】

临床上根据主要累及器官不同，将氧中毒分为肺型氧中毒、脑型氧中毒及眼型氧中毒。当吸入60～100kPaO_2时，其毒性主要表现为视觉功能受损(眼型)；100～200kPa时，表现为呼吸功能受损(肺型)；达到300kPa以上时主要出现中枢神经系统症状、体征(脑型)。这一人为划分并不说明各型之间的症状、体征是相互独立的，只是突出的症状、体征不同而已。氧中毒的发生尚受诸多因素影响如睡眠、体质差异、代谢营养、药物因素、环境温度、劳动强度的不同，其发生及临床表现存在相当大的个体间差异和个体本身不同时间的差异。

1. 肺型氧中毒　主要发生在氧分压为1～2ATA时，早期症状为吸氧过程中出现胸骨后不适、疼痛，吸气时加重，频繁咳嗽。进行性呼吸困难，甚至出现急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。双肺可闻及干、湿啰音。X线胸片检查可见双侧小斑片状阴影，或呈现致密混浊样大片阴影，类似大叶性肺炎。肺活量(VC)是监测肺型氧中毒程度最灵敏的指标，早期即可出现VC减低，并随着症状加重而不断下降。脱离HBO后，尽管症状可在较短时间内恢复，但VC还会继续有所下降，需1～3天后才能完全恢复。

2. 脑型氧中毒　主要发生在超过3ATA时，可分为三期：

(1) 前驱期：大多表现为自主神经系统功能紊乱。患者面色苍白、出冷汗、恶心、眩晕、胸骨后痛、欣快或烦躁不安、幻听、幻视、心悸不适，进而出现面肌阵挛、震颤、呼吸脉搏加快、血压升高，少数患者出现虚脱。

(2) 惊厥期：突然出现癫痫大发作，全身呈强直性或阵挛性抽搐，每次持续10～60秒，知觉丧失，大小便失禁。此时如脱离HBO环境，可在5～10分钟后逐渐恢复知觉。严重者还会发作1～2次。回到常压后仍有意识模糊，可能逐渐清醒并诉疲劳、头痛、恶心。

(3) 昏迷期：如惊厥后仍暴露在HBO中，即可反复发作进入昏迷期，部分患者因呼吸衰竭而死亡。

3. 眼型氧中毒　长期吸入60～100kPaO_2时，可十分缓慢地发病。典型改变为视网膜萎缩及晶状体后纤维组织增生，导致周边视野缩小，继而中心视力及色觉呈进行性减退，严重时可发展为双目失明。新生儿尤其是早产儿因体内缺乏Vit E及谷胱甘肽，使机体对氧毒性易感性增加，用氧后血氧浓度过高可使发育中的视网膜血管收缩，引起视网膜毛细血管坏死、阻塞、增生和纤维渗出，如不及时停止吸氧或降低氧分压，可造成远期视力障碍，甚至失明。因此新生儿吸氧时氧浓度不宜超过40%。

【治疗及预防】

治疗关键在于及时发现并尽快脱离HBO环境。高压氧舱治疗中发生氧中毒应立即用压缩空气通风换气，降低舱内氧浓度或立即降低舱压，均可使氧分压迅速下降。但是患者惊厥时，呼吸肌不能动作，此时过快减压，可诱发肺气压伤。

脑型氧中毒：可采用地西泮10mg，缓慢静脉注射，1小时后可重复给药，也可采用苯妥英钠、苯巴比妥等抗惊厥药。惊厥时应防止患者身体及舌的意外损伤。

肺型氧中毒：轻者数小时即可恢复，重者用抗生素预防肺部感染，加强支持治疗，促进肺部病变吸收。

眼型氧中毒：重在预防，在长时间吸氧治疗过程中应定时检查眼底，一旦出现眼底血管痉挛及视力下降、模糊，应立即停止吸氧或将氧浓度降至40%以下(1ATA条件下)。

氧疗中应注意：

1. 吸入高压氧的时间必须严格限制，吸入100kPa(1ATA)氧分压的时间一般不应该超过8小时，原则上应采用间断吸氧；

2. 长期氧疗时吸氧不宜超过50kPa(0.5ATA)，尤其是使用呼吸机时，应注意抽样检查；

3. 利用紧闭麻醉机进行人工呼吸时，因氧浓度过高，故使用时间不宜过久，一般以24小时为限；

4. 弥漫性肺泡充血、水肿并有严重缺氧时，因治疗需要必须吸入高浓度氧时，应注意积极治疗肺水肿及炎症，以缩短吸入高浓度氧的时间。

参考文献

倪为明，李德鸿，姚峰，等. 中华人民共和国国家职业卫生标准GBZ73—2009：职业性急性化学物中毒性呼吸系统疾病诊断标准. 中华人民共和国卫生部发布.

第五章 有机溶剂中毒

第一节 苯中毒

陈玉清

苯(benzene)是从煤焦油分馏及石油裂解所得的一种芳香烃化合物，系无色有芳香气味的油状液体。挥发甚速，易燃易爆。工业上用做溶剂、稀释剂和化工原料。苯属中等毒类，可引起急性或慢性中毒。

【毒作用机制】

苯主要以蒸气状态经呼吸道吸入，皮肤仅少量吸收，消化道吸收完全。进入体内后，部分以原形由肺呼出；部分在肝脏代谢，通过微粒体混合功能氧化酶进行羟化，转化为酚、对苯二酚、邻苯二酚、氢醌等酚类代谢产物。近来发现苯还可代谢转化为环氧化苯。这些代谢产物分别与硫酸根、葡萄糖醛酸结合为苯基硫酸酯及苯基葡萄糖醛酸酯，自肾排出。中毒机制尚未完全阐明。目前认为：急性中毒是因苯的亲脂性，抑制神经细胞氧化还原功能，影响神经递质，麻醉中枢神经系统。

慢性毒作用主要是苯及代谢产物酚类所致造血系统损害：

1. 酚类为原浆毒，直接抑制细胞核分裂。环氧化苯及酚类，尤其是对苯二酚和邻苯二酚，还能影响胸腺嘧啶及DNA合成。对增殖活跃的骨髓造血细胞，特别是处于S及G2期细胞有明显的抑制作用。

2. 酚类增强脂质过氧化，与巯基作用及与白细胞中硫结合，分别使谷胱甘肽代谢障碍及形成具有自身抗原性的变性蛋白，导致血细胞破坏。

3. 苯可抑制δ-氨基-γ-酮戊酸合成酶，干扰红细胞生成素对红细胞增殖的刺激作用。

4. 苯也影响造血系统微环境，削弱造血干细胞复制功能。另外，由于苯及代谢产物，特别是烷化剂苯醌，能与骨髓细胞蛋白质结合，破坏微管结构、与DNA形成加合物，致DNA单链断裂、造血细胞基因损害、影响DNA合成，故可引起染色体畸变、血细胞突变而导致白血病。

【临床表现】

急性中毒主要为中枢神经系统抑制症状。轻者酒醉状，伴恶心、呕吐、步态不稳、幻觉、哭笑失常等表现。重者意识丧失、肌肉痉挛或抽搐、血压下降、瞳孔散大，可因呼吸中枢麻痹或循环衰竭死亡。个别病例可有心室颤动。短时间在密闭环境内接触高浓度苯的蒸气可引起猝死。

慢性中毒除影响神经系统外，主要影响造血系统。神经系统最常见的表现为神经衰弱和自主神经功能紊乱综合征；造血系统损害的表现是慢性苯中毒的主要特征，以白细胞减少和血小板减少最常见；中性粒细胞内可出现中毒颗粒和空泡，粒细胞明显减少易致反复感染；血小板减少可有皮肤黏膜出血倾向，女性月经过多；个别有嗜酸性粒细胞增多或有轻度溶血。严重患者可致全血细胞减少和再生障碍性贫血。苯还可引起骨髓增生异常综合征。苯接触所致白

血病自1928年报道后渐有增多。苯引起白血病多在长期高浓度接触后发生，最短6个月，最长23年。个别工人停止接触苯多年后，仍可发生白血病。白血病以急性粒细胞白血病为多，其次为急性淋巴细胞白血病和红白血病，而慢性粒细胞白血病和单核细胞白血病少见。亦有较多文献提示慢性苯中毒引起非霍奇金淋巴瘤的风险甚至高于白血病，亦有文献提示苯接触工人肺癌、鼻咽癌和食管癌的发病率较正常人群升高。

血苯和尿酚测定可较全面反映苯接触程度，脱离苯接触后短期内即恢复正常。

【诊断】

急性苯中毒诊断并不难，可根据毒物接触史及临床表现作出诊断。慢性苯中毒，除毒物接触史及临床表现外，还要根据血象、骨髓象等有关血液实验室检查，并与其他可引起血液改变的病因鉴别后诊断。职业性苯中毒的诊断须按照国家职业病诊断标准GBZ68执行，且苯所致白血病的诊断需同时按照GBZ94执行。

【治疗】

急性苯中毒与一般麻醉气体中毒治疗原则相同，注意呼吸抑制；禁用肾上腺素，以免发生心室颤动。慢性中毒为综合性对症处理，主要对造血系统各系细胞损害给以相应的治疗（参见血液病有关章节）。

第二节 汽油中毒

陈玉清

汽油（gasoline，petrol）是性质不一的碳氢化合物的混合物，主要成分为C_4～C_{12}脂肪烃和环烃类，含少量芳香烃和硫化物。系无色或淡黄色液体，易挥发，易燃，有特殊气味。

【毒作用机制】

汽油主要以蒸气状态经呼吸道吸入，经皮肤吸收较少，也可因液体吸入肺或误服从消化道吸收。进入体内汽油大部分以原形从肺排出，小部分经氧化后与葡萄糖醛酸结合，经肾排出。汽油毒性取决于其化学成分和物理性质，含不饱和烃、芳香烃及硫化物多，其毒性较大；挥发性大，危害性也大。汽油具有：去脂作用，使细胞内类脂质平衡发生障碍；抑制单胺氧化酶，使5-羟色胺氧化降解速度减慢而蓄积，影响神经递质功能；对中枢神经系统有麻醉作用；对皮肤黏膜有一定的刺激作用。

【临床表现】

急性汽油中毒少见。轻症表现为头晕、乏力、恶心、呕吐、酒醉感等轻度麻醉作用。蒸气可引起流泪、咳嗽、眼结膜充血等黏膜刺激症状。重度中毒则出现谵妄、昏迷、抽搐或肌肉痉挛。少数可引起脑水肿、精神失常或中枢性高热甚至CT检查显示脑白质区密度降低，也可伴有肝肿大，肝功能异常，个别病例可有多发性周围神经炎病变。误服时有腹痛、腹泻及消化道出血征象。如液态汽油吸入，可发生呼吸道刺激症状及呼吸困难，甚而寒战高热。因吸入量不同，可致支气管炎、肺炎甚至肺水肿及渗出性胸膜炎。肺炎以右下叶多见。X线检查，数小时后可见与肺门相连的炎症性浸润阴影。

慢性中毒主要为自主神经功能紊乱及多发性周围神经炎。部分患者有癔症样症状，称为汽油性癔症。个别可引起肾脏损害、内分泌改变、性欲减退，妇女月经紊乱及促进妊娠中毒症发生。皮肤接触可致局部干燥皲裂、角化，个别可引起急性皮炎、毛囊炎及湿疹（参见国家职业病诊断标准GBZ27）。

【治疗】

急性中毒按一般麻醉性气体中毒处理，防治脑水肿。液体汽油吸入性肺炎，需用抗生素和肾上腺糖皮质激素治疗以及对症处理。误服者用植物油或温水洗胃，并注意保护肝、肾功能。慢性中毒给予对症治疗。

第三节 氯代烃类化合物中毒

陈玉清

氯代烃类化合物（chlorinated hydrocarbons，CHC）是一组含氯脂肪烃类化合物，多为液体或可液化的气体。包括氯代烷烃如氯仿（chloroform）、四氯化碳（carbon tetrachloride）、二氯甲烷（dichloromethane）等和氯代烯烃如氯乙烯（chloroethylene）、三氯乙烯（trichloroethylene）、氯丁二烯（chloroprene）等化合物。工业上作为溶剂和化工原料。

【毒作用机制】

CHC及其分解产物可经呼吸道吸收，也可经皮肤及消化道吸收。其蒸气吸入后部分以原形自肺排出，部分在体内氧化转化经肾排出为主。其毒性因品种不同而有差异，一般含氯较多或烯烃类化合物毒性较高。主要对中枢神经系统有麻醉作用，也损害周围神经，但较突出的是肝损害。CHC在肝细胞内质网经羟化酶作用，产生自由基，致脂质过氧化，改变膜结构完整性，溶酶体破裂和线粒体损伤及细胞内钙流失控，引起肝细胞坏死，甚至损害DNA致细胞突变。另外CHC也可引起肾小管上皮和心肌损害。对皮肤黏膜有刺激作用。

【临床表现】

人对不同品种的CHC毒性易感性差别很大。吸入其

高浓度蒸气后，可迅速出现昏迷、抽搐等急性中毒症状，并可发生脑水肿、肺水肿及呼吸麻痹。稍高浓度吸入，有精神抑制、神志模糊、恶心、呕吐、腹痛、腹泻。中毒第2～4天呈现肝、肾损害征象。严重时出现腹水、急性重型肝炎和肾功能衰竭。少数，尤其是氯乙烷可引起心肌损害、心房颤动；少数二氯乙烷重度中毒患者MRI或CT检查，还可显示脑白质广泛对称性密度减低。经口中毒，肝脏损害明显。慢性中毒表现为神经衰弱综合征及胃肠功能紊乱，少数可有肝肿大、肝功异常，严重者可发展为肝硬化。肾功能损害罕见，视神经炎及周围神经炎也为数很少。长期接触氯乙烯、三氯乙烯等还可引起肢端溶骨症、肝血管内皮肉瘤和肝癌，氯丁二烯可致毛发脱落为其特征。接触三氯乙烯还可出现非剂量依赖性药疹样皮炎，主要有剥脱性皮炎、多形红斑、重症多形红斑和大疱表皮坏死松解症，多合并肝功能损害。职业性氯代烃的诊断须按照相应的国家职业病诊断标准执行。

【治疗】

主要对神经系统及肝、心、肾损害对症处理。口服中毒洗胃时，可先用液状石蜡或植物油溶解毒物，并严防吸入呼吸道。忌用肾上腺素及含乙醇的药物，以防诱发室性颤动和病症加重。防治肝、肾功能衰竭。出现肾功能衰竭时，可作血液透析或腹膜透析治疗。三氯乙烯药疹样皮炎治疗需早期、足量使用糖皮质激素，并规则减量。

第四节 二硫化碳中毒

陈玉清

二硫化碳(carbon disulfide，CS_2)是工业上应用广泛的化学溶剂，也用于黏胶纤维、四氯化碳、农药生产等。为无色易挥发的液体，带有芳香甜味。工业品有烂萝卜气味。

【毒作用机制】

CS_2可经呼吸道进入人体，也可经皮肤和胃肠道吸收。进入体内后，10%～30%仍经肺排出，70%～90%经代谢从尿排出。CS_2中毒机制尚未阐明，主要有以下几种可能：

1. CS_2代谢物二硫代氨基甲酸酯与维生素B_6结合，致使以吡哆醛为辅酶的一些酶，如转氨酶等受抑制；

2. 二硫代氨基甲酸酯与微量元素络合，如与一些脱氢酶中锌和细胞色素氧化酶、多巴胺β-羟化酶中铜络合，使酶失去活性，干扰能量及儿茶酚胺代谢，损害神经系统，特别是锥体外系；

3. 二硫代氨基甲酸盐分解，生成异硫氰酸盐、异氰酸盐两个亲电性的化合物的衍生物，继而与蛋白质亲核部分反应，引起神经细丝蛋白共价交联，阻碍轴浆运输，导致轴索变性；

4. CS_2抑制单胺氧化酶活性，使脑中5-羟色胺积蓄，致神经系统功能紊乱，与中毒性精神病可能有关；

5. CS_2抑制肝脏脂质降解、抑制血浆中脂蛋白酶和脂质清除因子活性，致胆固醇增高、脂蛋白和脂类代谢紊乱，β-脂蛋白可渗入动脉壁内，导致玻璃样变、动脉硬化。

【临床表现】

急性中毒呈麻醉样作用。轻者酒醉状态、步态不稳及精神症状并有感觉异常。重者脑水肿，出现兴奋、谵妄、昏迷，可因呼吸中枢麻痹而死亡。个别可留有中枢及周围神经损害。慢性中毒主要损害神经精神和心血管系统。神经精神系统早期为精神症状，随后出现多发性神经炎、脑神经病变，严重的可有锥体外系损害。精神症状不一，轻者为情绪、性格改变，重者有躁狂抑郁型精神病。多发性神经炎早期呈手套、袜套型，沿桡、尺、坐骨及腓神经疼痛。以后骨间肌和鱼际肌萎缩，甚至步态不稳、跟腱反射消失。如基底受损可发生帕金森病，个别可发生脑萎缩。心血管系统可有脑、视网膜、肾和冠状动脉等血管类似粥样硬化的损害，血液中胆固醇可增高。高浓度吸入CS_2尚可有肝肿大、肝功能异常和视功能的障碍出现。

测定尿中二硫代物(2-硫代-4-氢噻唑酸)和血清N-乙酰神经氨酸，可分别作为CS_2接触指标及中毒诊断指标。脑电图检查、肌电图测定神经传导速度及荧光眼底摄影，可反映中枢和周围神经系统损害及血管硬化的早期改变。诊断参见国家职业病诊断标准GBZ4。

【治疗】

以防治脑水肿及对症支持治疗为主。并应重视对接触CS_2工人的健康监护。

第五节 甲醇中毒

陈玉清

甲醇(methyl alcohol)在工业上作为甲醛、塑料、胶片等的生产原料，并用于防冻剂及溶剂等。为无色易挥发的液体，气味与乙醇相似，极易溶于水和体液。

【毒作用机制】

甲醇经呼吸道和消化道吸收，皮肤也可部分吸收。分布于脑脊液、血、胆汁和尿中且含量极高，骨髓和脂肪组织中最低。甲醇在体内氧化和排泄均缓慢，故有明显蓄积作用。甲醇的主要毒性机制为：①对神经系统有麻醉作用；②甲醇经脱氢酶作用，代谢转化为甲醛、甲酸，抑制某些氧化酶系统，致需氧代谢障碍，体内乳酸及其他有机酸积聚，引起酸中毒；③由于甲醇及其代谢物甲醛、甲酸在眼房水和眼组织内含量较高，影响视网膜和视神经细胞的线粒体功能，抑制其细胞色素氧化酶活性和氧化磷酸化过程，致代谢障碍，易引起视网膜细胞、视神经损害及视神经脱髓鞘。

【临床表现】

甲醇中毒(methyl alcohol poisoning)引起以中枢神经系统、眼部损害及代谢性酸中毒为主的全身性疾病。

急性中毒主要见于大量吸入甲醇蒸气或误作乙醇饮入所致。潜伏期为8～36小时。中毒早期呈酒醉状态,出现头昏、头痛、乏力、视力模糊和失眠。严重时谵妄、意识模糊、昏迷等,并可出现脑水肿、甚至死亡;部分患者CT或MRI检查显示脑壳核及皮质下白质密度减低损害。双眼可有疼痛、复视甚至失明。眼底检查视网膜充血、出血、视神经乳头苍白及视神经萎缩等。血液中甲醇、甲酸增高,个别有肝、肾损害。二氧化碳结合力降低,血气分析可见pH降低、SB减少及BE负值增加等。慢性中毒可出现视力减退、视野缺损、视神经萎缩,以及神经衰弱综合征和自主神经功能紊乱等。血液甲醇和甲酸测定可帮助明确诊断和指导治疗。诊断参见国家职业病诊断标准GBZ53。

【治疗】

口服中毒以1%碳酸氢钠洗胃,并以4%碳酸氢钠250ml静脉滴注纠正酸中毒,严重者作血液透析,以清除体内甲醇。透析的指征:

1. 血液甲醇>15.6mmol/L或甲酸>4.34mmol/L;
2. 严重代谢性酸中毒;
3. 视力严重障碍或视盘视网膜水肿,透析同时投用乙醇,可阻断甲醇在体内代谢,更利于清除。

以20%甘露醇250ml加地塞米松5～10mg静脉滴注防治脑水肿等措施抢救。慢性中毒及视神经损害、视神经萎缩者,给予地巴唑10mg、烟酸10mg及维生素B_1、B_{12}等血管扩张剂、神经营养药每日3次,口服治疗;必要时给予肾上腺糖皮质激素,如泼尼松或地塞米松口服治疗,保护视神经,促进其恢复。

第六节　二甲基甲酰胺中毒

陈玉清　邹和建

二甲基甲酰胺(dimethyl formamide,DMF)是一种无色、有鱼腥味的液体,主要作为有机溶剂用于制造腈纶和氯纶,亦用于有机合成、染料、制药、树脂、皮革等工业生产。本品蒸发后,可经呼吸道吸收,液体也可经完整的皮肤及消化道进入人体引起中毒。急性中毒发生于生产设备故障,设备漏液,或在设备检修前反应塔冲洗、通风不彻底,检修过程中过量接触而引起。以DMF作为树脂、染料稀释剂时,在树脂涂布上浆时,也易发生中毒。

【毒作用机制】

DMF的毒性作用机制尚未完全明确,目前认为与其体内代谢产物有关。DMF首先在细胞色素加单氧化酶P450 2E1催化下,其甲基羟基化,生成N-甲基-甲醇酰胺(HMMF),HMMF部分脱羟甲基,分解成甲基甲酰胺(NMF)和甲醛,NMF还可羟基化,再分解成甲酰胺(F),还有少部分DMF以原形从尿中排出。实验表明,NMF毒性强于DMF及HMMF。NMF或HMMF生成N-甲基氨基甲酰半胱氨酸(AMCC)过程中的活性中间产物(可能是异氰酸甲酯),具有亲电性,可以与蛋白质、DNA、RNA等大分子的亲核中心共价结合,造成机体肝肾器官损伤。

【临床表现】

(一)急性中毒　吸入高浓度DMF或皮肤大面积污染后可引起急性中毒。发病潜伏期视接触量和接触时间而定,一般为6～12小时。吸入中毒时,可产生眼及上呼吸道刺激症状,表现为眼结膜、咽部充血及不适,出现头痛、头晕、嗜睡;但以消化道和肝损害症状最为突出,患者有恶心、呕吐、食欲缺乏、便秘、腹痛等。腹痛位于上腹部或脐周,为持续性或阵发性,进食后加重,但压痛较轻,无肌卫及反跳痛,可与外科急腹症鉴别。体检可见肝脏肿大、肝区叩痛、少数患者皮肤黄染。纤维胃镜可见食管下段至十二指肠黏膜充血水肿、点状出血。EKG出现一过性心肌损害、束支传导阻滞、心率、心律异常。实验室检查:可见肝功能异常,一般出现在中毒数日后,血清甘胆酸升高和前白蛋白降低,且较为敏感;血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)轻、中度增高,γ-谷氨酰基转肽酶(γ-GT)增高。周围血白细胞增高或降低,血小板减少、尿常规可见蛋白尿、粪、尿隐血阳性、尿胆素原增高。

(二)慢性作用　长期接触后可出现上呼吸道刺激症状及神经衰弱症状群。在低浓度下可出现消化系统症状,表现为恶心、呕吐、食欲缺乏、腹痛、便秘。长期接触并超过阈限值可有肝功能异常、蛋白尿及心电图改变。

【治疗】

二甲基甲酰胺中毒(dimethyl formamide poisoning)无特效解毒剂。中毒发生后应及时脱离现场,皮肤及眼部受污染后,用大量清水彻底冲洗。治疗重点为防治中毒性肝病,保护胃肠道。腹痛可选用阿托品、654-2、制酸剂及胃黏膜保护剂。应用维生素C、ATP、辅酶A、肌苷、葡醛内酯、还原性谷胱甘肽等,防治肝功能损害。糖皮质激素是非特异性解毒剂,具有抗休克、抗炎、解毒作用,短时应用可迅速减轻肝脏、心脏、肾脏的中毒性改变,必要时可用地塞米松20～40mg/d,疗程为2～3天;但应权衡该类药物对胃肠道的不良影响,应与制酸剂、胃黏膜保护剂合用。加强护理及支持治疗,大部分患者在1～2周内恢复。皮肤损害严重者可选用雷弗诺尔湿敷、皮康霜治疗,两周内可恢复,且不留瘢痕。长期接触者如有明显神经衰弱综合征或肝脏病变,可调离工作,对症治疗。

【预防】

加强个人防治宣教，建立严格的操作制度。生产过程尽可能密闭化。加强车间通风，加料、取样、检修时应佩戴防毒面具。为防止皮肤污染，应使用不渗透的长筒手套、防护围裙，穿着高胶鞋，戴防护眼镜。一旦发现皮肤污染应立即用清水冲洗，工作服应及时清洗。

参考文献

1. 吕玲，林果为，邹和建，等. 苯中毒骨髓损伤的特征. 中国工业医学杂志，2007，20(1)：17-19.

2. 张承杰，封苏新，管青山，等. 二硫化碳慢性中毒 90 例临床及神经传导研究. 临床神经电生理学杂志，2008，17(3)：148-150.

3. 郝凤桐，牛颖梅. 急性甲醇中毒的临床救治. 中华劳动卫生职业病杂志，2011，29(5)：389-391.

4. Mehlman MA. Dangerous and cancer-causing properties of products and chemicals in the oil refining and petrochemical industries. Part XXX: Causal relationship between chronic myelogenous leukemia and benzene-containing solvents. Annals of the New York Academy of Sciences，2006，1076(1)：110-119.

5. Sanaei-Zadeh H，Zamani N，Shadnia S. Outcomes of visual disturbances after methanol poisoning. Clin Toxicol (Phila)，2011，49(2)：102-107.

6. Zhan F，Zheng W，Liu L，et al. Diagnosis and prognosis evaluation of 1，2-dichloroethane encephalopathy-magnetic resonance imaging combined with diffusion tensor imaging and magnetic resonance spectroscopy study. Neurol India，2011，59(1)：108-110.

7. Cairney S，Maruff P，Burns C，et al. The neurobehavioral consequences of petrol (gasoline) sniffing. Neurosci Biobehav Rev，2002，26(1)：81-89.

8. Goldstein BD. Benzene as a cause of lymphoproliferative disorders. Chem Biol Interact，2010，184(1-2)：147-150.

9. 张雪涛，匡兴亚，冯玉妹，等. 职业性急性二甲基甲酰胺中毒临床分析. 中华劳动卫生职业病杂志，2011，29(6)：445-446.

10. 何俊，翟明芬，施玉兴. 二甲基甲酰胺化学操作工慢性重度肝病 8 例. 中华劳动卫生职业病杂志，2005，23(6)：471-472.

11. Hamada M，Tokumoto Y，Miyake T，et al. Occupational liver injury due to N，N-dimethylformamide in the synthetics industry. Intrn Med，2009，48(18)：1647-1650.

第六章　金属中毒

徐麦玲

12

第一节　铅　中　毒

铅为灰白色软金属。铅及其化合物的蒸气、烟和粉尘主要经呼吸道侵入人体，这是职业性铅中毒的主要侵入途径，也可经消化道吸收摄入量的 20%～30%。铅中毒(lead poisoning)以无机铅中毒为多见，主要损害神经系统、消化系统、造血系统和肾脏。铅接触对内分泌、生殖系统、铅接触女工子代的影响也已引起重视。铅矿开采、铅冶炼、铸件、浇板、焊接、喷涂，蓄电池制造、油彩等工艺的铅烟、铅尘，服用含铅的中药，如黑锡丹、樟丹、红丹和长期饮含铅锡壶中的酒，均可导致铅中毒。含铅的废气、废水、废渣等污染大气、水源和农作物，可危及附近居民。四乙基铅(tetraethyl lead)系铅的有机化合物，是一种无色油状液体，挥发性强，主要用作汽油抗爆剂。可经呼吸道、皮肤、消化道吸收中毒引起，主要引起神经系统症状。

【毒作用机制】

铅吸收后进入血液循环，主要以磷酸氢铅($PbHPO_4$)、甘油磷酸化合物、蛋白复合物或铅离子状态分布全身各组织，主要在细胞核和浆的可溶性部分以及线粒体、溶酶体、微粒体。最后约有 95%的铅以不溶性的正磷酸铅[$Pb_3(PO_4)_2$]稳定地沉积于骨骼系统，其中以长骨小梁为最多。仅 5%左右的铅存留于肝、肾、脑、心、脾、基底核、皮质灰白质等器官和血液中。血液中的铅约 95%分布在红细胞内，主要在红细胞膜。骨铅与血铅之间处于一种动态平衡，当血铅达到一定程度，可引起急性中毒症状。吸收的铅主要通过肾脏排出，约 30μg/d；部分经粪便、乳汁、胆汁、月经、汗液、唾液、头发、指甲等排出。沉积在骨骼中的铅的半衰期约 20 余年。铅对神经、血液、消化、心血管和肾脏均有毒性。人口服铅的最小致死量为 5mg/kg。

铅中毒机制尚未完全阐明，比较清楚的有：

（一）造血系统损害 铅引起血红素合成障碍，首先抑制δ-氨基-乙酰丙酸（ALA）合成酶和ALA脱水酶，使卟胆原合成受阻；抑制粪卟啉原氧化酶，使血粪卟啉升高，经尿排出增多；抑制亚铁络合酶，使红细胞中的原卟啉增多，原卟啉与红细胞线粒体内丰富的锌结合，致锌原卟啉（ZPP）增多，锌原卟啉和游离原卟啉（FEP）存在于红细胞内；铅又抑制铁螯合酶，阻碍原卟啉与二价铁结合为正铁血红素。使血中ZPP、FEP、ALA、粪卟啉增多，尿中ALA和粪卟啉排出增加（图12-6-1）。由于铅对幼红细胞嘧啶5′核苷酸酶有抑制作用，使大量嘧啶核苷酸蓄积在细胞质内，阻碍微粒体RNA的降解，而导致嗜碱性点彩细胞的增多。铅阻碍原卟啉与铁结合，铁以铁蛋白形式沉积在骨髓幼红细胞内，可形成环形铁粒幼细胞。铅抑制红细胞膜 Na^+-K^+ ATP酶活性，使红细胞内 K^+ 逸出，导致红细胞膜崩解；铅与红细胞表面的磷酸盐结合形成不溶性磷酸铅，使红细胞机械脆性增加，引起溶血。近年来研究提出铅中毒贫血还可能因肾脏的红细胞生成素产生不足和原始红细胞成熟障碍有关的新观点。

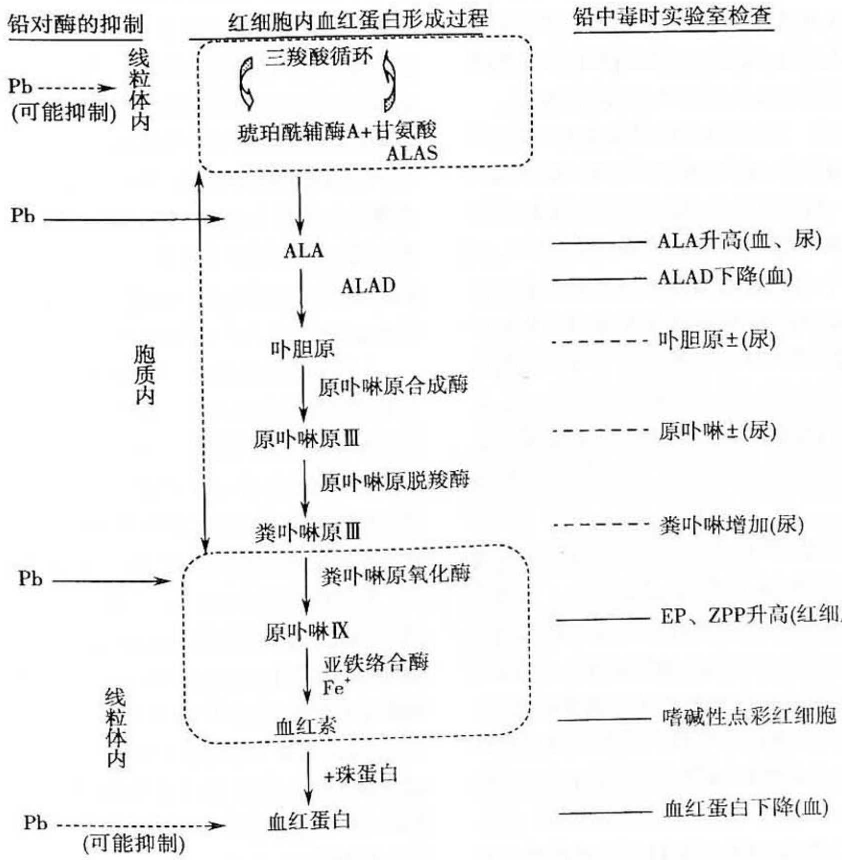


图12-6-1 铅对卟啉代谢的影响

注：方格内为铅可能抑制的酶

（二）神经系统损害 铅是神经细胞分化的特异抑制剂，能引起神经细胞凋亡。铅致体内ALA增多，ALA与γ-氨基丁酸（GABA）化学结构相似，与GABA产生竞争性抑制作用。GABA位于中枢神经系统突触前和突触后的线粒体中。由于GABA的阻断，干扰神经功能，发生意识、行为及神经效应等改变。铅接触可降低乙酰胆碱、GABA、谷氨酸的释放，增加去甲肾上腺素（NA）、多巴胺（DA）的释放，高剂量铅可导致5-羟色胺（5-HT）在运动皮质的含量升高，使脑和尿中高香草酸（HVA）和香草扁桃酸（VMA）显著增高，导致铅毒性脑病。铅毒性脑病病理表现为脑水肿、神经细胞弥漫性病变。此外，尚可见小脑颗粒层细胞坏死、脑疝和软脑膜小灶性出血。铅可致周围神经施万细胞（Schwann cell）肿胀，节段性脱髓鞘和轴索改变，使神经传导速度减慢，甚至周围神经麻痹。当太阳神经丛受累时，可使肠道平滑肌痉挛，引起腹绞痛。铅尚可使横纹肌内磷酸肌酸再合成障碍，引起瘫痪；通过与钙直接竞争，干扰钙进入细胞以及细胞内贮钙池的动员等的过程而影响钙稳态，干扰钙对神经递质的释放，影响神经系统的生理作用。儿童神经递质释放障碍与儿童神经发育有关。铅中毒可能是阿尔茨海默病的病因之一。

（三）肾脏和心血管损害 铅损害肾小管上皮细胞线粒体的功能，抑制 Na^+-K^+ ATP酶而干扰主动运转机制，

损害近曲小管重吸收功能，继而肾小球滤过率降低，尚可引起间质性肾炎。引起肾近曲小管损伤的血铅阈值为2.88μmol/L。儿童急性铅中毒以损害肾近曲小管再吸收功能为主，表现为范可尼综合征(Fanconi syndrom)。慢性铅中毒损害肾近曲小管，导致不能吸收低分子蛋白，并增加N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶(NAG)、γ-谷氨酰转移酶(γ-GGT)、乳酸脱氢酶(LDH)、视黄醇结合蛋白(RBP)等的排出；影响肾小球旁器功能，致肾素合成和释放增加，通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统，使小动脉痉挛，导致血压升高；当肠壁小动脉平滑肌收缩时，肠道缺血，也可导致腹绞痛。铅可使人体内氧自由基增多，引起心肌细胞膜和心肌微粒体膜的脂质过氧化损伤，并影响心肌微粒体膜的阳离子转运酶，使膜离子转运失常，从而导致心肌功能紊乱。

(四) 生殖器官效应　高剂量接触对男、女生殖功能均有毒性。引起女工早期流产、早产、死产等；男工精液量减少、精液液化时间延长、精子数减少、精子活动和活力下降。

(五) 铅对子代影响　铅可由母体经胎盘进入胎儿，或由乳汁进入新生儿体内，亦可通过改变女性生殖功能而影响子代身体发育和智商发育等，表现为出生缺陷及中枢神经系统损害等方面。铅、钙共享小肠黏膜上介导吸收转运的小肠黏膜蛋白，而铅对转运蛋白的亲和力是钙的2倍，从而影响钙的吸收；铅与钙有相似的生化性质，而铅比钙结合力大，抑制骨钙素与钙结合，导致骨钙素失活，最终影响骨的正常发育。

(六) 四乙铅　为无色、油状，略有水果味的液体，易挥发，易溶于有机溶剂，经消化道、呼吸道、皮肤吸收。有剧烈的神经毒物，在肝脏的微粒体中迅速转化为毒性更大的三乙铅，再逐渐分解为二乙铅和无机铅，最后转化为无机铅，通过肾脏排出。三乙基铅与中枢神经组织有高度亲和力，在脑和肝中含量最高，抑制脑的葡萄糖和丙酮酸的氧化以及单胺氧化酶。前者减少高能磷酸键的形成，引起细胞呼吸障碍，导致细胞缺氧；后者使5-羟色胺在大脑积聚。四乙铅还抑制胆碱酯酶活力，影响肾上腺素能和胆碱能神经纤维。中毒轻者大脑皮质功能失调和自主神经功能紊乱，严重时损害神经细胞，出现脑水肿和弥漫性脑损伤。

【临床表现】

(一) 急性铅中毒　工业生产中发生急性铅中毒的机会较少。急性中毒多因消化道吸收所致。患者服含铅化合物4～6小时后，个别长至1周出现恶心、呕吐、口内有金属味、腹胀、腹绞痛、便秘或腹泻以及血压升高，但腹部无明显压痛点和肌紧张。少数患者发生消化道出血和麻痹性肠梗阻。严重中毒数日后出现贫血(呈轻度小细胞或正细胞性低血色素性贫血，伴有嗜碱性点彩红细胞和网织红细胞明显增多)、中毒性肝炎(肝肿大、ALT升高或伴有黄疸)、中毒性肾炎(蛋白尿、管型尿、红细胞尿)、多发性周围神经病变和铅毒性脑病(痉挛、抽搐甚至谵妄、高热、昏迷和循环衰竭)。

(二) 急性四乙铅中毒　由短期内大量吸入或皮肤吸收所致，潜伏期6小时～11天，潜伏期长短与接触四乙基铅浓度和时间有关。症状的轻重与接触毒物浓度、高低、时间长短及个体敏感性相关。神经精神症状为主要表现，患者诉头晕、头痛、乏力、失眠、噩梦、记忆障碍、忧郁、焦虑、食欲缺乏、恶心、呕吐、多汗、心慌等神经衰弱综合征及自主神经功能失调的表现。病情发展可有间歇性幻觉、谵妄、妄想、抽搐痉挛、高热、昏迷。间歇期患者表情淡漠、痴呆、动作迟缓、说话含糊或呈木僵状态。黏膜刺激症状一般在1周左右消失。重症患者停止接触后1个月仍可有丰富的恐怖性视听幻觉和迫害妄想、精神错乱等中毒性脑病表现，并伴有全身或四肢震颤、肌张力增高、腱反射亢进、步态不稳的体征，无病理反射。由于自主神经功能异常，迷走神经张力增高，心电图主要表现为窦性心动过缓或伴窦性心律不齐，可有传导阻滞和异位心律。昏迷型患者可出现心肌缺血伴左心室肥大劳损。脑电图出现脑波节律紊乱，少数人可失去α波，出现"平坦波"。重度中毒者的脑磁共振扫描可见白质脱髓鞘变。如果车间空气四乙基铅浓度达100mg/ m^3，吸入1小时即可急性中毒。

(三) 慢性铅中毒　职业性铅中毒以慢性中毒居多。非职业性慢性中毒可因长期用含铅锡壶饮酒、服用含铅中成药以及环境污染所致。头痛、头昏、乏力、失眠、多梦、健忘等神经衰弱综合征是早期和较常见症状。可因缺钙、饮酒、创伤、感染、发热等诱发症状加重，或出现腹绞痛或铅麻痹。贫血、腹绞痛、周围神经病变、腕下垂、脑病等典型症状现已罕见。轻度中毒可有食欲缺乏、腹胀、腹隐痛、便秘等消化道症状。亚临床患者的神经系统表现仅在神经肌电图检查时有周围神经感觉和运动神经传导速度减慢。对肾脏的损害早期主要在肾小管：尿中出现低分子量$β_2$-微球蛋白、糖尿，NAG活性增高，尿6-酮前列腺素$E_1α$(6-酮-$PGE_1α$)排出量减少和凝血烷胺(TXB_2)排出量增加。早期肾脏损害经驱铅治疗可恢复，后期则可发生肾小管萎缩、间质纤维化甚至肾小球硬化，可导致肾功能不全。妇女可不育、流产、早产、死胎。男性精液中精子减少、活动减弱和形态改变。

(四) 慢性四乙基铅中毒　主要表现为神经衰弱综合征及自主神经功能紊乱，病情较重的患者可出现"间脑综合征"：如心慌、心前区压迫感、多汗、体温波动和发作性晕厥等。

【实验室检查】

血铅：正常值上限为2.4μmol/L(50μg/L)，增高提示新近有铅接触，但不一定与体内铅总量相关。尿铅正常值上限为0.39μmol/L(0.08mg/L)，增高的意义与血铅相同，因易为环境因素污染，并受尿量和肾功能影响，波动较大。血ZPP[正常值上限为0.9～1.79μmol/L(4.0～8.0μg/Hb)]、FEP[正常值上限为0.72～1.78μmol/L(40～100μg/dl)]和尿ALA[正常值上限为30.5μmol/L(4mg/L)或45.8μmol/24h

(6mg/24h)]增加以及尿粪卟啉半定量≥2+，均说明有铅过量吸收。脱离铅接触，尿粪卟啉在数日后即可转为阴性或弱阳性，ZPP和FEP可持续增高2～3个月，是铅接触较持久和灵敏的指标。中毒患者血中点彩红细胞可增多，常呈低色素性贫血。四乙铅最终代谢为无机铅，亦引起卟啉代谢障碍。无周围神经病临床表现的铅中毒患者存在运动神经传导速度减慢和运动神经远端潜伏期延长。

【诊断】

根据职业史、劳动卫生学调查、临床表现和实验室检查结果，经综合分析，一般诊断并不困难。误诊原因主要是生活性服用含铅化合物引起的腹绞痛，应与内、外科急腹症鉴别：急性胃肠炎、出血性肠炎、急性胆囊炎、急性胰腺炎、溃疡穿孔等相鉴别。周围神经病变与肾功能损害要除外药物性、糖尿病、血管病变等疾病。EDTA驱铅试验对诊断铅中毒有很大的参考价值：依地酸钙钠($CaNa_2$-$EDTA_2$)1g加入5%葡萄糖液250～500ml，静脉滴注4小时，滴注开始，留24小时尿测定尿铅量，正常人尿铅量不超过1.44μmol(0.3mg)，若超过1.0mg/24h有诊断价值。铅中毒诊断和分级参见国家职业病诊断标准GBZ37。

【治疗】

(一)清除毒物 经消化道引起急性中毒时，立即用1%硫酸镁或硫酸钠溶液洗胃，以形成难溶性铅，防止铅大量吸收，并给予硫酸镁导泻。洗胃后，可灌服活性炭吸附毒物，由大便排出。

(二)驱铅治疗 铅中毒的特效解毒药为金属络合剂。络合剂不能移出骨铅。因此，络合剂治疗后体内铅再分布，可使血铅水平反弹，症状复发，可再予以络合剂治疗。根据络合剂驱铅作用强弱，排列如下：

1. 喷替酸钙钠($CaNa_3$-DTPA)1g加入5%葡萄糖液250ml，静脉滴注，每日1次或0.25～0.5g，肌内注射，每日2次，连用3天，停4天为一疗程。共2～4个疗程。

2. 依地酸钙钠($CaNa_3$-DTPA)静脉滴注，剂量、疗程同$CaNa_3$-DTPA。

3. 二巯丁二钠(Na_2DMS)剂量用法同$CaNa_3$-DTPA。

4. 二巯丁二酸(DMSA)0.5g口服，每日3次，疗程同$CaNa_3$-DTPA。

5. 青霉胺因其不良反应发生率高，已不推荐使用。

使用络合剂时，可能将其他微量元素同时排出体外，应予以补充。

铅性脑病宜用二巯丙醇(BAL)和EDTA联合治疗。剂量为BAL 4mg/kg，每4～6小时一次，肌内注射；EDTA 12.5mg/kg，每日2次，加入5%葡萄糖溶液中静脉滴注，治疗3～5天。

(三)对症治疗 腹绞痛可用阿托品0.5mg肌内注射或10%葡萄糖酸钙10ml静脉注射。重症铅性脑病患者应予以肾上腺糖皮质激素，脱水剂降低颅内压等对症支持治疗。

(四) 急性四乙基铅中毒尚无特效解毒药，主要是避免刺激、保持安静，镇静、营养脑细胞，防治脑水肿等对症支持治疗。高压氧治疗对精神神经症状的控制，智能的恢复有益。巯乙胺可与四乙基铅结合，阻止四乙基铅透过血脑屏障。

预防职业性铅中毒要控制熔铅炉温在400～500℃以下。减少或消灭铅尘和铅烟，采用密闭操作或吸风回收。向群众宣传禁用含铅锡壶盛酒和服过量含铅药物。国内已全面推广使用无铅汽油，儿童铅中毒的发生率已明显下降。车间空气中铅浓度的国家卫生标准：铅烟<0.03mg/m^3；铅尘<0.05mg/m^3；四乙铅<0.005mg/m^3。

参考文献

1. 余丹，周昌菊. 铅中毒机制的研究进展及铅污染对妊娠结局的影响. 中国医师杂志，2006，8(9)：1293-1294.

2. 韦东禄，傅雪. 铅暴露与阿尔茨海默病. 工业卫生与职业病，2006，32(6)：379-382.

3. 朴宁，杨秀云. 四乙基铅中毒患者10例的临床观察及护理. 中国工业医学杂志，2006，32(2)：106-107.

4. 李洁雅，傅宝华，陈玉浩，等. 一起急性四乙基铅中毒事故病例临床分析. 中国工业医学杂志，2005，18(5)：311-314.

5. 杜永峰，张基美，郭宝科. 铅中毒病人周围神经电生理的研究. 工业卫生与职业病，2004，30(2)：77-79.

6. 常晓峰，舒平，白伟. 四乙基铅中毒临床研究进展. 工业卫生与职业病，2008，34(5)：312-314.

7. Michael A, McGuigan. Chronic poisoning: Trace metal and others. 23th ed. Dennis Ausiello: Cecil Medicine, 2008.

8. 王青兰，姚顺青. 群发职业性慢性铅中毒30例临床分析. 工业卫生与职业病，2010，36(1)：48-49.

第二节 汞中毒

12

汞为银白色液态金属，在常温下易蒸发。在生产和使用过程中，主要以蒸气形式经呼吸道进入人体。除升汞(氯化汞，$HgCl_2$)由消化道吸收迅速外，胃肠道吸收金属汞甚微，一般不致引起中毒。汞中毒(mercury poisoning)以慢性中毒多见，主要是生产中长期吸入汞蒸气或汞化合物粉尘所致。以精神神经异常、口腔炎、震颤为主要症状，并可累及呼吸道、胃肠道、肾脏等脏器。大剂量汞蒸气吸入或汞化合物摄入，则发生急性中毒。皮肤破损或溃烂部位用汞制剂涂抹也可致中毒。生产性中毒见于汞矿开采，汞合金冶炼，金、银提取，真空汞，照明灯，仪表，温度计，补牙，雷汞，颜料，制药，核反应堆冷却剂和防原子辐射材料等生产工人中。有机汞杀虫剂毒性大，我国已不生产和使用。

【毒作用机制】

汞蒸气较易透过肺泡壁含脂质的细胞膜，与血液中的

脂质结合，很快分布到全身各组织。汞在红细胞和其他组织中被氧化成 Hg^{2+}，在血液中大部分汞与血红蛋白结合，随血液循环分布到全身组织，与蛋白质结合而蓄积。肾脏积蓄量达体内总汞量的70%～80%，主要在肾脏的近曲小管，呈缓慢排泄的特征，半衰期约60天。Hg^{2+} 可通过血脑脊液屏障进入脑组织，以小脑和脑干中最多，并长期蓄积。也可经胎盘进入胎儿体内，造成胎儿宫内发育迟缓甚至死亡。汞尚可由头发、粪、胆汁、乳汁、汗液、唾液等排出少量。

汞的毒作用是多方面的：汞及其无机汞化合物进入体内后，皆被转化为二价汞离子（Hg^{2+}），且以此种化学状态发挥毒作用。汞离子易与蛋白质巯基结合，使与巯基有关的细胞色素氧化酶、丙酮酸激酶、琥珀酸脱氢酶等失去活性；并攻击膜结构蛋白中主要基团和膜结构最表层多种受体结构的重要成分巯基基团，造成功能和结构损伤，从而阻碍了细胞生物活性和正常代谢。Hg^{2+} 可导致细胞外液 Ca^{2+} 大量进入细胞内，引起"钙超载"，激活细胞内的磷脂酶 A_2，分解细胞内磷脂，生成花生四烯酸与氧自由基等，诱发脂质过氧化，损伤细胞功能。汞与体内蛋白结合，可由半抗原成为抗原，引起变态反应，发生肾病综合征；高浓度汞可直接致肾小球免疫损伤。汞可减少卵巢激素分泌，致月经紊乱和异常妊娠。汞由唾液排出，与口腔内食物残渣分解产生的硫化氢结合生成硫化汞，对口腔黏膜有强烈刺激作用。人口服氯化汞的中毒量为0.1g，成人致死量为0.2～0.5g，小儿为0.1g。

【临床表现】

（一）急性汞中毒　主要由口服升汞等汞化合物引起。患者在服后数分钟到数十分钟即引起急性腐蚀性口腔炎和胃肠炎，口腔和咽喉灼痛，并有恶心、呕吐、腹痛、腹泻。呕吐物和粪便常有血性黏液和脱落的坏死组织。患者常可伴有周围循环衰竭和胃肠道穿孔，泛发性腹膜炎。在3～4天后（严重的可在24小时内）可发生少尿型急性肾功能衰竭。同时可伴有肝脏损害。

12

短期内吸入高浓度汞蒸气，最初仅口中有金属味，继而头昏、头痛、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、乏力、全身酸痛、畏寒、发热，颇似金属烟热，伴皮疹。呼吸系统出现咳嗽、咳痰、胸痛、呼吸困难、发绀等，肺部有不同程度的干、湿啰音，X线胸部检查可见广泛不规则阴影，呈急性支气管炎、间质性肺炎等表现。消化道出现齿龈红肿、酸痛、糜烂、出血、口腔黏膜溃疡、牙根松动、流涎、口内腥臭味、食欲减退、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等，多伴浅表性淋巴结肿大。有肝脏肿大、黄疸、肝功能异常发生的报道。肾脏表现早期有蛋白尿、管型尿等肾功能障碍，严重患者可发生急性肾功能衰竭。急性汞中毒发生神经系统表现常不明显，可有失眠，少有抽搐、昏迷或精神失常表现。少数患者吸入汞蒸气或皮肤大面积接触汞后发生接触性过敏性皮炎甚至剥脱性皮炎。少见有致造血功能停滞的报道。

亚急性汞中毒的基本表现与急性汞中毒相同，但程度较轻，发病较缓慢。

（二）慢性汞中毒　大多由长期吸入汞蒸气引起，少数由应用汞制剂所致。首发神经衰弱症状，如头昏、健忘、多梦等或心悸、多汗、情绪不稳定。病情发展到一定程度时，出现三大典型表现：易兴奋症、意向性震颤和口腔炎。

1. 易兴奋症　是慢性汞中毒的精神症状。表现多样，如失眠或嗜睡，心情抑郁、孤僻而又急躁，易紧张激动、发怒，不能自控等性格和情绪发生明显变化，甚至可有幻觉。精神异常和性格改变具有一定的诊断价值。

2. 意向性震颤　手指、舌尖、眼睑明显震颤，以手及手指震颤最突出。初呈细小震颤，进而呈粗大抖动式震颤，并可累及手臂，甚至两脚和小腿，在被人注意和激动时更明显，甚至生活难以自理：患者书写、饮水、进食、穿衣、行走等均发生困难。患者在越想加以控制时，震颤更明显。

3. 口腔炎　患者口中有金属味、唾液增多，黏膜充血、溃疡，齿龈肿胀、渗血，牙齿松动、脱落。齿龈可出现蓝黑色的汞线。现已罕见。

此外，可有无症状的肾脏近曲小管损伤，出现低分子蛋白尿、管型尿，也可呈肾炎、肾病综合征等表现。尚可有性功能减退、月经失调、流产、甲状腺功能亢进等。汞沉着致"汞晶状体炎"在眼晶状体前房的棕色光反射可持久存在。

【实验室检查】

尿汞和血汞测定在一定程度上反映体内汞的吸收量，可作为急性汞中毒的依据，但常与慢性汞中毒的临床症状和严重程度无平行关系。尿汞正常值因地区而异，国内尿汞正常上限值为≤2.25μmol/mol肌酐（4μg/g肌酐）（冷原子吸收光谱法或碱性氯化亚锡还原法），唾液汞正常值上限为0.25μmol/L（0.05mg/L），发汞正常值上限为4mg/100g。但尿汞含量并不能反映慢性汞中毒最重要的靶器官脑中汞的积蓄程度，血汞目前无正常值，临床上常不检测，评估比较难。慢性汞中毒患者可有脑电图波幅和节律电活动改变，周围神经传导速度减慢。血中 α_2 球蛋白和还原型谷胱甘肽增高，以及血中溶酶体酶、红细胞胆碱酯酶和血清巯基等活性降低。尿 β_2 微球蛋白含量增高。

【诊断】

急性汞中毒的诊断主要根据职业史或摄入毒物史，结合临床表现和尿汞或血汞测定（明显增高）而确立。慢性汞中毒的诊断，应强调接触史，临床有精神神经症状、口腔炎和震颤等主要表现，并需除外其他病因引起的类似临床表现。尿汞和血汞等测定值增高对诊断有辅助意义。驱汞试验可用二巯丙磺钠0.25g，肌内注射；或二巯丁二钠0.5g，静脉注射，如注射后尿汞排出量>45μg/d，可作为重要的辅助诊断依据。

职业性汞中毒的诊断和处理见国家职业病诊断标

准GBZ89。

【治疗】

（一）急性汞中毒 口服汞化合物引起的急性中毒，应立即洗胃。先口服生蛋清、牛奶或活性炭，导泻用50%硫酸镁。在洗胃过程中要警惕消化道被腐蚀而穿孔可能性。

驱汞治疗如下：

（1）二巯丙磺钠：首剂5%溶液2～3ml肌内注射；以后1～2.5ml，每4～6小时一次，1～2天后2.5ml，每日1次，疗程1周左右。必要时可在1个月后再行驱汞。常见副作用有头晕、头痛、恶心、食欲减退、无力等，偶尔出现腹痛或低血钾，少数患者出现皮疹，个别发生全身过敏性反应或剥脱性皮炎。

（2）二巯丙醇（dimercaprol）：首次剂量为2.5～3.0mg/kg，每4～6小时，深部肌内注射一次，共1～2天。第3天按病情改为每6～12小时一次；以后每日1～2次。共用药10～14天。常见副作用有头痛、恶心、咽喉烧灼感、流泪、鼻塞、出汗、腹痛、肌肉痉挛、心动过速、血压升高、皮疹和肾功能损害等。小儿易发生过敏反应和发热。二巯丙醇可潴在将周围汞移到脑中，不推荐使用。

（3）血液灌流（hemoperfusion，HP）：发生急性肾衰竭时，不宜予以驱汞治疗。HP能有效移去血汞，并帮助患者度过急性肾功能衰竭期。发生重症汞中毒时应尽早应用。

（4）青霉胺0.3g口服，每日3～4次，连用5～7天，停药2～3天。使用前做青霉素过敏试验。

重症患者给予对症治疗：补液，纠正水、电解质紊乱，口腔护理，并可应用糖皮质激素，改善病情。发生接触性皮炎时，可用3%硼酸湿敷。

（二）慢性汞中毒 驱汞原则：小剂量、间歇用药。5%二巯丙磺钠2.5～5.0ml，肌内注射，每日一次，连续3天，停药4天，为一疗程。一般用药2～3疗程。此外，二巯丁二钠、二巯丁二酸和青霉胺亦为常用驱汞药物，剂量参见“铅中毒”节。硫胺-8-6-乙酰双氢硫辛酸甲酯硫化物，每日口服400mg，可使尿汞排泄量增加2～6倍。间-二巯基琥珀酸0.5g，每日3次，连服5天，可使尿汞排泄量比治疗前增加8倍。

汞性口腔炎者注意口腔卫生，给予2%碳酸氢钠或0.02%氯己定（洗必泰）、盐水等含漱。苯海索（安坦）治疗震颤常效果不明显。早期患者经驱汞治疗，症状可减轻或消失，汞毒性肾损伤的可逆性较大，但汞中毒性脑病难以治愈。

汞中毒的预防：车间墙壁、地面、操作台的表面应光滑，无裂隙，便于清扫除汞，如有汞散落，可铺撒碘化钾以形成不溶性的碘化汞，以利清除；车间温度不宜超过15～16℃，以减少汞蒸发。车间空气中汞最高允许浓度为0.001mg/m³。

参考文献

1. 戴英健，罗宽能，付家胜，等. 54例职业汞接触者职业健康结果分析. 工业卫生与职业病，2010，36(4)：343-345.

2. 李晓凤，孙德兴，张韶民，等. 急性汞中毒40例临床分析. 中华劳动卫生职业病杂志，2009，27(3)：185-186.

3. 李艳艳，熊光仲. 汞中毒的毒性机制及临床研究进展. 中华急救复苏与灾害医学杂志，2008，3(1)：57-59.

4. Michael A，McGuigan. Chronic poisoning：Trace metal and others. Lee Goldman，Dennis Ausiello：Cecil Medicine，23th Edition，by Saunders. 2008. 102-110.

5. 郭焕美，姚承香，谢洪霞. 亚急性汞中毒致肝肾功能损害的观察及护理. 中国工业医学杂志，2002，15：345.

第三节 锰中毒

锰为浅灰色光泽的硬脆金属。锰以蒸气、烟尘的形式通过呼吸道进入人体，经消化道吸收缓慢而不完全，经皮肤吸收甚微。无机锰（Mn）以Mn^{2+}、Mn^{3+}、Mn^{4+}形式存在。急性锰中毒（manganese poisoning）可因口服高锰酸钾或吸入高浓度氧化锰烟雾引起急性腐蚀性胃肠炎或刺激性支气管炎、肺炎。慢性锰中毒主要见于长期吸入锰的烟尘的工人，临床表现以神经系统锥体外系症状为主，且有神经行为功能障碍和精神失常。锰矿开采和冶炼、锰焊条制造和焊接、风割锰合金以及制造和应用含锰化合物的工人，如橡胶、陶瓷、玻璃、锰合金等可发生锰中毒。

【毒作用机制】

锰主要通过呼吸道吸收。锰在血液中以三价锰的形式转运，在肝中与β_1球蛋白结合成β_1球蛋白转运蛋白（转锰素），分布全身。小部分锰进入红细胞形成锰卟啉或与血红蛋白结合，迅速转移到富有线粒体的细胞中，以三价锰形式蓄积在肝、胰、肾、心和脑中。此后，体内蓄积的锰重新分布，脑、毛发和骨骼中含量渐增加。积存于脑中的锰以纹状体最高，依次为大脑白质、小脑皮质和大脑皮质，排出极慢，以致脑锰含量超过肝锰含量。体内锰大多经胆囊分泌到消化道，随粪便缓慢排出，占总排出量的90%以上，尿中排出少量，唾液、乳汁、汗腺和毛发也排出微量。体内锰清除半衰期约40天。

锰选择性地作用于丘脑、纹状体、苍白球、黑质、大脑皮质等脑组织。中毒机制尚不明确。锰是正常机体必需的微量元素之一，构成体内若干酶（如精氨酸酶、脯氨酸肽酶、丙酮酸羧化酶等）的活性基团或辅助因子，又是有些酶（如碱性磷酸酶、脱羧酶等）的激活剂。动物研究表明，锰使中枢神经系统内多种神经递质的浓度、代谢、受体、合成酶和摄入泵发生变化：增强谷氨酸对多巴胺（DA）终端的兴奋作用，从而功能性地拮抗DA自身受体介导的阿扑吗啡（APO）抑制效应；锰在富有线粒体的神经细胞和神经突触

12

中抑制三磷酸腺苷合成，影响能量产生、镁离子通道关闭，干扰细胞膜对钙的转运，使细胞内钙增加，进而激活钙依赖蛋白酶、核酸酶和磷酸酶，导致细胞变性；钙离子的升高又可促使自由基的生成，形成一种恶性循环；诱导 DA 自身氧化，使 DA 耗竭，从而黑质、纹状体 DA 终端的谷氨酸释出增多。锰在体内的价态转变过程（Mn^{2+}、Mn^{3+} 和 Mn^{4+}）中，可产生单电子的转移，生成带有不配对的电子自由基，而自由基能引发多巴胺氧化、线粒体损伤及生物大分子改变等一系列效应，并产生神经毒性。体内过多的锰能激活细胞色素氧化酶 P450 的活性，继之产生自由基，使巯基耗竭，并降低细胞的抗氧化能力（图 12-6-2）。



图 12-6-2 锰神经毒作用机制

锰中毒的病理改变主要可见脑胶质细胞增生，局限于苍白球和黑质网状带神经元变性，其他部位也可发生变性。局部血管有充血、管壁增厚、血栓形成及周围组织水肿和淋巴细胞浸润等。由于血管病变进一步加重神经细胞和神经纤维的损伤。严重锰中毒可引起肾小管上皮细胞退行性变、肝脂肪变性、心肌和肌肉纤维可有水肿和退行性变、肾上腺缺血和部分坏死。

【临床表现】

（一）急性锰中毒 常见于口服浓度大于 1%高锰酸钾溶液，引起口腔黏膜糜烂、烧灼感、吞咽障碍、恶心、呕吐、胃部疼痛；口服 4%～5%高锰酸钾溶液可产生强烈的腐蚀作用：唇、舌、口腔、咽喉黏膜水肿糜烂，腹痛、呕血、便血甚至休克，可因循环衰竭致死；因喉水肿可致窒息。高锰酸钾的腐蚀性致命量约为 5～19g。

在通风不良条件下进行电焊，吸入大量新生的氧化锰烟雾，可发生咽痛、咳嗽、气急，并骤发寒战和高热（金属烟热），如没有合并肺部感染，症状一般在 24～48 小时内消退；锰毒性肺炎：偶见于短期内吸入大量锰化合物粉尘引起，表现为呼吸困难，胸部 X 线片显示两肺散在点片状阴影，抗生素治疗无效。

（二）慢性锰中毒 一般在接触锰烟、锰尘 3～5 年或更长时间发病，也有短至 1～5 个月发病的。早期主要表现为神经衰弱综合征和自主神经功能障碍，继而激动、多汗、欣快、情绪不稳定，瞬目减少、肌张力增高、齿轮样强直，手指细小震颤、腱反射亢进。后期出现典型的震颤麻痹综合征：说话含糊不清、面部表情减少、动作笨拙"慌张步态"、肌张力呈"齿轮样"增强、双足沉着感，静止性震颤，震颤可累及下颌、颈部和头部，并于精神紧张时加重，以及不自主哭笑、唱歌、跳舞、记忆力显著减退、智能下降、强迫观念和冲动行为等精神症状和共济失调体征。并可有好发于晚间的肌肉痉挛，以腓肠肌阵发性痉挛为多见。体征可见蹲下易于跌倒、闭目难立、单足站立不稳、轮替缓慢。少数患者可有手套袜子样分布的感觉障碍，浅反射由引出转向迟钝、消失，深反射由正常转向活跃、亢进。

【实验室检查】

正常人尿、粪、血、头发中锰含量因不同地区和饮食习惯等影响，各地相差很大。国内报道生物材料中锰的含量：尿锰正常范围在 0.002～0.05mg/L；粪锰在 10～182mg/kg；血锰在 0.02～0.05μg/L；发锰正常上限：男性为 1.59mg/kg，女性为 3.93mg/kg；脑脊液中的锰含量仅为 0.015～0.127μmol/L。在应用这些指标时要参照本地区正常值。

锰中毒时可有尿 17-酮类固醇、多巴胺及其代谢产物高香草酸含量增多或减少。早期肌电图检查有运动纤维传导和（或）感觉纤维传导减慢；在临床未见震颤时，肌电图上可见肌肉在松弛时出现群放电位或自发性运动单位电位。重度中毒者脑电图可见 α 波减少，波幅偏低，全脑散在性或阵发性同步性 θ 波或 δ 波等慢活动。脑 MRI 显示苍白球、豆状核、尾状核、大脑脚等部位 T_1 或 T_2 异常信号，晚期可见脑室扩大、脑萎缩。脑血流图和脑多普勒检查显示存在脑血管痉挛和弹性改变。肌电图可表现为运动和（或）感觉神经传导速度减慢。

【诊断】

急性锰中毒的诊断并不困难。慢性锰中毒的诊断应根据密切的锰接触史和以锥体外系损害为主的神经精神的临床表现，参考现场空气中锰浓度测定以及尿锰、粪锰等结果，并应与其他病因引起的震颤麻痹，肝豆状核变性、脑炎后遗症、老年性震颤、脑动脉硬化等疾病鉴别。锰中毒的诊断可参见国家职业病诊断标准 GBZ3。

【治疗】

急性口服高锰酸钾中毒应立即用温水洗胃，直至洗出液无色为止，然后口服牛奶、蛋清或氢氧化铝凝胶。喉头水肿引起窒息时，立即行气管切开，吸氧及对症治疗。锰烟雾引起的"金属烟热"可对症处理，防治继发感染。慢性锰中毒的特效治疗是驱锰治疗，可用依地酸钙钠、喷替酸钙钠或二巯丁二钠等，剂量、方法和疗程参照"铅中毒"。对氨基水杨酸钠（Na-PAS）也有驱锰作用，口服 2～3g，每日 3～4 次，疗程 3～4 周；或本品 6g 加入 5%葡萄糖液 500ml 中静脉滴注，每日一次，连续 3 天，停药 4 天为一疗程，治疗 3 个月。这些金属络合剂只络合体内非结合的锰，而对体内与组织牢固结合的锰，无促排作用，对已有锥体外系损害的重

度锰中毒患者不能改善症状。

慢性锰中毒的对症治疗：可用左旋多巴和金刚烷胺或苯海索等药物治疗震颤麻痹。近期有用5-羟色氨酸（5-羟色胺的前体）1g，每日3次治疗后症状改善的报道。

参考文献

1. 王孟查. 慢性锰中毒患者颅脑MRI及肌电图改变2例. 中华劳动卫生职业病杂志，2009，27(6)：381-382.

2. 白岩，阎波. 锰中毒的诊断与治疗. 中国工业医学杂志，2005，18(4)：227-228.

3. 梁启荣. 慢性锰中毒治疗研究进展. 广西医学，2004，26(9)：1335-1373.

4. 潘举升，王晓江，方梅芳，等. 高炉锰铁冶炼工人锰中毒的三十五年防治研究和分析. 中华劳动卫生与职业病杂志，2001，19：118.

5. Michael A，McGuigan. Chronic poisoning：Trace metal and others. 23th edition. Dennis Ausiello：Cecil Medicine，2008. 102-110.

第四节 镉 中 毒

镉为银白色软金属，富有延展性。镉中毒(cadmium poisoning)主要由吸入镉烟尘或镉化合物粉尘引起。一次大量吸入可引起急性肺炎和肺水肿；慢性中毒可致肺纤维化和肾脏病变。"痛痛病"也是一种慢性镉中毒，由长期摄食被硫酸镉污染的水源中生物或饮食污染的水造成。镉冶炼、喷镀、焊接、切割和浇铸轴承表面、核反应堆的镉棒或覆盖镉的石墨棒作为中子吸收剂，镉蓄电池和其他镉化合物制造的作业工人接触镉。

【毒作用机制】

镉及其化合物可经呼吸道、胃肠道进入人体。吸入的镉在呼吸道吸收缓慢，吸收率在10%～40%，其中约10%～50%滞留于肺。镉在消化道的吸收率与其溶解度有关，一般在1%～6%。镉经皮肤吸收极微。吸收的镉90%～95%在红细胞内，经血液循环分布到全身组织器官，镉在肝、肾及其他组织中主要与金属硫蛋白(metallothionein，MT)结合，形成镉金属硫蛋白(MT-Cd)，蓄积于肝、肾等组织，排出很慢，10年约仅排出50%。肝内镉含量随着时间延长递减，而肾镉含量渐增加，可占全身镉总量的1/3。体内镉主要由肾排出，胆汁、乳汁排出少量。肠道吸收的镉70%～80%经粪便排出。镉可通过胎盘，影响胎儿。除MT-Cd外，血液中尚含有高分子蛋白结合镉(HMDP-Cd)、非蛋白质小分子镉结合物(LMW-CD)。在红细胞中尚有与血红蛋白结合的镉。其中HMCP-Cd具有主要毒作用。

镉通过与酶类的巯基结合或替代作用，置换出细胞内酶类金属，降低机体抗氧化酶的活性，尤其是含锌、含巯基的抗氧化酶，使机体清除自由基的能力下降；镉能占据钙离子通道，并通过钙离子通道进入细胞内，一方面与Ca^{2+}竞争Ca^{2+}-ATPase的结合位点，进而抑制Ca^{2+}-ATPase的活性，阻止了Ca^{2+}外流，引起细胞内Ca^{2+}浓度增加，另一方面替代Ca^{2+}与钙调蛋白结合，激活钙调蛋白依赖型激酶或直接激活某些与钙相关的酶，干扰细胞内与钙有关的信息传递系统；钙在进入细胞前与细胞表面的孤儿受体上的抗原决定簇胞外锌位点结合，也干扰细胞钙代谢；镉能诱导金属硫蛋白参与镉在机体内的吸收、运转、排泄和蓄积；镉能引起DNA单链断裂，并损伤DNA修复系统，导致细胞凋亡。镉刺激动脉血管平滑肌细胞导致血压升高。镉还刺激儿茶酚胺合成酶活性使多巴胺水平增高、抑制Na^+-K^+ ATP酶、含锌的酶、氨基酸脱羧酶、组氨酸酶、淀粉酶、过氧化酶等活性，特别是亮氨酰基氨肽酶受抑制，使蛋白质分解。细胞内Cd^{2+}能取代Ca^{2+}与肌动蛋白、微管、微丝相结合，破坏细胞骨架的完整性，损伤细胞功能。

镉在肝内损伤肝细胞线粒体功能、干扰酶活性，引起肝功能障碍。在肾脏，镉可与细胞膜相互作用，产生脂质过氧化；一些含锌酶中的锌被镉取代，使酶活性受到抑制，从而干扰肾脏对蛋白质的分解代谢和重吸收功能，导致肾小管功能异常；在间质性肾炎的基础上，镉进一步滞留，引起肾小球滤过率下降；或镉对肾小球的直接毒作用，造成肾小球通透性增高，而致肾小球性蛋白尿在早期单独出现。镉抑制α_1抗胰蛋白酶，诱发肺气肿。继发于肾小管损害引起的钙、磷和维生素D代谢障碍，出现骨骼病变；镉抑制1，25-二羟基胆骨化醇的合成，导致维生素D活性障碍，致骨盐代谢障碍，钙、磷吸收降低和尿钙、磷排泄增加，及成骨细胞形成障碍，并可抑制骨赖氨酰氧化酶，引起骨胶原成熟障碍，导致骨质疏松和骨软化症。镉可干扰锌、铜、铁、钙的吸收，有性腺毒、胚胎毒和致突变作用。镉可使肠道吸收铁减少，并使红细胞脆性增加，而出现贫血。

【临床表现】

（一）食入性急性镉中毒 多因食入镀镉容器内的酸性食物所致，经数分钟至数小时出现症状，酷似急性胃肠炎：恶心、呕吐、腹痛、腹泻、全身乏力、肌肉酸痛，并有头痛、肌肉疼痛，可因失水而发生虚脱，甚者急性肾功能衰竭而死亡。成人口服镉盐的致死剂量在300mg以上。

（二）吸入性急性镉中毒 吸入高浓度镉烟所致，先有上呼吸道黏膜刺激症状，脱离接触后上述症状减轻。经4～10小时的潜伏期，出现咳嗽、胸闷、呼吸困难，伴寒战、发热、背部和四肢肌肉和关节酸痛，胸部X线检查有片状阴影和肺纹理增粗。严重患者出现迟发性肺水肿，可因呼吸及循环衰竭死亡。少数合并有肝、肾损害。少数病例急性期后发生肺纤维化，遗留下肺通气功能障碍。

（三）慢性镉中毒 长期过量接触镉，主要引起肾脏损害，极少数严重的晚期患者可出现骨骼病变。吸入中毒尚可引起肺部损害。

1. 肾脏损害　早期肾脏损害表现为近端肾小管重吸收功能障碍，尿中出现低分子蛋白（β_2微球蛋白、视黄醇结合蛋白、溶菌酶和核糖核酸酶等），还可出现葡萄糖尿、高氨基酸尿和高磷酸尿。继之，高分子量蛋白（如白蛋白、转铁蛋白等）也可因肾小球损害而排泄增加。晚期患者的肾脏结构损害，出现慢性肾功能衰竭。即使脱离接触，肾功能障碍仍将持续存在。在长期接触镉的工人中，肾结石的发病率增高。

2. 肺部损害　为慢性进行性阻塞性肺气肿、肺纤维化，最终导致肺功能减退。明显的肺功能异常一般发生在尿蛋白出现后。

3. 骨骼损害及痛痛病（itai itai disease）　严重慢性镉中毒患者的晚期可出现骨骼损害，表现为全身骨痛，伴不同程度骨质疏松、骨软化症、自发性骨折和严重肾小管功能障碍综合征。严重患者发生多发性病理性骨折。尿检有低分子量蛋白尿，尿钙和尿磷酸盐增加。血镉增高，血钙降低。痛痛病的发生尚与营养因素（低蛋白、低钙及低铁）、多次妊娠等因素有关。

4. 其他　慢性中毒患者常伴有牙齿颈部黄斑（镉环）、嗅觉减退或丧失、鼻黏膜溃疡和萎缩、轻度贫血，偶有食欲减退、恶心、肝功能轻度异常、体重减轻和高血压。

长期接触镉作业者，肺癌发病率增高。

【实验室检查】

尿镉：尿镉含量与体内镉负荷和肾脏镉浓度有关。正常值上限为5μmol/L肌酐（2μg/g肌酐）。尿镉可反映近期镉接触情况和一定程度上反映体内镉负荷，特别是肾内镉水平，也可用于慢性镉中毒的临床诊断。

血镉：主要反映近几个月内镉接触的水平，停止接触后，迅速下降。世界卫生组织建议个体血镉临界值为45nmol/L（5μg/L）（石墨炉原子吸收光谱法）。

在慢性镉中毒时，尿镉排出量可减少，尿α_1微球蛋白出现，尿中尚可有β_2微球蛋白、尿视黄醇结合蛋白、6-酮-PGF1a、N-乙酰-β氨基葡萄糖苷酶（NAG）、肠碱性磷酸酶（IAP）、γ-谷氨酰转移酶（γ-GT）、7-H-糖蛋白（THG）和葡萄糖胺聚糖（GAG）等排出增加和白蛋白出现。

【诊断】

急性镉中毒，根据接触史和呼吸道症状、胃肠道表现，诊断不难。慢性镉中毒除职业史和临床症状外，结合胸片、肺功能、肾小管功能和尿镉等作出诊断。食入性急性中毒应与食物中毒、急性胃肠炎等鉴别；吸入性急性中毒应与上呼吸道感染、心源性肺水肿等相鉴别。慢性镉中毒需与其他重金属或药物致肾功能障碍鉴别。职业性镉中毒的诊断标准参见国家职业病诊断标准GBZ17。

【治疗】

急性镉中毒：口服中毒尽早用温水洗胃、导泻，并予补液，纠正水、电解质紊乱；急性吸入中毒治疗参照“刺激性气体中毒”，应用大剂量糖皮质激素，防治肺水肿和继发感染。重症患者可予血液透析治疗，同时给予驱镉治疗。驱镉治疗可选用依地酸钙钠（参见“铅中毒”节），若有肾脏损害时，宜半量给予。

慢性镉中毒：一般不主张驱镉治疗，因与络合剂结合的镉使肾镉积蓄量增加，加重肾毒性。晚近二乙基二硫代氨基甲酸钠治疗慢性镉中毒。痛痛病患者用Vit D每日20 000U口服或每周60 000U肌内注射和钙剂治疗，并补充蛋白质，同时苯丙酸诺龙10mg，肌内注射，每周1～2次，可缓解症状。慢性镉中毒时，以对症治疗为主。

我国车间空气中氧化镉允许最高浓度为0.1mg/m^3。

参考文献

1. 刁书永，张立志，袁慧. 镉中毒机理研究进展. 动物医学杂志，2005，26(5)：49-51.

2. 徐斌，徐兆发. 镉对细胞钙稳态与相关酶活性影响的研究进展. 中国工业医学杂志，2003，16(6)：351-353.

3. 何凤生. 中华职业医学. 北京：人民卫生出版社，1999.

4. Jarup L，Alfven T，Persson B，et al. Cadium may be a risk factor for osteoprosis. Occup. Environ Med，1998，55：435.

第五节　铍　中　毒

铍为银灰色轻金属。铍及其盐类化合物均有较大的毒性。急性铍中毒（beryllium poisoning）系大量吸入铍及其化合物的烟尘、蒸气所致，临床表现为化学性支气管炎和肺炎。慢性铍中毒引起以肺肉芽肿和肺纤维化病变为主的全身性疾病，又称铍病（berylliosis）。铍的冶炼、制造铍合金、原子能工业、制造耐高温陶瓷以及X线球管和光学镜体的工艺中均有可能接触铍及其化合物。

【毒作用机制】

铍主要以粉尘、烟雾、蒸气形式经呼吸道吸收。铍及其盐类化合物在胃肠道摄取率不超过0.2%；可经破损皮肤吸收，引起局部病变。铍及其化合物能抑制碱性磷酸酶、磷酸葡萄糖变位酶、透明质酸酶以及三羧酸循环中的脱氢酶等重要酶系统，严重影响组织细胞的代谢功能。

吸入不溶性铍盐常滞留于呼吸道、肺和肺淋巴结；可溶性铍化合物主要蓄积在肝、脾、肾和骨骼。吸收的铍盐化合物从尿中排出慢，可长达数年，甚至数十年，沉积于肺的铍排出更慢，毒性较强。

急性铍中毒引起非特异性呼吸道化学性炎症和全身中毒，存在明显剂量-效应关系，还与铍化合物的溶解度和酸性强度有关，溶解度越大，酸根离子越强，化学性炎症越严重。慢性铍中毒是由细胞介导的迟发型变应性疾病，以非干酪性肉芽肿形成病理特征的多系统损害，肺部

病变最为严重。接触剂量与病情不一定平行。铍作为半抗原在肺中与一些未知蛋白质结合，致敏辅助T淋巴细胞(Th^+)，并在经铍处理后Th^+增殖，直至在巨噬细胞表面与Ⅱ级抗原相联系，Th^+激活巨噬细胞，并加速其分化，成为上皮样细胞。由于铍很少被排泄，这种免疫反应持续，形成肉芽肿。由肉芽肿中上皮样细胞和淋巴细胞产生的纤维基因因子，使纤维添补，胶原产生，最后结痂、萎缩，导致肺功能障碍。铍接触引起的皮炎也具有变态反应性质。人白细胞抗原HLA-DPBI Glu69特异性基因表达与慢性铍病有关。

【临床表现】

1. 急性铍中毒　多见于吸入高浓度可溶性氟化铍和硫酸铍的烟尘、粉尘或蒸气引起，主要损害呼吸系统。经3～6小时的潜伏期，出现发热、全身酸痛、乏力、头痛、头昏等类似金属烟热的症状，数小时后上述症状渐缓解，继而出现胸闷、胸痛、气短、咳嗽，咳痰，痰可带血丝。肺部可有干、湿啰音。严重中毒患者出现呼吸窘迫、发绀、体温升高、脉搏加快，两肺布满湿啰音，肺部X线显示肺门影扩大，两肺散布多发性斑片状或弥漫性云絮状阴影或大片致密阴影。少数患者愈后残存少量点状或条索状阴影或转化为慢性铍病。少数患者可出现肝脏损害表现：肝肿大、压痛，肝功能异常，甚至出现黄疸。

2. 慢性铍中毒　常因长期吸入氧化铍、含铍磷光剂和金属铍引起。起病缓慢，一般在接触铍后数年发病，甚至30年才发病。临床表现主要为乏力、消瘦、食欲缺乏、胸闷、胸痛、咳嗽、气急；后期出现呼吸困难、发绀、缺氧、肺源性心脏病、心力衰竭。病情常因劳累、呼吸道感染、妊娠、手术、创伤等诱因加重。胸部X线片：两肺野可见弥漫性细小的颗粒阴影，直径约1mm，较多分布的结节可伴肺门淋巴结增大；或整个肺野纹理增多，呈现网状交织结构，其中可夹杂颗粒和结节阴影，直径约2～5mm。晚期因广泛纤维化，使肺门上提，叶间裂移位或发生气胸。肺功能检查可有通气功能明显减退、换气功能障碍、一氧化碳弥散功能下降。血气分析示动脉血氧饱和度下降。

3. 铍的皮肤病变　皮肤病变包括皮炎、皮肤溃疡和肉芽肿。铍皮炎系接触性或过敏性皮炎，分布在暴露部位以及用手抓被铍污染的部位，呈红斑、丘疹或疱疹，有烧灼感和剧痒，脱离铍后3～7天消退。铍溃疡多发生在手、腕、前臂等处易擦伤部位，溃疡周围组织增生，边缘隆起、坚硬，中心凹陷，状如鸟眼，一般经1～6个月愈合，留瘢痕。铍肉芽肿是因铍化合物进入皮下，致深层肉芽肿形成，并缓慢生长；或由铍溃疡周围皮肤逐渐生长，遮盖溃疡面，下面发生皮肤肉芽肿。

【实验室检查】

尿铍测定，正常为阴性。慢性中毒者可为0～5μg/L。铍特异性淋巴细胞转化试验、铍激活活性玫瑰花和白细胞移动抑制试验阳性，皮肤斑贴试验阳性。其他尚有血清γ球蛋白、免疫球蛋白(IgG、IgA)增高等。

【诊断】

急性铍中毒可根据高浓度铍吸入史，结合呼吸道炎症的临床表现和胸片，不难作出诊断。慢性铍中毒起病缓慢，呼吸系统症状无特异性，因此诊断主要依据确切的铍接触史和胸片征象。肺功能障碍和特异性细胞免疫学指标阳性有助于诊断，尿铍增高和皮肤斑贴试验阳性对诊断有参考价值。胸膜和肺活检的肉芽肿病理报告和组织中检出铍存在，可明确诊断，但不易推广应用。慢性铍中毒的肺部病变应与尘肺(又称肺尘埃沉着病)、肺结核、肺泡癌、结节病、肺真菌感染、肺含铁血黄素沉着症等相鉴别。铍中毒的诊断及处理可参见国家职业病诊断标准GBZ67。

【治疗】

1. 急性铍中毒　卧床休息，吸氧等对症处理，参照"刺激性气体中毒"。糖皮质激素应用：泼尼松每日20～40mg，或氢化可的松100～300mg，症状好转，渐减量，疗程2～4周，并防治继发感染。

2. 慢性铍中毒　尚无特效解毒药，以对症治疗为主。应及时停止铍接触。泼尼松每日15～30mg，30～45天为一疗程，每年2个疗程，连续2～5年；或3个月一疗程，病情好转后渐减量，至维持量每日5mg，长期服用。皮肤局部治疗，接触性皮炎用炉甘石洗剂或肾上腺皮质激素软膏。铍溃疡的主要处理是洗洁创面。皮肤肉芽肿或皮下结节可行手术切除。

国家规定生产环境中铍的最高允许浓度为$1\mu g/m^3$。

参考文献

1. 蒋运良. 铍冶炼厂铍病42年的防治分析. 中国工业医学杂志，2003，16：246.

2. 刘海滨，姚剑君. 铍病发病机制和诊断的研究进展. 工业卫生与职业病，1997，23：241.

3. 刘海滨，姚剑君. 我国急性铍病130例回顾. 工业卫生与职业病，1998，24：148.

4. Michael A McGuigan. Chronic poisoning. Trace metal and others. . 23th ed. Dennis Ausiello：Cecil Medicine，2008.

第六节　镍及羰基镍中毒

一、镍　中　毒

镍为银白色金属。镍中毒(nickel poisoning)主要系吸入镍及其盐类的粉尘引起，临床表现为呼吸系统刺激症状

及皮肤损害。工业上，制作各种镍合金、镀镍作业、制造含镍器皿和材料、镍镉电池等均可能接触到镍。长期接触镍工人除有中毒机会外，其癌症发生的危险度增加。

【毒作用机制】

镍是人体内的必需微量元素，主要通过食物由胃肠道吸收。食物中的可溶性镍盐在胃肠道吸收率仅5%，金属镍粉基本不被吸收。少量金属镍粉及镍化合物可缓慢地被呼吸道吸收，长期沉积于肺及淋巴结，可导致弥漫性纤维化，器官旁淋巴结增大。二价镍离子可在汗腺导管和毛囊开口处穿透入皮肤，并与角蛋白结合。进入血液的镍与白蛋白结合运载到各组织，在肾蓄积最多，其次是肝、肺、脑垂体。吸入可溶性镍化合物约60%由尿排出；经口食入的镍约90%由粪便排出，另10%经尿排出。少量镍由汗液、唾液、毛发、指甲排出。镍的毒性取决于镍化合物的溶解度、剂量大小和入侵途径。

镍属致敏物，接触皮肤或进入体内，与大分子蛋白结合，形成具有免疫原性的复合物，致敏T细胞，导致机体产生细胞介导的皮肤接触过敏反应和抗体介导的速发和迟发性哮喘反应。镍及其盐类可抑制ATP酶，使血管内皮细胞ATP酶活力降低，致血管壁通透性增加，肺、脑等组织水肿、出血。镍拮抗胰岛素，可致血糖增高；干扰垂体功能，使ACTH分泌增加，催乳素分泌减少，肾上腺皮质和甲状腺功能降低。镍可刺激骨髓或通过促红细胞生成素的增加，诱发红细胞增多症。镍尚有制癌作用。

【临床表现】

1. 呼吸道损害　吸入高浓度镍及其盐类粉尘引起上呼吸道炎、肺泡炎、肺间质纤维化和肺镍尘沉着症。患者有咳嗽、咳痰、胸闷、胸痛、哮喘。胸片可见肺纹理增多、片状阴影、肺门增宽等。从事镍电解和电镀工人因长期接触硫酸镍及镍蒸气，可发生刺激性鼻咽炎、鼻窦炎等，可有咽痛、咽部异物感，出现嗅觉丧失和鼻中隔穿孔。呼吸道过敏者，可出现支气管哮喘或肺嗜酸性粒细胞增多症。

2. 皮肤损害　多见于暴露部位。常在接触后2个月内发生。皮损性质为红斑、丘疹、丘疱疹，常奇痒，故称"镍痒症"。长期反复接触，皮损呈慢性化过程，有苔藓样变或色素沉着。脱离接触后，皮损经数周或数月后自愈。个别报道出现荨麻疹样皮炎。

3. 呼吸道癌　长期接触硫化镍、氧化镍及可溶性镍工人的鼻癌和肺癌等危险度有增加。金属镍与肺癌、鼻癌的关系尚无证据。

【实验室检查】

尿镍正常值为0.075μmol/L(4.4μg/L)，范围0～0.187μmol/L(0～11μg/L)；血镍正常值为0.0817μmol/L(0.48μg/dl)，范围0.049～0.119μmol/L(0.29～0.7μg/dl)。镍中毒时，尿镍和血镍均可增高。镍皮肤过敏试验可证实患者对镍过敏。

【诊断】

根据职业史、生产环境和职业流行病学调查、临床表现，参考血镍、尿镍定量结果，综合分析，排除其他呼吸道和皮肤病，方可诊断。

【治疗】

二乙烯三胺五乙酸(DTPA)和依地酸钙钠(EDTA-Ca-Na_2)有较好驱镍作用，但不能络合细胞内镍。二乙基二硫代氨基甲酸钠(sodium diethyl dithiocarbamate, dithiocab, Na-DDC)能进入细胞内，络合镍。Na-DDC用法见"羰基镍中毒"。

镍皮炎可按一般接触性皮炎处理。

二、羰基镍中毒

羰基镍是金属镍与羰基(=CO)在一定压力下反应而成的液态金属化合物，为略带黄色、易挥发的液体。主要由呼吸道侵入体内，极少量可由皮肤侵入。羰基镍中毒(nickel carbonyl poisoning)是以呼吸系统和神经系统损害为主的全身性疾病。工业上羰基镍用于提炼高纯度镍粉、有机合成、橡胶、石油催化剂、镍喷涂等。

【毒作用机制】

羰基镍挥发性强，其蒸气可迅速由呼吸道吸收，皮肤也有少量吸收。进入体内后，约1/3以原形在6小时内由肺呼出，其余部分在细胞内逐渐分解为镍离子和一氧化碳。Ni^{2+}与细胞内核酸、蛋白质结合，并逐步转移到血浆中，再与白蛋白结合，随血流分布到各个器官，以肺、肝、脑的含量最高。吸入6天后几乎全部由尿和粪便排出，在体内无蓄积性。

羰基镍属高毒物质。急性中毒的主要病变在肺，其次为脑、肝及肾上腺。羰基镍吸入后可迅速穿透肺泡壁，并以整个分子形式作用于肺毛细血管内皮细胞，抑制细胞中含巯基的酶，引起肺毛细血管通透性增加，血浆液体漏出；同时脂溶性的羰基镍很容易进入深部呼吸道，穿透细胞壁，进入细胞内，产生大量高活性氧自由基，由氧化应激和脂质过氧化损伤Ⅰ型和Ⅱ型肺泡上皮细胞，破坏肺泡表面活性物质，发生肺泡水肿。羰基镍影响RNA聚合酶活性，干扰RNA合成。急性羰基镍中毒尚可见肝小叶中央区淤血、坏死；大脑皮质血管扩张、出血，尤以白质部分为明显。

【临床表现】

短时内大量吸入羰基镍，引起急性中毒，出现早发症状和晚发症状。早发症状：在吸入后5～30分钟内出现，有头

晕、头痛、眼刺痛、流泪、咽痛、干咳、胸闷、恶心、呕吐、步态不稳，意识模糊等神经系统和黏膜刺激表现。脱离接触后，症状迅速好转。晚发症状：早发症状好转，经6～36小时后，患者出现气短、咳嗽加重、胸闷、咳出粉红色泡沫痰、发绀、端坐呼吸、烦躁不安等，两肺有大量干、湿啰音等肺水肿征象和X线表现。尚可发生惊厥、昏迷，血压下降，可伴有发热、心脏损害表现（奔马律、心影扩大、心电图改变等），以及肝脏肿大、肝功能异常及黄疸。

慢性羰基镍中毒系长期吸入低浓度羰基镍引起。有头晕、头痛、乏力、多梦、失眠、记忆力减退等神经系统功能紊乱，咳嗽、胸闷、气短等呼吸系统的非特异性表现。少数出现心、肝功能异常，过敏性皮炎表现。

【实验室检查】

急性羰基镍中毒有白细胞和中性粒细胞数增高，尿出现蛋白和管型。胸片可见片状渗出阴影。心电图有心肌损害。血清胆红素和ALT增高。尿镍通常在中毒后迅速增高，并在1～2天达最高峰，7～10天后恢复正常。尿镍的正常值为$<0.17\mu mol/L$。慢性中毒，胸片有肺纹理增多，脑电图有轻至中度异常。尿镍可有增高。

【诊断】

急性羰基镍中毒早期症状易与上呼吸道感染混淆而延误治疗。除职业接触史外，尿镍测定对急性中毒的程度有一定帮助。轻度中毒时小于$0.325\mu mol/L(25\mu g/L)$，中度中毒$0.325\sim8.5\mu mol/L(25\sim500\mu g/L)$，重度中毒超过$8.5\mu mol/L$。急性职业性羰基镍中毒的诊断参见国家职业病诊断标准GBZ28。

【治疗】

急性吸入患者，即使无症状亦需密切观察至少48小时。中毒患者以对症支持治疗为主，及早抗氧化治疗。驱镍治疗：二乙基二硫代氨基甲酸钠（Na-DDC）对急性羰基镍的络合作用较好。首次剂量为25mg/kg，静脉注射；24小时总剂量不超过100mg/kg，分3～4次注射。用药后的尿镍可增加3～20倍。雾化吸入Na-DDC，每次剂量为0.2g，每日1～2次。Na-DDC治疗期间禁用副醛或水合氯醛类药物。新型螯合剂有N-苯甲基-D葡萄糖胺二硫代氨基甲酸钠（BGD）和内消旋-2，3-二巯基琥珀酸（DMSA）等。BGD、DDC与二价镍离子（Ni^{2+}）形成脂溶性螯合物，易从粪便中排出，DMSA与Ni^{2+}形成亲水性较强的螯合物，主要由尿排出。其中BGD的毒性最小，能降低脑镍含量，有望成为镍中毒的有效解毒剂。肺水肿的处理可参阅“刺激性气体中毒”。脑水肿的处理可参阅“中毒性脑病”。

参考文献

1. 王秋英，马国煜，宣小强，等. 羰基镍的毒理和临床研究进展. 中华劳动卫生职业病杂志，2010，28(2)：149-151.

2. 罗琴，程宁. 镍化合物中毒解毒剂的研究现况. 工业卫生与职业病杂志，2010，36(6)：377-379.

3. 王婷. 急性羰基镍中毒的抢救治疗. 中华劳动卫生职业病杂志. 2009，27(3)：176-178.

第七节 砷和砷化氢中毒

一、砷中毒

砷俗称砒，为银灰色晶体，具有金属性，毒性很小，但其化合物都有毒性。砷中毒（arsenic poisoning）主要由砷化合物引起，三价砷化合物的毒性较五价砷为强，其中以毒性较大的三氧化二砷（俗称砒霜）中毒为多见，多系口服中毒，口服0.01～0.05g即可发生中毒，致死量约为0.76～1.95mg/kg。砷化物还可经皮肤或创面吸收而中毒。长期接触砷化物可引起慢性中毒。焙烧含砷矿石、制造合金、玻璃、陶瓷、印染、含砷医药和农药的生产工人和长期服用含砷药物均可引起砷中毒，饮水中含砷过高，可引起地方性砷中毒。无机砷可引起肺癌和皮肤癌。

【毒作用机制】

元素砷不易为人体吸收，其化合物可经消化道、呼吸道和皮肤吸收。肠道吸收率可达80%，经呼吸道吸收与砷化物的溶解度有关。砷的毒性也与溶解度有关，溶解度小的砷化合物毒性低；毒性与颗粒大小有关，颗粒越细，毒性越大。进入体内的砷95%～97%迅速与红细胞的血红蛋白中的珠蛋白结合，于24小时内分布到全身各组织器官。各器官对砷的蓄积性不强，在骨贮存最多，五价砷在骨骼中可储存数年，即使脱离接触数月至数年，仍可测得。进入体内的砷多数被还原成三价砷，经肝脏甲基化解毒，生成低毒的甲基胂酸或二甲基胂酸由尿排出。一次摄入砷化合物后于10天内即可排出90%，仅少量以原形排出；粪、汗液、乳汁、毛发、呼出气也可排出少量砷化物及其代谢产物。三价砷易与巯基结合，可长期蓄积在富含巯基的毛发和指甲的角蛋白中。砷还可通过胎盘损害胎儿。

有机砷是低毒性，在体内不能代谢为砷的有毒形式，并很快由尿清除，半衰期为4～6小时。无机砷与含巯基酶反应，干扰酶活性，如丙酮酸氧化酶、葡萄糖氧化酶、6-磷酸葡萄糖脱氢酶、单胺氧化酶、D-氨基酸氧化酶、胆碱氧化酶、细胞色素氧化酶等，并取代生化反应中的磷酸而引起氧化磷酸化解偶联，干扰体内氧化还原反应和能量生成，导致多脏器系统的损害；与DNA聚合酶结合，干扰DNA合成和修复，从而抑制细胞分裂和增殖，造成DNA复制和转录错误，被确定为致癌物。砷可直接损伤小动脉和毛细血管壁，并作用于血管舒缩中枢，导致血管平滑肌麻痹、血管通透性

增加，有效血容量减少，加重脏器损害。人口服三氧化二砷 0.01～0.05g 可发生中毒，致死量为 0.06～0.6g。

三氧化二砷和三氯化砷对眼、上呼吸道和皮肤均有刺激作用。

【临床表现】

（一）急性砷中毒　多为误服或自杀吞服可溶性砷化合物引起。口服后 10 分钟～5 小时出现多脏器损害表现：

1. 急性胃肠炎表现　咽喉、食管烧灼感、声嘶、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、"米泔"样粪便有时带血，重症患者出现水样便、血便，可致失水、酸中毒、电解质紊乱和循环衰竭、肾前性肾功能不全等。

2. 神经系统表现　头痛、头昏、乏力，口周围麻木、全身酸痛。重症患者烦躁不安、谵妄、妄想、四肢肌肉痉挛，意识模糊，以致昏迷、呼吸中枢麻痹死亡。急性中毒后 3 天～3 周出现迟发性多发性周围神经炎：表现为肌肉疼痛、四肢麻木、针刺样感觉异常、上下肢无力，症状由肢体远端向近端呈对称性发展，以后感觉减退或消失，重症患者有垂足、垂腕，伴肌肉萎缩，跟腱反射消失。

3. 心肌损害　多在急性中毒早期即出现，心悸、胸闷伴心肌酶谱升高和心电图异常（ST-T 改变、心律失常、传导阻滞等）。

4. 其他脏器损害　急性吸入砷化物主要表现有咳嗽、喷嚏、胸痛、呼吸困难、甚至咽喉、喉头水肿甚至窒息。消化道症状发生较晚且较轻。皮肤接触部位可有局部瘙痒和皮疹，一周后出现糠秕样脱屑，继之局部色素沉着、过度角化。急性中毒后 40～60 天，几乎所有患者的指（趾）甲上都有 1～2mm 宽的白色横纹（Mess 纹），随指甲生长移向指尖，约 5 个月后消失。尚可发生中毒性肝炎（肝脏肿大、肝功能异常、黄疸等）、肾脏损害（少尿、尿中出现红细胞、白细胞、管型等）、贫血、白细胞减少或增多等。

（二）慢性中毒　除神经衰弱症状外，突出表现为多样性皮肤损害，好发在胸背部皮肤皱褶或湿润处。皮肤干燥、粗糙，可见丘疹、疱疹、脓疱，少数人有剥脱性皮炎。日后，皮肤呈黑色或棕黑色散在色素沉着斑。毛发有脱落，手和脚掌有角化过度或脱皮，典型的表现是手掌的尺侧缘、手指的根部有许多小的、角样或谷粒状角化隆起，俗称"砒疔"或"砷疔"，可融合成疣状物或坏死，继发感染，形成经久不愈的溃疡，可转变为皮肤原位癌。指甲失去光泽，变厚而脆。指甲出现米氏线，为砷吸收的证据。黏膜受刺激，可引起鼻咽部干燥、鼻炎、鼻出血甚至鼻中隔穿孔；结膜炎、齿龈炎、口腔炎和结肠炎等。个别患者发生慢性肝炎，极少数发展成肝硬化；骨髓造血再生不良；四肢麻木、感觉减退等周围神经损害表现。对于无明显临床中毒症状的接砷工人的神经传导速度测定可发现神经传导速度减慢。慢性砷中毒引起皮肤癌和肺癌，已列入我国法定职业性肿瘤名单。

【实验室检查】

急性砷中毒患者尿砷于中毒后 12 小时起明显增高，停止接触 2 天即可下降 19%～42%。我国正常人群的尿砷均值为 1.73μmol/L（0.13mg/L）。发砷可作为慢性砷接触指标，正常值为 0.686μg/g，高于 1μg/g 应视为异常。血砷：急性中毒时升高，其正常水平为 0.13～8.54μmol/L。

【诊断】

急性砷中毒的诊断可根据摄食或接触史，临床出现"急性胃肠炎"、意识障碍、肝和肾功能损害等。急性砷中毒初起应与感染性急性胃肠炎鉴别。慢性砷中毒多表现为皮肤黏膜病变、多发性神经炎、肝功能损害和蛋白尿等。慢性砷中毒应与其他病因所致的临床表现鉴别。指（趾）甲出现米氏线，说明有砷吸收。尿砷超过 2.66μmol/L（0.2mg/L）提示有过量砷吸收。职业性慢性砷中毒的诊断参见国家职业病诊断标准 GBZ83。

【治疗】

意外经口中毒，应及早用温水、生理盐水或 1%碳酸氢钠洗胃，随后灌入活性炭 30g、氧化镁 20～40g 或蛋白水；也可立即口服新配制的氢氧化铁，使其与砷形成不溶性的砷酸铁，再给予硫酸钠导泻。

急性砷中毒有特效解毒药，二巯丙磺钠、二巯丁二钠等都有较好的驱砷效果；青霉胺也有一定的驱砷作用（剂量、方法、疗程参见"汞中毒"），应尽早应用。注意防治和纠正脱水、休克及电解质紊乱。重症患者应尽早予以血液透析，可有效清除血中砷，并防治急性肾功能衰竭。

慢性砷中毒的治疗：解毒剂应用方法参见慢性铅、汞中毒，二巯丙醇因形成脂溶性二巯丙醇-As 复合物，可透过血脑屏障，而不予推荐。EDTA 驱砷无效。此外还可用 10%硫代硫酸钠 10ml，静脉注射，以辅助砷排泄。皮肤或黏膜病损处可用 2.5%二巯丙醇油膏或地塞米松软膏。迟发性多发性周围神经病变予以对症处理。

砷性皮肤原位癌常为多发性，局部切除不能完全防止复发和转移。

二、砷化氢中毒（arsine poisoning）

砷化氢又名砷化三氢，也称胂，是某些生产过程中生成的废气，稍有大蒜臭气味，是一种很强的溶血性毒物。中毒大多因含砷矿渣处理不当，遇水产生砷化氢气体或因向金属废渣中加入硫酸提取硫酸锌等过程中产生砷化氢，经由呼吸道吸收侵入人体。除小部分以原形由呼吸道呼出外，绝大部分（95%～99%）与红细胞中血红蛋白（Hb）结合，使 Hb 变性，形成砷-Hb 复合物及砷的氧化物，随血流分布到

全身各脏器，若肾功能未受损害，则由肾脏排出体外。砷化氢与含巯基酶的还原型谷胱甘肽(GSH)结合，使红细胞内GSH含量下降，产生的H_2O_2等氧自由基不能及时清除；砷化氢抑制红细胞过氧化氢酶，使过氧化氢蓄积，导致红细胞膜脂质过氧化，破坏红细胞膜稳定性，引起溶血。红细胞大量破坏后砷-Hb复合物、红细胞碎片、血红蛋白管型等阻塞肾小管及砷化氢对肾脏直接毒作用，导致急性肾功能衰竭。溶血后贫血可引起继发性多脏器系统损害。砷化氢对全身各组织器官，如中枢神经、肺、心、肝、肾、胃肠道、骨髓和肌肉等都有极强的直接毒性。暴露在25～50ppm 30分钟可导致死亡，吸入250ppm砷化氢气体可导致立即死亡。

砷化氢中毒的潜伏期随吸入浓度和时间而不同，潜伏期越短，病情越严重。临床表现以急性溶血为主。吸入3～7小时后出现头痛、头昏、畏寒、发热、恶心、呕吐和腰酸痛，胸闷、呼出气带蒜味。继之出现酱油色尿、贫血、黄疸、肝脾肿大、肾区叩痛、肝区胀痛。严重患者3～12小时出现少尿或无尿，发生急性肾功能衰竭。可伴有中毒性心肌损害。

实验室检查：红细胞及血红蛋白进行性降低，白细胞升高，网织红细胞在病程中渐升高；尿中出现蛋白、隐血，红细胞阴性或轻度阳性，尿胆原呈强阳性；血清胆红素及直接胆红素明显升高。甚者出现肾功能损害或衰竭及肝功能损害，血钾升高，可因心室颤动或心搏骤停而死亡，此为少尿期主要死因。血、尿砷测定超过当地正常值。

急性砷化氢中毒的诊断：根据接触史、急性溶血性贫血表现，诊断并不困难。尿砷增高可确诊。鉴别诊断：早期与感冒、急性胃肠炎鉴别；出现黄疸后与急性病毒性肝炎鉴别。砷化氢中毒的诊断参见国家职业病诊断标准GBZ44。

急性砷化氢中毒所致溶血具有自限性，一般在24～72小时内自行停止，以对症支持治疗为主。控制溶血和防治急性溶血后引起的各种病变，尤其是急性肾功能衰竭，可早期、短程、大剂量使用肾上腺皮质激素；碱化尿液；维持水、电解质及酸碱平衡。重度贫血患者应输注洗涤红细胞。重症患者采用血浆置换或血液透析联合血液灌流等血液净化疗法。急性期不主张应用络合剂驱砷，急性期过后，肾功能恢复正常后，可考虑适量应用。在血液透析和血液灌流治疗的前提下可使用驱砷剂。

车间空气中砷化氢的最高允许浓度为0.3mg/m³。

参考文献

1. 葛宪民，苏素花，农康，等. 四起急性水源性砷中毒的临床研究. 中华劳动卫生职业病杂志，2009，27(11)：667-669.

2. 李秀安，王青兰. 急性砷化氢中毒13例临床分析. 工业卫生与职业病，2009，35(2)：104-105.

3. 刘薇薇，杨志前，张程，等. 急性生活性砷化物中毒临床特征及其影响因素. 中华劳动卫生职业病杂志，2008，26(11)：645-648.

4. 石颖，蒋轶文，臧杰. 临床亚急性砷中毒268例分析. 工业卫生与职业病，2006，32(4)：238-239.

5. 齐丽，韩莉，吴粒文. 152例接砷工人神经传导速度测定结果分析. 中国工业医学杂志，2005，18(5)：282-283.

6. 尚波，傅恩惠. 玻璃厂慢性砷中毒7例临床分析. 中国工业医学杂志，2005，18(6)：348-349.

第八节　其他常见元素中毒

一、钒(vanadium)及其化合物

钒是光亮的银白色金属。金属钒毒性很低，钒化合物属中等毒类，其中以五价钒(V_2O_5)毒性最大。主要经呼吸道吸收，消化道吸收率很低，皮肤吸收甚少。钒主要经尿液排出体外，其次经粪便排出。急性吸入大量钒尘或烟雾后1小时内，出现眼和呼吸道刺激症状：鼻黏膜瘙痒、鼻塞、流涕、眼灼痛、流泪等，继而咽干、咽痛、干咳、气喘等，严重者发生支气管肺炎，个别出现支气管哮喘发作，可伴肺通气功能和小气道功能异常。尚有头昏、头痛、乏力、嗜睡等神经系统表现，个别出现手颤；恶心、呕吐、腹痛、舌乳头肿大、绿色苔等消化道症状；个别发生肝、心、肾损害；皮肤接触可呈湿疹样皮炎。严重者可发生非心源性肺水肿，全身荨麻疹。慢性中毒以呼吸系统损害最重，甚至发生慢性弥漫性间质性肺纤维化，常伴心血管系统受累；部分患者有暗绿色舌苔；约30%接触者发生接触性皮炎和过敏性皮损。尿钒增加具有诊断意义。国内报告尿钒的正常值为(0.039±0.01)μmol/L(催化光度法)。尿钒可反映近期接触钒的情况。急性钒中毒无特效解毒剂，以对症治疗为主。大剂量维生素C可使五价钒还原为四价钒，减轻毒性。重症患者应早期足量应用糖皮质激素；$CaNa_2$-EDTA可加速钒排出。用氯化铵酸化尿液，可促进排钒。职业性钒中毒的诊断及处理可参见国家职业病诊断标准GBZ47。

二、锡(tin)及其化合物

锡是银白色微带蓝色的金属，用作金属的保护涂膜。无机锡及其化合物的毒性很小，摄入后主要由粪便排出体外。长期锡烟吸入，可致锡尘肺。其有机化合物具有高度或中等度毒性，以神经系统毒性为主，低钾血症、缓慢型心律失常和肝功能异常也不少见。有机锡可由呼吸道、消化道和完整皮肤进入体内，溶于脂肪组织，极易通过血脑屏障，抑制脑细胞线粒体的氧化磷酸化过程，影响5-羟色胺的合成和正常代谢，引起脑水肿和脑实质损害。脑电图异常多见。有机锡主要经肾脏和消化道排出。三甲基锡中毒主要影响边缘系统，引起定向力障碍、共济失调、激动、攻击行为、癫痫、肝功能异常及低血钾、低血钙、心肌损害等多种临床表现；三乙基锡具有髓鞘毒性，致弥漫性脑水肿：意识障碍及颅内高压(视盘高度水肿或出血，去大脑强直状态、

脑疝等)。三烷基锡、四烷基锡对皮肤黏膜有刺激作用,严重者发生肺炎、肺水肿,并引起边缘系统和小脑为主的神经系统损害:共济失调、定向障碍、肢体抽搐、眼球震颤、嗜睡、昏迷甚至呼吸停止;二烷基锡主要损伤肝胆系统:肝肿大、肝功能异常以及胆道功能异常,个别发生肾功能异常,常伴明显低血钾。中毒后的病程长,常遗留头痛、头昏、心悸、恐惧,记忆力恢复慢。有机锡接触尚可致接触性皮炎、荨麻疹等。慢性中毒表现为神经衰弱综合征。锡尘肺患者脱离接触后,经过较慢的过程,不论治疗与否,肺部病变均有不同程度减轻或消失。有机锡化合物中毒无特效解毒剂,对症治疗为主,重点防治脑水肿,有效补钾能控制病情反复。职业性三烷基锡中毒的诊断参见国家职业病诊断标准GBZ26。

三、铊(thallium)及其化合物

铊为银白色柔软金属。铊蒸气及烟尘可经呼吸道吸收,可溶性铊盐易经胃肠道和皮肤吸收。铊主要通过肾和肠道排出体外,少量可从乳汁、汗腺、泪液、毛发和唾液排出。体内的半衰期为10～30天,中毒后28周仍可由尿中检出。急性中毒大多为误服或使用含铊化合物的药物引起,职业性急性铊中毒较为少见,主要系吸入大量含铊烟尘或蒸气。铊对人的致死量与治疗量非常接近,成人最小致死量为12mg/kg,5～7.5mg/kg可致儿童死亡。中毒机制:铊与钠-钾ATP酶的亲和力是钾的10倍,竞争性抑制钾的生理生化作用;与酶分子或蛋白巯基结合,抑制许多酶的活性;与体内核黄素牢固结合,干扰核黄素代谢,导致类似核黄素缺乏症;铊可通过血脑屏障,在脑内蓄积,产生神经毒作用。急性中毒早期为消化道症状,首发临床表现酷似胃肠炎,重症患者表现为腹绞痛、出血性胃肠炎。数天后出现明显的神经系统障碍,可累及中枢神经系统,表现为中毒性脑病;周围神经系统,表现为多发性脑神经(Ⅰ、Ⅲ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ)麻痹和周围神经病变,神经肌电图显示有神经源性损害;部分患者可有关节、肌肉疼痛,乏力和皮疹,痤疮样角化及肝、肾、心、肺损害。常于中毒后10～14天毛发脱落,但眉毛内1/3常不脱落。中毒后4周指(趾)甲出现白色横纹(Mees纹)。急性重度中毒后常留有不同程度的后遗症。慢性中毒多见于工业含铊废水污染水源或土壤,人们食用污染的蔬菜、瓜果或水引起。起病缓慢,早期症状不典型,类似神经症,随后出现脱发或神经系统症状:对称性肢体感觉、运动障碍和视神经炎、晶状体混浊等表现,伴明显脱发,且可持续达20年余。后遗症主要表现为反应迟钝、记忆力和智能减退、性格改变、四肢震颤、共济失调、视力下降及周围神经病变。神经-肌电图显示神经源性损害。正常人尿中几乎测不到铊,尿铊超过0.015mmo/L有诊断意义。急性经口中毒应立即催吐、洗胃、导泻。以1%碘化钠或碘化钾200～500ml洗胃,形成不溶性碘化铊,继之给予活性炭,以减少毒物吸收。吸入中毒者立即移至空气新鲜处,给予氧气吸入。普鲁士蓝可用于治疗口服急性铊中毒,取250mg/(kg·d)溶于20%甘露醇200ml中,分4次服用,同时用硫酸镁导泻。目前亦有相应胶囊可供直接使用,但我国尚未将其纳入国家药品管理范围,使用需慎重。口服氯化钾可加速肾脏对铊的清除。危重患者给血液净化治疗,并予对症支持处理。铊中毒的诊断、处理参见国家职业病诊断标准GBZ226。

四、铬(chromium)及其化合物

铬是人体必需微量元素,每日需要量50～200μg。铬为银灰色质脆而硬的金属,本身无毒性,铬化合物均有毒性。铬化合物可经呼吸道、胃肠道、破损皮肤进入人体。六价铬化合物毒性较大,具有刺激性和腐蚀性。急性中毒系吸入大量铬化合物的粉尘或烟雾或误服所致。吸入中毒者出现明显呼吸道刺激症状,并可致过敏性哮喘;口服中毒除胃肠道症状外,由于频繁呕吐、腹泻、血便,可致脱水、休克,继而肝、肾、造血系统损害。长期接触铬化合物的粉尘或烟雾,主要致皮肤黏膜损害,表现为鼻干、鼻痛、嗅觉减退、鼻黏膜红肿等,严重损伤者的鼻黏膜糜烂、溃疡甚至穿孔。典型皮肤溃疡发生在手暴露部位,直径约2～5mm,边缘隆起,呈苍白或暗红色,中央凹陷,表面不平,可有1～2个,此溃疡愈合缓慢。鼻黏膜糜烂、溃疡甚至鼻中隔软骨穿孔,嗅觉减退,称"铬鼻病"。尚可伴小气道功能损害。六价铬还原到三价铬产生的中间物可对DNA发生氧化损伤。接触部位易发生癌症,职业性六价铬接触所致肺癌诊断参见GBZ94。也可有肝脏损害及肾脏损害。急性口服中毒立即用温水洗胃,再用50%硫酸镁导泻,牛奶和蛋清保护胃黏膜,保护肝肾功能;吸入中毒后,呼吸道症状明显者可用5%碳酸氢钠雾化吸入及对症治疗,哮喘者可予以糖皮质激素治疗。皮肤接触后应立即用清水清洗创面。急性中毒解毒药可用二巯丙醇或二巯丙磺钠,促进铬排出。皮炎、铬鼻病等给予局部处理。铬鼻病的诊断参见国家职业病诊断标准GBZ12。

五、钡(barium)及其化合物

钡为一种稍有光泽的银白色金属,金属钡基本无毒。其不溶性化合物(如硫酸钡)在胃肠道吸收甚微,不引起中毒;可溶性化合物(如氯化钡、硝酸钡、醋酸钡)可由呼吸道、消化道侵入人体,也可由受损皮肤吸收。意外或有意食入,可致急性中毒。碳酸钡虽不溶于水,但食入后与胃酸反应,生成氯化钡可致急性中毒。氯化钡的口服中毒量约为0.2～0.5g,致死量为0.8～1.0g。钡属肌肉毒物质,对骨骼肌、平滑肌、心肌产生过度刺激和兴奋,最后转为抑制,肌肉麻痹;钡尚可改变细胞膜通透性,使钾大量进入细胞内,

引起严重低钾血症，致肌肉瘫痪、心律失常、呼吸衰竭和肾功能衰竭。经口急性钡中毒者，经数小时潜伏期后，出现头晕、头痛、全身无力、肢体麻木感，伴明显胃肠道症状。重症患者出现进行性肌麻痹，由下肢肌肉开始向臂、舌、膈肌发展，直至呼吸肌麻痹，全身瘫痪。尚可致肾脏损害。心电图出现缺钾表现、室性过早搏动、T波改变、Q-T延长，出现明显U波。钡粉尘的长期接触可导致肺钡末沉着症，自觉症状轻微，胸部X线表现为：肺门密度增高；双肺野弥漫分布粟粒状、密度较高、边缘清晰的圆形小阴影。脱离粉尘作业后随访，提示肺钡末沉着症是可以自愈的良性病变。慢性钡中毒主要表现肢体肌无力、吞咽困难、呼吸困难、发声困难，并伴有不同程度的头昏、头痛、记忆力减退等神经精神症状和低血钾、心电图异常。急性中毒的死亡原因多为心律失常和呼吸肌麻痹。急性中毒发生时，应严密监测血钾、心电图，及时、足量应用氯化钾，纠正低钾血症和控制心律失常。急性氯化钡中毒时，25%硫代硫酸钠20～40ml，静脉注射，每日1～2次，可使氯化钡转为无毒性的硫酸钡。但硫酸钡可沉积于肾脏，引起肾小管阻塞、坏死、急性肾功能衰竭，应同时补液利尿，保护肾脏。口服中毒者可用5%硫酸钠洗胃后，吞服硫酸钠，使与胃肠道内尚未吸收的可溶性钡盐结合，生成无毒性的硫酸钡，同时发挥导泻作用，加速钡盐的排泄。急性钡中毒的诊断参见国家职业病诊断标准GBZ63。慢性钡中毒时，补钾是关键。

六、铜(cuprum)及其化合物

铜为棕红色的有色金属，是人体必需的微量元素。铜的粉尘或烟雾形态由呼吸道吸收，成为一种致敏原；铜化合物主要由消化道进入人体。人体由食物摄取的铜约80%经小肠黏膜吸收，进入血液的铜与白蛋白以及门静脉系统的氨基酸结合，进入肝脏后与α球蛋白结合形成铜蓝蛋白。随血液分布到全身，约有20%储存在肝内，过量的铜约90%经胆汁由粪便排出。通过肾由尿排出仅占2%～4%。铜的烟、尘对上呼吸道及皮肤黏膜有刺激作用，引起金属烟热，表现为在接触铜的烟、尘后数小时内骤起发病，首先是头晕、疲倦、乏力、胸闷、气急、肌肉痛、关节痛，以后发热、血白细胞数增多，较重者伴有畏寒、寒战。尚可有皮炎和湿疹。接触高浓度铜化合物溶液可致皮肤坏死。食入铜绿污染食物或用硫酸铜催吐不当，一般经5～10分钟迅速出现剧烈呕吐、呕吐物呈蓝色或绿色，口腔黏膜染蓝色，口内有金属味，食管及胃烧灼感，剧烈腹痛、腹泻，甚者急腹痛、呕血、便血、休克。2～3天后因溶血或肝细胞损伤而出现肝大、黄疸、肝功能异常，并可发生溶血性贫血、血红蛋白尿，部分患者发生急性肾小管坏死，急性肾功能衰竭。一次摄入铜超过15mg即可发生急性中毒，病情严重程度与摄入和吸收量有关。大量、长期吸入铜的烟尘，过量的铜可使蛋白变性，肝脏过量储存铜可致肝细胞坏死，临床出现肝区疼痛、黄疸，肝功能异常，尿铜排出增高。口服铜盐中毒的治疗：0.1%亚铁氰化钾600ml洗胃或硫代硫酸钠洗胃，使产生不溶性亚铁氰化铜而沉淀，并口服牛奶、鸡蛋清以保护胃黏膜。依地酸钙钠($CaNa_2$-EDTA)、二巯丙磺钠和青霉胺对体内的铜有促排作用。同时予以对症支持治疗。

七、硒(selenium)及其化合物

硒为无色晶体，有三种同素异形体，具有带酸味的刺激性气体。元素硒无毒，其毒性大小根据硒化合物种类不同而有显著差异，其中硒化氢毒性最大，主要经呼吸道吸入；二氧化硒、三氧化硒、亚硒酸盐等易经呼吸道和消化道吸收，毒性较强。硒吸收后主要经肾脏随尿排出体外。气态的硒化物对皮肤黏膜有很强刺激性，可引起急性皮炎和灼伤。急性硒中毒系由过度暴露于硒烟雾或口服过量硒化物引起。前者表现同“刺激性气体中毒”，个别严重者可发生中毒性肺水肿，呼出气带蒜味；口服中毒引起严重腐蚀性胃肠炎，发生休克甚至死亡。毒物吸收后可引起全身中毒症状：食欲缺乏、无力、关节疼痛、口腔金属味、呼出气带蒜味、指甲脆裂、毛发脱落等。慢性硒中毒由长期接触硒化物粉尘、烟雾或过量补充含硒药物引起，表现为上呼吸道刺激症状或胃肠功能紊乱和神经衰弱综合征。地方性硒中毒是由于某些地区土壤、饮水和食物中含硒量过高而引起的，表现为毛发脱落、指(趾)甲粗裂或脱色、四肢感觉迟钝、腱反射亢进，重症患者出现四肢软瘫。高硒地区居民可有牙釉质破坏、龋齿发生率高、硬腭黏膜黄色斑块、贫血等表现。硒中毒无特效解毒剂，以对症支持治疗为主。

参考文献

1. 徐希娴，张雁林，赵赞梅，等. 国外近40年急性铊中毒病例评价. 中华劳动卫生职业病杂志，2010，28(3)：233-235.

2. 赵赞梅，徐希娴. 国内十年急性铊中毒病例评价. 中华劳动卫生职业病杂志，2010，28(3)：237-239.

3. 周国花. 三甲基锡急性中毒的急救和护理. 中华劳动卫生职业病杂志，2010，28(11)：879-880.

4. 陈捷，葛宪民，陈克宽，等. 6例三烷基锡急性职业中毒的临床分析. 工业卫生与职业病，2009，35(5)：298-299.

5. 张俊，韩磊，曹文东. 某电镀厂低浓度铬对作业工人职员危害调查分析. 工业卫生与职业病，2009，35(2)：94-95.

6. 孟超君，卢请龙，马增香，等. 慢性钡中毒40例临床分析. 中华劳动卫生职业病杂志，2009，27(6)：370-371.

7. 徐继扬，胡建兵，吴风珍. 急性钡中毒42例心电图分析. 中国现代医学杂志，2006，8(11)：97-98.

8. 廖国平. 有机锡中毒型脑病106例脑电图分析. 临床神经病学杂志，2006，19(4)：312.

9. 杨友祥，方快发，叶青. 急性有机锡中毒致心律失常82例临床分析. 中国工业医学杂志，2006，19(1)：22-23.

10. 王琦毅,李汉帆. 铊中毒8例的神经精神表现. 中华神经科杂志,2006,38(7):455-458.

11. 陈慧,田英平,佟飞,等. 急性五氧化二钒中毒11例临床分析. 中国急救医学,2006,26(8):573.

12. 周俊生. 职业性慢性铜中毒亚急性发病1例报告. 职业与健康,2005,21(11):1675.

13. 张忠群,林均安,任瑞美. 9例肺钡末沉着症患者12年X线动态观察. 中国工业医学杂志,2003,16:215.

14. 苏素花,农康. 硫酸铜催吐致急性铜中毒1例报告. 中国工业医学杂志,2002,15(3):156.

第七章　强酸类中毒

万伟国

强酸类主要指硫酸(sulfuric acid)、硝酸(nitric acid)、盐酸(hydrochloric acid)三种无机酸,此外氢氟酸(hydrofluoric acid)及铬酸(chromium acid)毒性也强。有机酸如醋酸(acetic acid)、甲酸(formic acid)、草酸(oxalic acid)等的腐蚀作用较硫酸、硝酸为弱。经口服用和呼吸道吸入大量酸雾可致中毒。皮肤接触可致腐蚀性灼伤。

【毒作用机制和临床表现】

1. 强酸与皮肤接触后引起细胞脱水,蛋白凝固,故灼伤后创面干燥,边缘分界清楚,肿胀较轻。灼伤的痂皮或焦痂色泽随酸的种类而异,如硝酸为黄色,硫酸为黑色或棕色,盐酸为灰棕色,氢氟酸为灰白色。氢氟酸可溶解脂肪和脱钙,造成持久的局部组织坏死;重者溃疡长期不愈合,损害可深达骨膜,甚至骨骼无菌性坏死。氢氟酸中毒常可合并急性氟中毒,高渗性的氟离子可造成表皮、真皮及皮下组织及肌层液性坏死;氟离子与体内的钙、镁离子结合,形成不溶的氟化钙、氟化镁,出现低血钙、低血镁,可引起室性心律失常,甚至出现心搏骤停,心肌酶谱检查可明显升高。草酸可结合钙质并使细胞质灭活而妨碍肌肉收缩,皮肤及黏膜产生粉白色顽固溃烂。酸接触皮肤后即有疼痛,但氢氟酸接触皮肤后疼痛不明显,一般在1～8小时后才出现疼痛。铬酸接触引起溃烂及水疱,铬离子可从创面吸收,导致全身中毒。

2. 强酸类酸雾吸入呼吸道有刺激作用,呛咳、咳泡沫状痰,痰带血丝等。浓度较高时可发生喉痉挛或支气管痉挛(参见"刺激性气体中毒")。高浓度硝酸烟与空气接触,释出二氧化氮,吸入后直接刺激支气管黏膜和肺泡细胞,最后导致肺水肿。铬酸雾反复接触后可发生鼻中隔穿孔。

3. 口服强酸后,口腔黏膜糜烂,可产生不同色泽痂皮。食管及胃黏膜严重腐蚀,受损组织收缩变脆,严重时1～2天内可发生穿孔。患者口、咽、喉、食管、胃均有剧烈灼痛;恶心呕吐反复不已,呕吐物内含有血液和黏膜组织。虽有口渴,但因喉水肿和痉挛,吞咽困难。严重者可致窒息。由于大量强酸吸收入血,可有酸中毒。肝、肾均呈明显损害征象。广泛组织坏死及剧痛则可导致休克,患者逐渐出现意识障碍,终至呼吸中枢麻痹而死亡。经积极治疗而恢复的患者,可因瘢痕组织收缩而致食管及胃狭窄或粘连性肠梗阻等后遗症。草酸口服后引起低血钙,可致手足搐搦。

4. 酸尚可以引起眼部灼伤,主要为眼角膜、结膜烧伤。轻度为结膜充血水肿、角膜薄雾状混浊,重度结膜呈灰白色、角膜呈毛玻璃样混浊,特重度角膜烧伤呈瓷白色,不见瞳孔,感觉消失。

【治疗】

1. 皮肤灼伤可立即用大量流动清水冲洗,一般20～30分钟,至少15分钟。其中硫酸灼伤应先吸附创面硫酸。草酸及氢氟酸灼伤,局部及静脉注射10%葡萄糖酸钙。氢氟酸皮肤灼伤,使用氢氟酸烧伤治疗液(5%氯化钙20ml、2%利多卡因20ml、二甲亚砜60ml及地塞米松5mg)湿敷创面可起较好作用,酸灼伤处肿胀较轻,创面渗液少,如无全身中毒征象,输液量较非化学性皮肤烧伤可相应减少。对于深度创面,应早期采用切削痂,清除坏死组织,避免向深部渗透。对于植皮时机则有争议,有文献认为对于小面积深Ⅱ度与Ⅲ度酸烧伤,临床切削痂后延期植皮较立即植皮效果好。

2. 浓酸雾吸入引起呼吸道损伤的处理原则参阅本篇"急性中毒的处理"及"刺激性气体中毒"。

3. 口服中毒者一般禁忌催吐及胃管洗胃,不宜用碳酸氢钠。

（1）即刻口服 10%氢氧化铝凝胶、2.5%氧化镁溶液或 7.5%氢氧化镁混悬液 60ml。内服润滑剂如生蛋清 60ml 调水或牛奶 200ml，再服植物油 100～200ml。

（2）立即补液，除葡萄糖生理盐水外，应用碱性药物，如 5%碳酸氢钠 250～500ml 或 1.87%乳酸钠 500ml，以拮抗酸中毒。发生休克则输血和注射右旋糖酐及人工代血浆。铬酸中毒用 5%硫代硫酸钠静注，氢氟酸或草酸中毒用 10%葡萄糖酸钙 10ml 静脉注射，并纠正电解质紊乱。氢氟酸中毒后钙的流失是非均衡的，中毒后最初 3 小时钙流失明显加速，因而中毒后最初 3 小时补钙需充分。

（3）对剧痛、频繁呕吐、喉痉挛、呼吸困难均须积极对症处理。

（4）为预防消化道瘢痕形成，在服酸后第 2 天起可给泼尼松口服每次 10mg，每日 3 次，共两周。为预防食管狭窄应及早考虑扩张术，对于酸灼伤引起的幽门梗阻，也可采用胃镜下支架置入治疗。

4. 对于眼灼伤，应以生理盐水或清水彻底冲洗结膜囊，用量为每只眼至少 500ml，冲洗时间一般为 5～10 分钟，眼局部予透明质酸钠溶液可减轻严重的眼并发症，降低伤残率。

参考文献

1. 倪晨峰，倪笑媚，应志敏. 氢氟酸中毒 230 例临床分析. 现代中西医结合杂志，2007，16(32)：4792-4793.

2. 何俊堂，李政文. 胃镜下支架置入治疗草酸烧伤致幽门梗阻疗效观察. 西南军医，2007，9(4)：82.

3. 阎利，季一发，王毅铮. 小面积深Ⅱ°与Ⅲ°酸烧伤切削痂延期植皮术的临床研究. 中国急救复苏与灾害医学杂志，2011，6(3)：227-229.

4. 赵法军，宗晓祎. 透明质酸钠治疗眼化学烧伤疗效观察. 医学理论与实践，2007，20(1)：69-70.

第八章　强碱类中毒

万伟国

12

强碱类化学物中以氢氧化钠（natrium hydroxide）、氢氧化钾（potassium hydroxide）、氧化钠（sodium oxide）和氧化钾（potassium oxide）等腐蚀作用最强，其他如碳酸钠（sodium carbonate）、碳酸钾（potassium carbonate）、氢氧化钙（calcium hydroxide）和氢氧化铵（氨水，ammonium hydroxide），腐蚀作用较弱，均可造成程度不同的皮肤、黏膜及眼结膜等的灼伤。中毒原因主要是经口误服，接触皮肤及眼部可发生灼伤。高浓度的氨气吸入也可严重损伤呼吸道。

【毒作用机制和临床表现】

1. 强碱类化学物能溶解蛋白及胶原组织，形成碱性蛋白化合物，并能皂化脂肪，使组织细胞脱水。皂化时产生热量可使深层组织坏死。因而灼伤初期的程度常不易估计，严重者后期可达Ⅲ度灼伤。局部肿胀明显，丧失液量多。故碱烧伤病员成人总面积超过 20%、儿童超过 10%时要谨防因补液不足而发生休克。

2. 口服强碱后，口腔黏膜呈红色或棕色，有水肿、溃疡。口腔、食管、胃有强烈烧灼痛。腹部绞痛，有反复呕吐，吐出血性胃内容物，并有血性腹泻。声音嘶哑、语言障碍及吞咽困难。全身有碱中毒，出现手足搐搦。重症发生休克和昏迷，为早期死亡原因。后期可因继发感染、胃肠道出血及急性肾功能衰竭而危及生命。食管和胃黏膜病变较深，后遗狭窄很常见。

3. 氨为强烈刺激性气体，吸入高浓度氨（ammonia），可因反射性声门痉挛而呼吸骤停。一般先有一过性眼和上呼吸道刺激症状，很快出现支气管肺损害，如支气管炎、支气管肺炎、肺水肿、急性呼吸窘迫综合征，并可并发气胸、纵隔气肿甚至引起窒息。极易继发肺部感染而发生肺脓肿，常伴有眼、皮肤黏膜灼伤和不同程度的喉水肿等。

【治疗】

1. 皮肤黏膜灼伤时要争取在现场立即用大量流动水冲洗，在清洗的同时即可清除腐皮，以防碱性物质继续皂化加深创面。冲洗时间至少为 20 分钟（碱灼伤冲洗时间需比酸灼伤稍长），再用 1%硼酸液冲洗创面。冲洗期间应不断用试纸测定创面的中和情况，直到创面的碱性逐渐减弱后停止冲洗。但近来文献指出冲洗和酸性物质中和并不能改变痂皮和组织的碱性状态，对冲洗和酸性物质中

和的疗效提出质疑，认为应尽早争取早期削痂或切痂。切削痂后24小时予生物敷料覆盖创面，并延迟48小时植皮较传统早期植皮具有植皮成活率高、创面恢复效果好的优点。眼灼伤时，冲洗更应彻底，至少冲洗15～30分钟，尤其需充分暴露穹隆部，清除可能隐藏的碱性物质。清洗液使用清水或平衡液均可，清洗液总量需达1000ml（每只眼至少500ml）。必要时可考虑球结膜放射状切开，辅以平衡液冲洗，以有效清除结膜下碱性液体，对减少张力和改善角结膜血供有好处。中和剂切勿在冲洗前使用，否则产生中和热量，加重灼伤。对石灰灼伤，应先将石灰粉末拭干净，再用大量流水冲洗，以免石灰遇水生热，加重灼伤。要积极静脉补液。

2. 口服中毒患者，迅速吞服食用醋、1%醋酸以中和之。接着给生蛋清及橄榄油等植物油。禁忌洗胃或导泻。支持疗法为补液纠正脱水，防止休克及肾功能衰竭。当穿孔危险期过后，应尽早做食管扩张术。如吞咽困难发生较早，可先放置保留胃管，以阻止食管完全狭窄。酌情应用肾上腺糖皮质激素，以减轻瘢痕形成。对于形成气管-食管瘘的患者，采用镍钛合金被膜支架联合治疗可获较好疗效。

3. 急性吸入性氨中毒如发生肺水肿，应及早做气管切开，吸出大量的呼吸道分泌物及脱落之假膜，以保持呼吸道通畅，预防窒息。早期施行雾化吸入，可减轻呼吸道灼伤程度。详见“刺激性气体中毒”。

参考文献

1. 余群洪，王霞. Ⅲ度碱烧伤创面切削痂与植皮时机的选择. 江西医药，2009，44(11)：1055-1057.

2. 何素霞. 碱烧伤932例治疗体会. 中国实用医刊，2010，37(19)：72-73.

3. 洪原城，黄书润，黄永德. 镍钛合金被膜支架治疗碱烧伤气道、食管瘘1例. 广西医科大学学报，2006，23(1)：172.

4. 顾育红. 眼部碱烧伤101例临床分析. 现代中西医结合杂志，2006，15(16)：2186.

第九章　急性酒精中毒

徐麦玲

12

酒精即乙醇。各种酒类饮料中均含有不同浓度的酒精，其中白酒中酒精的含量可达50%～60%，而啤酒中的酒精含量仅2%～5%。成人一次口服最低致死量约为纯酒精250～500ml。近年来，我国饮酒人数逐年增加，嗜酒者日益增多，急、慢性酒精中毒的发病率也随之增加，病情严重者可危及生命。特别是酒依赖的发生，给个人、家庭以及社会造成危害。

【毒作用机制】

正常情况下，酒精摄入后，约80%由十二指肠及空肠吸收，其余部分在胃内吸收，仅2%～10%由呼吸道、尿液和汗腺以原形排出。空腹饮酒时，约在1.5小时内，95%以上的酒精被吸收，2.5小时全部吸收。胃内有食物时可延缓酒精吸收。胃肠道吸收的酒精约90%～98%由门静脉入血循环，约80%在肝脏内被乙醇脱氢酶和过氧化氢酶氧化成乙醛；约20%通过微粒体乙醇氧化酶转化为乙醛，再由乙醛脱氢酶进一步氧化为乙酸，最后通过三羧酸循环生成二氧化碳和水，约2%酒精以原形缓慢由肺、肾排出。当过量酒精进入体内时，超过了肝脏的氧化代谢能力，即在体内蓄积，易透过血脑屏障，进入大脑。此时，下丘脑释放因子促使垂体前叶释放内源性阿片样物质（opium like Substances），其中作用最强的是β-内啡肽（β-EP）；另外，乙醇的代谢产物乙醛在体内与多巴胺缩合成阿片样物质，直接或间接作用于脑内阿片受体，使患者先处于兴奋状态，逐渐转入抑制状态，继之皮层下中枢、小脑、延脑血管运动中枢和呼吸中枢相继受抑制，严重急性中毒可发生呼吸、循环衰竭。

乙醇的代谢产物乙醛对肝脏有直接毒作用，乙醛可作用于线粒体、微管及质膜等引起肝细胞退变；可与各种蛋白质结合形成络合物即乙醛复合体，后者作为一种新抗原刺激物，也可导致肝细胞受损，造成肝细胞变性、坏死。乙醛的代谢产物乙酸入血后通过黄嘌呤氧化酶转化为超氧化物，导致脂质过氧化，破坏细胞膜脂质促进肝损伤；酒精和乙醛均可直接损伤胃黏膜，导致胃黏膜糜烂出血。

【临床表现】

急性酒精中毒（acute alcoholic intoxication）：其临床表

现因人而异，中毒症状出现迟早也各不相同，与饮酒量、血中乙醇浓度呈正相关，也与个体敏感性有关。急性中毒的症状主要为神经系统、消化系统，以神经系统损害最多见。中枢神经系统损害大致分为三期：

1. 兴奋期　当血酒精含量在 200～990mg/L 时，出现头昏、乏力、自控力丧失，自感欣快、言语增多，有时粗鲁无礼，易感情用事，颜面潮红或苍白，呼出气带酒味。

2. 共济失调期　此时血酒精含量达 1000～2999mg/L。患者动作不协调，步态蹒跚、动作笨拙、语无伦次，眼球震颤、躁动、复视。

3. 昏迷期　血酒精含量达 3000mg/L 以上。患者沉睡，颜面苍白、体温降低、皮肤湿冷、口唇微绀，严重者昏迷、出现陈-施呼吸、心跳加快、二便失禁，因呼吸衰竭死亡。也有因咽部反射减弱，饱餐后呕吐，导致吸入性肺炎或窒息而死亡。也有继发腔隙性脑梗死和急性酒精中毒性肌病（肌痛、触痛、肌肿胀、肌无力等）的报道。酒精因抑制糖原异生，使肝糖原明显下降，引起低血糖、可加重昏迷。

肝脏损害的临床表现：肝区疼痛，肝脏肿大，肝功能异常等。

患者的呼出气、呕吐物有酒味，血尿中测得乙醇，有助于诊断。

【治疗】

急性中毒：一般无须特效治疗，卧床休息，注意保暖，可自行恢复。中毒症状较重者，可予以催吐（禁用阿扑吗啡），必要时用1%碳酸氢钠洗胃，期间要预防吸入性肺炎。对烦躁不安或过度兴奋者，可用小剂量地西泮，避免用吗啡、氯丙嗪、苯巴比妥类镇静药。静脉推注 50%葡萄糖 100ml，肌肉内注射维生素 B_1、维生素 B_6、烟酰胺各 100mg，以加速乙醇在体内的氧化。

纳洛酮是阿片样物质的特异性拮抗剂，能迅速透过血脑屏障，与阿片肽受体结合，导致阿片肽失活，解除阿片肽对心血管系统和神经系统的抑制作用；有抑制氧自由基释放、稳定肝溶酶体膜等非阿片受体作用，对意识障碍有催醒作用，并能促进乙醇在体内转化，降低血乙醇浓度。可肌内或静脉注射，每次 0.4～0.8mg。静脉注射 1～2 分钟，血浓度即达峰值，清除半衰期 1 小时。必要时可间隔 1 小时左右重复应用，直至患者清醒。重度中毒患者的首次剂量可用 0.8～1.2mg。发生呼吸衰竭、脑水肿、低血糖等并发症时，应予以相应的对症、支持治疗。

严重中毒时可用血液透析促使体内乙醇排出。透析治疗的指征：血乙醇含量＞5g/L 伴酸中毒，或同时服用甲醇或可疑其他药物。

参考文献

1. 梅建东. 大剂量纳洛酮治疗急性酒精中毒的疗效观察. 社区医疗杂志，2007，5(13)：19-30.

2. 周志红. 血液透析治疗重度急性酒精中毒疗效观察. 疑难病杂志，2007，6(3)：174-175.

3. 李佰君，刘丹阳，张丽瑶，等. 酒精中毒并发多脏器功能衰竭 20 例报道. 中国工业医学杂志，2003，16(2)：94.

第十章　动物毒中毒

12

徐麦玲

第一节　毒蛇咬伤

世界上有毒蛇 650 余种，剧毒的达 195 种。我国已知有毒蛇近 50 种，有剧毒的约 10 余种。在世界上，以热带和亚热带地区蛇的种类和数量最多，温带次之，寒带最少。我国各省都有蛇分布，大部分蛇种集中在长江以南和西南各地，尤以广东、广西、福建、云南为多。全世界每年被蛇咬伤（snake bite）的人数达 50 万，死亡约 3 万～4 万人。我国全年被蛇咬伤者也达 10 万人次，死亡率为 5%～10%，剧毒的眼睛王蛇咬伤的死亡率达 90% 以上。毒蛇咬伤（venomous snake bite）多发生在夏秋季节。

【病因和毒作用机制】

我国较常见且危害较大的毒蛇主要有金环蛇、银环蛇、眼镜蛇和眼镜王蛇（隶属眼镜蛇科），主要分布在长江以南；

青环海蛇和长吻海蛇(隶属海蛇科),分布在我国东南沿海;蝰蛇、五步蛇、烙铁头、竹叶青和蝮蛇(隶属蝰蛇科),其中蝮蛇分布范围广外,其他几种毒蛇主要分布在长江流域和东南、西南各省。毒蛇咬伤常发生在农民、渔民、野外作业和从事毒蛇养殖和研究的人员中。餐饮业中因操作不慎、养殖不当引起毒蛇咬伤也时有发生。

毒蛇的毒液器官在头部,有毒腺、排毒导管和毒牙。咬人时,其腭肌收缩,挤压毒腺,毒液经排毒导管输送到毒牙,注入咬伤的创口,经淋巴和血液循环扩散,引起局部和全身中毒症状。毒液的成分复杂,主要含有蛋白质(有近30种酶和毒素),其中大多数酶系蛋白水解酶、卵磷脂酶A、透明质酸酶等,主要毒作用为:引起局部毛细血管和组织损伤、坏死、水肿、疼痛;引起血凝障碍或纤溶作用。尚含有一些小分子肽(如神经毒性多肽、膜活性多肽)、氨基酸、碳水化合物、核苷、生物胺类(组胺、精胺及5-羟色胺等)及金属离子(Na^+、K^+、Ca^{2+}、Mg^{2+}、Cu^{2+}及Zn^{2+}等)。蛇毒的毒作用机制复杂,主要有神经毒、血循毒和肌肉毒。金环蛇、银环蛇的毒液以神经毒为主;蝮蛇、五步蛇、竹叶青、烙铁头等毒蛇的毒液以血循毒为主;海蛇以肌肉毒为主;眼镜蛇、眼镜王蛇及蝮蛇的毒液兼有神经毒和血循毒(混合毒)。

进入人体的毒液,经淋巴和血液循环分布到全身各组织,以肾脏最多,脑部最少,主要在肝脏代谢分解,以肾脏排泄为主,部分由肝脏排泄。有关蛇毒的各种毒性成分在体内的半衰期,报道甚少。一般72小时后,体内仅剩微量。

(一)神经毒　主要化学成分是一种由15~18种氨基酸、60~74个氨基酸链结合而成的肽链,具有神经肌肉传导阻滞作用,引起横纹肌弛缓性瘫痪,可导致呼吸肌麻痹,是临床上主要致死原因。神经肌肉阻滞作用的部位和方式主要有两种类型:

1. 突触后作用(箭毒样作用)　毒液竞争性作用于突触后运动终板上的烟碱型乙酰胆碱受体,阻止乙酰胆碱的去极化作用,从而阻断神经肌肉传导,导致骨骼肌松弛,类似箭毒的作用。眼镜蛇、眼镜王蛇、α-银环蛇、海蛇的毒液含有这类神经毒作用。在蝰蛇科及响尾蛇科蛇毒中的极个别种蛇毒也含有突触后作用。

2. 突触前作用　毒液作用于运动神经末梢突触前膜,通过抑制线粒体对Ca^{2+}的积蓄,抑制小泡释放乙酰胆碱,引起突触前膜传导抑制,导致神经肌肉传导阻滞;或通过影响Na^+、K^+通道的功能,影响动作电位在轴突上的传导,有的则溶解轴突中的磷脂引起突触膜紊乱,从而影响传导。银环蛇的β-神经毒素、蝮蛇和响尾蛇含有这类神经毒。海蛇蛇毒中的神经毒素与突触后膜的胆碱能受体结合,阻断神经-肌肉接头传导。

3. 其他机制　巴基斯坦蝰蛇的蛇毒可引起周围神经传导阻滞;印度环蛇、南美响尾蛇毒腺分泌的酸性毒蛋白,不影响乙酰胆碱对受体的作用,而阻断神经肌肉突触后传导。

此外,蛇毒的神经毒可作用于自主神经系统,抑制颈动脉窦化学感受器,使缺氧加重,导致呼吸衰竭;兴奋肾上腺髓质中的神经受体,释放肾上腺素,使血压升高;胃肠道平滑肌兴奋性先增高,而后转向抑制,发生肠麻痹;作用于延髓,抑制血管运动中枢,引起外周血管扩张,血压下降;抑制呼吸中枢,引起呼吸衰竭;破伤风样毒作用,引起张口困难,颈项强直等症状。

(二)血循毒　包括凝血毒、抗凝血毒、纤维蛋白溶解毒、溶血毒、出血毒、心脏毒、磷脂酶A_2和蛋白水解酶等成分。

1. 凝血毒和抗凝血毒　蝰蛇和澳大利亚眼镜蛇蛇毒可激活Ⅹ因子,在Ⅴ因子、磷脂、Ca^{2+}参与下,使凝血酶原变成凝血酶,引起凝血。响尾蛇蛇毒中的前凝血质(procoagulant)可直接作用于纤维蛋白原,引起凝血。蝰蛇科的大部分毒蛇的蛇毒中含有凝血酶样物质,使纤维蛋白原直接转变为纤维蛋白,致弥散性血管内凝血。另一方面,蛇毒又可以溶解纤维蛋白原或抑制纤维蛋白活性;促使纤溶酶原变成纤溶酶;阻抑Ⅴ因子,阻抑凝血酶形成等,最终导致出血。其蛋白水解酶能破坏细胞间的基质蛋白,损伤组织和血管壁,以及蛇毒中的磷脂酶A_2可使毛细血管内皮细胞肿胀、溶解,基底膜中糖蛋白、纤维连接蛋白、Ⅳ型和Ⅴ型胶原,以及其他基质成分分解,导致毛细血管壁的通透性改变,组织水肿、出血和坏死。

2. 溶血毒　蛇毒中的磷脂酶A_2可使红细胞膜上的卵磷脂变成溶血卵磷脂,溶解红细胞膜,引起溶血,甚至急性肾功能衰竭。有些毒蛇的毒液还含有直接溶血因子,溶解红细胞膜,如蝰蛇、五步蛇的毒液。

3. 心脏血管毒　蛇毒中的蛋白水解酶释放组胺和血管活性物质;磷脂酶A_2也能释放组胺、5-羟色胺、肾上腺素、缓动素等使血管系统受干扰,血压下降甚至休克。含心脏毒的蛇毒,可引起心肌细胞膜发生持久的不可逆的去极化,使心肌变性、坏死、出血、导致心律失常甚至心搏骤停。

4. 肌肉毒　现知可影响骨骼肌的蛇毒成分有肌肉毒素(膜毒素)、响尾蛇胺及其类似物,蛋白水解酶和磷脂酶A_2等。它们系碱性蛋白,通过肌细胞溶解、蛋白水解,引起组织坏死。海蛇毒含有的神经毒引起的骨骼肌弛缓性麻痹,以头颈部为先,继之发展到胸部,最后到腹部;海蛇蛇毒肌肉毒作用可破坏全身骨骼肌细胞,引起肌肉疼痛、无力、肌红蛋白尿、高钾血症和急性肾功能衰竭。

蛇毒中各种蛋白水解酶尚能溶解细胞间基质,加速蛇毒吸收和向全身扩散。

常见毒蛇的一次排毒量及毒性见表12-10-1。

表 12-10-1　常见毒蛇一次排毒量及毒性

毒蛇名称	神经毒	血循毒	肌肉毒	一次排毒量(mg)	小鼠皮下注射 LD_{50} (mg/kg)	人致死量(mg)
金环蛇	+++	−	−	43.0	2.4	10.0
银环蛇	++	−	−	5.4	0.09	1.0
眼睛蛇	+++	++	−	100.0	0.53	15.0
眼睛王蛇	+++	++	−	211～578	0.34	12.0
五步蛇	−	++++	−	159.5～176.1	8.9	25.0
海蛇	++	−	+++	6.0～9.4	0.1～0.5	3.5
竹叶青	−	++	−	5.1～15.71	3.3	100.0
蝰蛇	−	+++	−	72.0	1.6	42.0
蝮蛇	++	+++	−	45～150	2.0	25.0

【临床表现】

蛇毒的毒液直接进入血循环，患者可在短时间内死亡。毒蛇咬伤后，首先出现头痛、头昏、恶心、呕吐、出汗和感觉异常等应激反应，此后才出现蛇毒中毒的临床表现。

（一）神经毒表现　主要由金环蛇、银环蛇、眼镜蛇咬伤引起。一般咬伤局部症状不明显，仅有麻痒感。1～3小时后出现全身中毒症状，有视力模糊、眼睑下垂、声音嘶哑、言语和吞咽困难、流涎、共济失调和牙关紧闭等。严重患者肢体弛缓性瘫痪、惊厥、昏迷、休克、呼吸肌麻痹，以致呼吸衰竭。呼吸衰竭是毒蛇咬伤急性期的主要致死原因。国内一组报道提示救治时间在蛇咬伤后6小时内的，呼吸衰竭的发生率为7.0%；超过6小时的患者，呼吸衰竭的发生率达39.8%，患者若能度过1～2天的呼吸衰竭的危险期，神经系统症状大多能消失。

（二）血循毒表现　主要由蝰蛇、五步蛇、竹叶青等毒蛇咬伤引起。咬伤后局部症状明显：肿胀、剧痛伴有出血、水肿和组织坏死。肿胀可迅速蔓延到整个肢体，伴附近淋巴结肿痛。蝰蛇毒常致皮肤局部缺血，呈干性坏死；眼镜蛇毒因有直接细胞毒作用，局部常呈湿性坏疽，伴继发感染。全身症状有畏寒、发热、恶心、呕吐、心悸、烦躁不安、谵妄、便血、血尿甚至血压下降、少尿、无尿。全身皮肤可出现瘀点、瘀斑、黄疸。心脏受累者，有胸闷、心悸、气短等表现；听诊可闻及单心音、奔马律、心律失常；心电图上可有异位心律、ST段下移、T波平坦或倒置、Q-T间期延长、心脏传导阻滞等。严重患者可因肺出血、颅内出血、消化道大出血、循环衰竭、休克及心搏骤停死亡。

（三）混合毒　主要由眼镜蛇、眼镜王蛇、蝮蛇咬伤引起。但各自的临床表现有主次不同，眼睛蛇毒以神经毒为主，蝮蛇以血循毒为主。

（四）肌肉毒　海蛇蛇毒除有神经毒作用外，对横纹肌有严重破坏作用，一般在毒蛇咬伤后2小时内出现肌肉酸痛、乏力，继之出现肌红蛋白尿和发生高血钾，导致急性肾功能衰竭、严重心律失常和周围型呼吸衰竭，患者可发生猝死。病愈后，肌力恢复需数月。

毒蛇咬伤后，症状的轻重，与毒蛇的种类、咬伤程度的深浅、毒蛇注毒量、毒液的吸收量、中毒时间的长短有关。

【诊断】

有蛇咬伤史，伤口留有2个(或3～4)大而深的牙痕，并伴有局部和全身症状，有助于毒蛇咬伤的诊断。虽用免疫学方法可诊断何种毒蛇咬伤，但在临床上并不常用。陪同者将咬人的蛇一起带来，则可明确诊断。

【预后】

及时处理伤口，早期足量静脉给予抗蛇毒血清，可使毒蛇咬伤的病死率明显下降。对于缺乏相应抗蛇毒血清的，则以对症治疗为主，预后多不佳。婴儿咬伤或咬伤部位接近心脏者病情多严重。出现呼吸麻痹、心力衰竭、肾功能衰竭、严重出血倾向者，预后不佳。

【治疗】

有时毒蛇与无毒蛇咬伤不易鉴别，一旦发生蛇咬伤，均应按毒蛇咬伤处理。被咬伤者应保持安静，不要惊慌奔走，以免加速毒液吸收和扩散。

（一）伤口局部处理　立即在伤口近心端、肿胀部位上方缚扎，每隔15～20分钟放松2～3分钟。同时冲洗、清洁伤口。然后沿牙痕作"十"字形或"一"字形切开，用负压吸引排毒。创口用2%高锰酸钾或过氧化氢冲洗，也可用清水或肥皂水冲洗。如有断毒牙残留在伤口，必须取出。根据局部反应大小，用胰蛋白酶2000～5000U加0.25%～0.5%普鲁卡因或蒸馏水稀释后，作局部环形封闭。胰蛋白酶是一个广谱解毒剂，宜早用。重症病例可反复局部应用。使用过程中出现荨麻疹等过敏反应，可用抗过敏药物治疗。

伤口有潜行性坏死时，应尽量切开，清除坏死组织。

依地酸钙钠能与蛇毒蛋白水解酶中的金属离子螯合，形成无毒性的金属物自尿中排出，而对抗蛇毒的蛋白水解酶的毒性，可予以2%～5%依地酸钙钠溶液冲洗伤口或与1%普鲁卡因混合，进行伤口周围皮下浸润注射。

（二）特效解毒药的应用　抗蛇毒血清是中和蛇毒的特效解毒药。在蛇咬伤患者中，应尽早足量给予应用。进入体内的蛇毒与靶器官的蛋白质结合，造成对人体的损害，抗蛇毒血清不能破坏结合状态的蛇毒而起解毒作用，故抗蛇毒血清最好在咬伤后24小时内使用。应用抗蛇毒血清前应作蛇毒血清皮肤过敏试验，反应阴性时才可使用。过敏试验方法：取0.1ml抗蛇毒血清加1.9ml生理盐水稀释20倍，取0.1ml于前臂掌侧皮内注射，20～30分钟后观察注射部位皮丘大小，如在2cm以内，且周围无红晕和蜘蛛足为阴性，阳性者应按常规脱敏后使用。国产抗蛇毒血清及其一次注射量为：抗蝮蛇毒血清8000U、抗五步蛇血清10 000U、抗银环蛇蛇毒血清10 000U、抗金环蛇蛇毒血清5000U、抗蝰蛇蛇毒血清5000U、抗眼镜蛇蛇毒血清10 000U，溶于5%葡萄糖盐水中，缓慢静脉注射或静脉滴注。病情严重者可重复1～2个剂量。皮肤试验阴性者，在使用抗蛇毒血清过程中偶有过敏反应发生，仍需密切观察，及时处理过敏反应。目前尚无抗眼镜王蛇蛇毒血清和抗海蛇蛇毒血清供应，发生中毒时，可用抗眼镜蛇毒血清和银环蛇毒血清联合治疗重型眼镜王蛇蛇毒中毒；用抗眼镜蛇蛇毒血清治疗海蛇咬伤。

（三）中医中药　认为清热解毒是治疗毒蛇咬伤的关键，基本方含白花蛇舌草、黄连、黄柏、黄芩、大黄等药材；神经毒型加防风、白芷、僵蚕、南星等；血循毒型加石膏、水牛角、生地、赤芍、栀子等；混合毒型则加刁竹、蝉衣、姜黄、蚤休等，浓煎后喂服。

由中草药制成的蛇药有南通蛇药、上海蛇药和季德胜蛇药等，用于治疗蝮蛇咬伤；湛江蛇药治疗眼镜蛇、眼睛王蛇咬伤；红卫蛇药治五步蛇咬伤。可局敷和口服应用。

（四）对症支持治疗

1. 防治呼吸衰竭　发现呼吸肌麻痹，及时行气管插管或气管切开，维持呼吸道通畅，人工加压呼吸或机械通气（参见“呼吸衰竭”）是抢救毒蛇咬伤成功的关键。新斯的明可对抗蛇毒的神经毒引起的横纹肌弛缓性瘫痪，可酌情使用。

2. 纠正低血压、休克　应用低分子右旋糖酐、输血、输液等，补充血容量；纠正酸中毒；酌情选用升压药物如多巴胺、间羟胺等（参见“休克”）。

3. 防治急性肾功能衰竭　当患者出现少尿、固定低比重尿时，提示肾功能衰竭发生。此时，应根据尿量控制进液量，早期应用利尿药物，尿闭伴尿毒症、高血钾时，应予以透析治疗（参见“透析疗法”）。

4. 心搏骤停　即行胸外心脏按压，进行心肺脑复苏（参见“心搏骤停与心肺复苏”）。

5. 防治感染　伤口和体内继发感染存在时，应积极治疗，可预防多脏器功能衰竭发生。避免使用对肾脏有毒性的抗菌药物，以免加重肾脏损害。常规注射破伤风抗毒素1500U。

6. 其他　糖皮质激素的应用可减轻毒血症和组织细胞损伤，减轻炎症反应，消除对蛇毒的过敏反应、抑制溶血和防止DIC发生，应早期应用。低分子右旋糖酐和碳酸氢钠的应用尚可减轻急性溶血和血红蛋白对肾脏的损害。654-2的应用可改善微循环，增加肾小球滤过率，防止肾功能衰竭。

【预防】

加强个人防护。在毒蛇分布地区，夜间外出或野外作业，要穿厚长裤、长袜、鞋子、头戴帽子，手拿木棒照明用具，以防毒蛇咬伤。毒蛇咬伤后，蛇毒的主动免疫维持时间短，接触毒蛇的工作人员必须加强安全操作。

第二节　毒虫咬伤

毒虫咬伤（poisonous insect bite）是指能分泌毒液的昆虫刺伤或蜇伤后引起的局部反应和全身症状。毒虫咬伤的临床表现和预后与毒液的毒性、注入量、作用靶器官和人体的敏感性有关。本节介绍几种常见的毒虫咬伤。

（一）蜂类蜇伤（bee sting）　常见蜇人蜂类有蜜蜂科、胡蜂科、细腰蜂科、蚁蜂科和丸蜂科、黄蜂科等。其腹部末端有一对毒螯和一根毒刺。毒刺刺入皮肤，将毒液注入人体，引起局部反应和全身症状。蜂毒的成分为多种酶（透明质酸酶、磷脂酶A_2、组氨酸脱羧酶等）、肽类、非酶蛋白质、氨基酸和多种生物碱（组胺、儿茶酚胺、5-羟色胺等）的混合物。蜜蜂的毒液呈酸性，毒液中尚含有神经毒素、溶血毒素；胡蜂等的毒液呈碱性。蜜蜂刺入后将毒刺留于刺伤处，其他蜂类大多将毒刺缩回，偶尔也留下毒刺。

蜂类刺伤后，患者体内生物活性物质大量释放时，可使人在短期内出现血压下降，休克、呼吸困难甚者衰竭。蜇伤后，一般局部红肿、疼痛、瘙痒，少数有水疱或坏死，数小时后即自愈，很少出现全身中毒症状。群蜂多次蜇伤，可迅速出现全身症状：发热、头痛、恶心、呕吐、腹泻甚至肌肉痉挛、昏迷。严重者尚可出现肾脏（少尿、无尿、血尿等）、肝脏、血液（溶血、弥散性血管内凝血）、胃肠道（呕血、黑便）、心脏（心慌、气急、呼吸困难、心律失常）、急性胰腺炎、腮腺炎、胸腹水等多器官功能不全甚至衰竭（MODS）而死亡。蜂毒中还含有一种抗原性蛋白，能引起严重变态反应：出现荨麻疹、喉水肿、支气管痉挛，可因过敏性休克、窒息致死。

受伤者应保持镇静，结扎被刺肢体的近心端。如有毒刺和毒囊遗留在伤口处，即用针挑出，局部用弱酸性或弱碱性溶液冲洗和冷敷。严重过敏发生时，应常规应用1∶1000肾

上腺素0.5ml皮下注射，并静脉注射氢化可的松，服用抗组胺药物。严重呼吸困难者，可同时吸入支气管扩张剂；静脉推注或滴注氨茶碱葡萄糖溶液。肌肉痉挛者用10%葡萄糖酸钙10ml静脉注射。全身中毒症状明显者，按"毒蛇咬伤"治疗原则处理。血液净化治疗在发生MODS的患者中应早期应用，可使体内毒素、有害的代谢产物(如肌酐、尿素氮、胆红素)及一些细胞因子不断被清除，而使多脏器受损程度不断减轻。

(二) 毒蜘蛛蜇伤(spider bites) 绝大多数蜘蛛均有毒。在我国能引起中等度到严重反应的毒蜘蛛有扑鸟蜘蛛(广东、海南岛等地)、红螯蛛(华东、华北、东北等地)、穴居蜘蛛(华北、东北、西北等地)、赫氏长尾蛛(台湾为主)和黑寡妇蜘蛛(海南省)、狼蛛(新疆)等。以黑寡妇蜘蛛毒性最为强烈。蜘蛛有一对角质螯，分泌少量毒液，其成分主要为胶原酶、蛋白酶、磷脂酶及透明质酸酶等，含有神经毒素和组织溶解毒素。神经毒素主要为Latrotoxin，作用于神经肌肉突触，使阳离子通道相继打开，大量钙离子进入，引起乙酰胆碱从突触小泡释放，致肌肉过度去极化，自主神经过度亢奋，大脑皮质神经元过度亢进；神经毒素可结合到神经肌肉胞突结合膜，刺激中枢神经、周围神经和自主神经；溶解毒素可引起组织坏死、血管炎，并产生全身反应。因排毒量小，毒蜘蛛蜇伤一般很少引起致命的。

蜇伤后30～60分钟，伤口局部可见2个红点，周围红肿、隆起、剧痛、继之出现红斑、水疱，3～5天后出现坏死的痂皮，痂皮下常有深溃疡，易继发感染。全身反应有寒战、发热、头昏头痛、乏力、恶心、呕吐、流涎多汗，并伴有颈、胸、腹肌痉挛性疼痛，甚至类似急腹症或四肢肌肉颤动。一般出现在蜇伤后2～3小时。严重者可见血小板减少、溶血性贫血、急性肾功能衰竭、弥散性血管内凝血及呼吸窘迫等。尿常规检查有蛋白尿；肝功能检查见转氨酶升高，心肌酶谱有乳酸脱氢酶、肌酸磷酸激酶升高。致死性并发症多见于小儿和老年人。

处理：四肢的伤口近心端立即缚扎，每隔15分钟放松1分钟，同时伤口进行清创处理：用胰蛋白酶加0.5%普鲁卡因在伤口周围作环形封闭，抽吸毒液；在伤口未出现水疱和焦痂前，可用氨丙砜(DDS)50～100mg/d口服，对伤口愈合有效。肌肉痉挛明显者，予以10%葡萄糖酸钙10ml，静脉注射，必要时可重复使用；肌肉松弛剂如地西泮(安定)类的应用可减少葡萄糖酸钙的应用次数；抗胆碱能药物也可使用。肾上腺糖皮质激素可用于减轻全身症状和局部反应，但用量不必很大。脑水肿、昏迷者用20%甘露醇250ml静脉滴注。抗菌药物可用于继发感染的预防。积极防治溶血、急性肾功能衰竭及弥散性血管内凝血。特异性抗毒素可以达到中和毒素的作用，但临床上很少使用。

(三) 蝎子蜇伤(scopion sting) 毒蝎蜇伤主要发生在热带和亚热带地区，常见有红蝎、黄蝎、黑蝎等，其毒性大小不一。东方毒蝎的毒力相当于眼镜蛇的蛇毒。蝎子有一对毒腺和尾刺，刺人时毒液通过尾钩进入人体。蝎毒为低分子量、无色的酸性蛋白，主要毒作用为神经毒、胆碱能作用和肾上腺素能作用；尚有溶血、出血毒作用、凝血素、心脏毒和血管收缩毒作用。其神经毒素与神经细胞钠通道结合，使神经肌肉结合部、副交感神经、肾上腺素能神经末梢和肾上腺髓质的突触前活性增强。

刺伤局部常迅速出现剧烈疼痛，持续数分钟至24小时，但局部常无明显红肿。全身症状多见于儿童，病情进展迅速，有流泪、流涎、大汗、全身肌肉痉挛、血压升高，重症患者可发生心肌损伤，心律失常、休克、肺水肿甚至呼吸麻痹而死亡。个别患者有血糖升高，出现糖尿、血尿、黑便等，甚至并发弥散性血管内凝血。也有并发急性胰腺炎的报道。

蝎子蜇伤后，应尽早将蝎子的尾刺取出，用1∶5000高锰酸钾冲洗伤口后，予以局部冰敷，抗生素预防感染。肌肉痉挛时，可用10%葡萄糖酸钙10ml静脉注射，予以缓解肌肉痉挛。可用阿托品、普萘洛尔、酚妥拉明等防治低血压、肺水肿及呼吸麻痹等。吗啡及巴比妥类药物慎用。

(四) 蜈蚣咬伤(centipede sting) 蜈蚣俗称百足、天龙。国内毒性大的有巨蜈蚣科、石蜈蚣科和地蜈蚣科3科，巨蜈蚣科分布在我国南方各省市，石蜈蚣科主要分布在我国北方，地蜈蚣科在各地常见。蜈蚣的第一对足又称毒螯。蜇人时，毒螯分泌毒液进入人体，毒液呈酸性，含组胺样物质，溶血性蛋白质及蚁酸等有毒物质。蜇伤后，临床的严重程度与蜈蚣大小、蜇人时注入毒液量的多少有关。蜇伤局部红肿、灼痛、奇痒甚至发生水疱、瘀斑和组织坏死，以及伤口附近的局部淋巴管炎。全身反应一般较轻微，可有头痛、眩晕、发热、恶心、呕吐等，严重者发生谵语、全身麻木，甚至出现少尿、急性肾功能衰竭和昏迷。个别患者可发生过敏性休克。轻症患者数日后，症状都可消失；发病严重者多见于儿童，可危及生命。局部处理和全身治疗与蜂类蜇伤类同。有条件时，可用3%氨水或5%～10%碳酸氢钠溶液冲洗伤口

第三节 蟾蜍毒中毒

蟾蜍俗称癞蛤蟆，分布在我国大多数地区。癞蛤蟆耳后腺和皮肤腺内含有毒素。毒素的主要成分：①蟾蜍毒素和蟾蜍配基，统称蟾毒素。尚含有有机碱类、蟾蜍毒内酯类、甾醇类、有溶血和凝血作用的黏液质等成分。其作用类似洋地黄，通过兴奋迷走神经，影响心肌，引起心律失常；并刺激胃肠道和对皮肤黏膜局部有麻醉作用；②儿茶酚胺类化合物，可使血管收缩，引起血压升高；③吲哚烷基胺类化合物，可引起幻觉，同时对周围神经有类似烟碱样作用。

蟾蜍中毒(bufo poisoning)多因摄食污染蟾毒素的蟾肉或服用过量含蟾蜍毒的中成药(如六神丸、金蟾丸、沙药水等)引起。一般在进食后0.5～2小时发病，出现剧烈的恶心、呕吐、腹痛、腹泻等消化道症状、神经系统表现有头

痛、头昏、嗜睡、口唇、四肢麻木、出汗、膝反射迟钝或消失；同时可出现各种心律失常。心电图改变酷似洋地黄中毒：各种传导阻滞、异位期前收缩、心房颤动，以及 ST 段压低和 T 波改变。临床上可发生心源性脑缺血综合征、血压下降和休克。蟾毒素溅入眼内，可引起眼睛红肿甚至失明。少数患者在用药过程中发生剥脱性皮炎。

蟾蜍毒中毒主要给予对症治疗：类似洋地黄中毒表现时，可口服或静脉滴注氯化钾 1～2g；出现房室传导阻滞时，可用阿托品 0.5～1.0mg 肌内或皮下注射，严重病例，尚可加用异丙基肾上腺素静脉滴注；同时纠正水、电解质紊乱。心律失常和循环衰竭等的处理参见有关章节。蟾蜍毒溅入眼内时，立即用 3%硼酸液彻底冲洗。

第四节　河豚毒素中毒 (fugu poisoning)

河豚又名鲀鱼，分布在我国沿海和长江下游。在我国沿海的河豚主要有短吻刺豚、角箱豚、虫纹东方豚、中华单角豚、叉斑钩鳞豚等；长江下游尚有双斑圆豚、暗色东方豚等。河豚毒素主要有河豚毒和河豚酸，它们主要存在于河豚的睾丸、卵巢、卵、肝脏、肠组织和血液中。有些河豚的肌肉也有剧毒，如双斑圆豚；此外，暗色东方豚的肾脏亦含有剧毒。河豚毒素成分为氨基过氢喹氮杂茂化合物 ($C_{11}H_{17}N_3O_8$)，具有箭毒样作用；毒素的毒性相当稳定，用盐腌、日晒、煮沸甚至高压 15 磅、高温 121℃均不能被完全破坏。食入河豚毒素后，极易从胃肠道吸收，并迅速以原形自肾脏排出体外。

河豚毒素通过与钠离子通道受体结合，阻断电压依赖性钠通道，从而阻滞动作电位，导致与之相关的生理活动障碍，主要是神经肌肉麻痹；毒素作用于脑干、运动神经、感觉神经和自主神经系统，引起中枢神经、肌肉神经、心血管和胃肠道功能障碍等临床表现。先引起感觉障碍，后致运动神经麻痹、呼吸肌麻痹，最终导致周围性呼吸衰竭。严重中毒者出现脑干麻痹，导致中枢性呼吸、循环衰竭死亡。河豚毒素对呼吸和心血管系统的抑制是对中枢和外周神经共同作用的结果。对胃肠道有局部刺激作用。

进食带有河豚毒素的河豚后 0.5～3 小时内迅速发病。先出现上腹部不适、恶心、呕吐、腹痛、腹泻甚至便血等胃肠道症状，继而出现神经麻痹症状：口唇、舌尖、肢端麻木，甚者全身麻木、四肢无力、眼睑下垂、共济失调、软瘫、腱反射消失、呼吸困难。严重者呼吸表浅不规则、发绀、言语不清甚至呼吸中枢和血管运动中枢麻痹，因呼吸麻痹、心搏骤停或休克而死亡。大部分患者的心电图显示不同程度的房室传导阻滞。死亡病例的病程一般多在发病后 4～6 小时。

无特效解毒药。毒素在体内解毒和排泄甚快，如发病后 8 小时未死亡，大多能康复。因此，一旦发生河豚毒素中毒，应尽快给予各种排毒措施和以维持呼吸通畅为主的对症支持治疗，让患者度过危险期。早期可用 1%硫酸铜 100ml 口服或阿扑吗啡 5～6mg 皮下注射（呼吸中枢衰竭者禁用）催吐，并以 1∶5000 高锰酸钾或 0.5%药用炭洗胃，再口服硫酸镁 15～30g 导泻。同时给予补液、利尿，以促使河豚毒素排出体外。可用 L-半胱氨酸 50～100mg/d，加入补液中静脉点滴。肌肉麻痹者可用士的宁 2～3mg 肌内或皮下注射，每天 3 次。重症病例则加用肾上腺糖皮质激素；呼吸衰竭、休克、心搏骤停时，参照有关章节进行抢救。病情特重的患者可予以血液透析或血液灌流治疗。

第五节　鱼 胆 中 毒 (fish bile intoxication)

民间流传鱼胆有“明目止咳，清热解毒”作用，时有被生食和(或)酒吞服，屡有鱼胆中毒事件发生，病死率近 16%。常见引起鱼胆中毒的鱼种有草鱼、鲤鱼、鲢鱼、鲩鱼、鳙鱼（胖头鱼）等，以草鱼胆中毒多见。

鱼胆中毒的机制尚不完全明了。鱼胆汁中含有一种具有极强毒性的蛋白质分解产物，即胆汁毒素（ichthygalltoxin），不易被乙醇和热破坏；鲜鱼胆汁中含有胆酸、水溶性鲤醇硫酸酯钠，后者抑制细胞色素氧化酶，影响细胞呼吸链导致细胞呼吸停止；使钙内流，溶酶体膜稳定性降低，造成细胞损伤。鱼胆汁中尚有多种过敏物质，如氰氢酸、组胺等。用鲩鱼胆汁中毒的实验动物体内发现氧自由基增多，自身氧化性细胞损害可能是鱼胆中毒致多脏器损伤发生的机制之一。肾为主要排泄器官，临床中毒以肾损害为主。肾小管上皮细胞变性、坏死、脱落形成管型，阻塞肾小管以及肾小管基底膜断裂，使肾小管内液反漏入间质，造成肾间质水肿，肾小球有效滤过率下降，致少尿、无尿甚至急性肾功能衰竭；引起肝小叶中心性坏死、消化系统病变、心肌间质水肿、脑细胞水肿等多器官损伤或衰竭。

【临床表现】

首发症状是恶心、呕吐、腹痛、腹泻等消化道症状，多发生在吞服鱼胆后 30～90 分钟，迟者可 8 小时后发病。严重中毒者可伴有呕吐咖啡色液和排出酱油样稀水大便；约6～12 小时后出现巩膜黄染、肝区胀痛、食欲下降、尿色深黄；8～18 小时后腰部酸胀疼痛、发生少尿或无尿、肾区叩痛，伴胸闷、心慌、气促，发生急性肾功能衰竭。偶有吞服鱼胆后发生中毒性脑病的报道（四肢抽搐、口吐白沫，不省人事）。辅助检查中可见尿常规、肝功能、肾功能异常，血清肌酶升高，心电图显示 ST-T 改变、QT 间期延长、可有异位搏动、房室传导阻滞等。患者可因发生肝、肾、心等多脏器功能衰竭而死亡。

【治疗】

无特效解毒剂。及时予以彻底洗胃，继之 5%碳酸氢

钠100～150ml灌入胃内，每2小时一次，直至呃逆、干呕消失。吞服鱼胆后24小时来诊的患者，仍应给以洗胃。同时补液、利尿，以促进毒物排出体外。纠正水、电解质紊乱，保护肝、肾功能，避免使用可使肾脏损害的抗生素。危重患者应加用肾上腺糖皮质激素。并予以对症支持治疗。

早期应用透析治疗或预防性透析治疗，鱼胆中毒的预后明显改善。生存者随访，无器官衰竭后遗症存在。

参考文献

1. 菅向东，杨晓光，周启栋. 中毒急危重症诊断治疗学. 北京：人民卫生出版社，2009.

2. 应雪红，王永安，王汉斌. 毒蛇咬伤的诊断和治疗进展. 中国医刊，2007，42(7)：24-28.

3. 冯卫，周雪松，阿地力阿布都. 毒蜘蛛咬伤中毒125例治疗分析. 临床误诊误治，2007，20(3)：71.

4. 张剑宇，刘定华，彭岚，等. 河豚毒中毒患者的电生理改变及其意义. 中华物理医学和康复杂志，2006，28(8)：559-560.

5. 印卫琴. 毒蜘蛛咬伤108例临床分析. 右江医学，2006. 34(1)：50-51.

6. 谭鹤长，黄向阳. 血液透析治疗鱼胆中毒引起急性肾功能衰竭49例. 内科，2007，2(2)：23-24.

7. 简爱军. 急性鱼胆中毒18例临床分析. 实用临床医学，2006，7(9)：74-75.

8. 张乔，赵文静，旺建伟. 蝎毒的药理作用和临床研究进展. 中医学信息，2006，23(2)：26-28.

第十一章　植物毒中毒

第一节　毒 蕈 中 毒

徐麦玲

毒蕈又称毒蘑菇。毒蕈中毒(mushroom poisoning)常由采食毒性较小，但烹调不当的蕈类或误食外观与无毒蕈相似的毒蕈所致。世界上约有毒蕈200多种，我国发现有190余种，能致死的达30余种。已知毒素有150余种。一种毒蕈可含有多种毒素，一种毒素可存在于多种毒蕈中。

【毒作用机制和临床表现】

毒蕈中毒在临床上有4型：胃肠炎型、神经精神型、溶血型和肝炎型。以后者最为严重，常可导致多系统器官功能衰竭。

(一) 胃肠炎型　几乎所有毒蕈中毒首先表现为轻重不一的胃肠炎。致严重胃肠炎的毒蕈有小毒蝇菇(amanita mellaiceps)、黄黏盖牛肝(suillus placidus)、密褶黑菇(russula densifolid)、毒粉褶菌(rhodophyllus sinuatus)、肥脚环柄菇和铅绿褶菇等。已分离出的胃肠刺激物质为类似于树脂毒性物质或含苯酚、甲酚的化合物。摄入后0.5～1.0小时发病，表现为恶心、呕吐、腹痛、腹泻。严重中毒时有腹绞痛、频繁水样腹泻，有时带血。患者可因失水、电解质紊乱、谵妄、昏迷、休克致死。胃肠黏膜呈充血、水肿和出血。单纯胃肠炎型毒蕈中毒一般预后良好。

(二) 神经精神型　引起此型的毒蕈主要有毒蝇伞(amanita muscaria)、红网牛肝菌(boletus luridus)、毒红菇(russula emetica)、豹斑毒伞(amanita pantherina)、光盖伞属(psilocybe)、假黑伞属(stropharia)、桔黄裸伞(gymnopilus spectabilis)、细网牛肝菌(boletus satanas)等。毒性物质有毒蝇碱、蟾蜍素、光盖伞素、毒伞毒素、毒伞溶血素等。毒蝇碱是致精神兴奋的主要毒素，还含有乙酰胆碱，刺激副交感神经，出现副交感神经兴奋症状；又有类似阿托品的毒作用。蟾蜍素有明显的对色的幻觉作用。光盖伞毒可引起视觉、听觉和味觉紊乱，人格变态，并有交感神经兴奋作用。桔黄裸伞和细网牛肝中分离出的毒素也是幻觉诱发剂，引起幻觉、共济失调、幻视。这类毒素食入后，发病的潜伏期为1～6小时，除有胃肠道症状外，出现毒蕈碱样症状：出汗、流涎、流泪、心动过缓、瞳孔缩小等。少数病情严重者出现头昏、谵妄、幻觉甚至被迫害妄想，以致发生自杀或杀人行为，或类似精神分裂症表现。个别患者发生癫痫大发作。脑电图检查以δ、θ波为背景，有较多的棘波、尖波和棘、尖慢波综合。

(三) 中毒性肝炎型　主要毒蕈有白毒伞(amanita verna)、毒伞(amanita phalloides)、磷柄白毒伞(amanita virosa)等。主要毒素有两大类：毒肽(phallotoxin)和毒伞肽(amatoxins)，共11种化学结构，为环肽类中分子物质，耐热、耐干燥，不为一般烹调所破坏。毒肽主要作用于肝细胞内质网，发生作用快，大剂量摄入1～2小时内可致死亡；毒

伞肽直接作用于细胞核，作用较迟缓，可能抑制RNA聚合酶，并显著减少肝糖原，导致肝细胞坏死，并兼有肾脏、心脏和神经毒作用。α-毒伞肽的毒力为毒肽的10～20倍，摄入0.1mg/kg以下即可致死。在我国湖南省发现灰花纹鹅膏和亚烯褶黑菇是引起毒蕈中毒死亡的主要蕈种，所含毒素量是毒鹅膏的4倍，推算摄入50mg灰花纹鹅膏干菌即可致命。患者在中毒性胃肠炎后，可有约1～2天的假愈期，此时患者几乎无症状或感觉轻微乏力、不思饮食，而血清转氨酶已升高。典型表现为恶心、呕吐、腹部不适、食欲缺乏、肝区疼痛、肝脏肿大和压痛，出现黄疸和出血倾向，凝血酶原时间延长。积极治疗，一般2～3周后渐趋正常。重症患者病程中出现"胆酶分离"，提示预后不佳。少数患者呈暴发性经过，因昏迷、呼吸衰竭而死亡。本型是毒蕈中毒中最严重的一型，常可导致多系统器官功能损伤，甚至衰竭。死亡病例的尸体解剖显示肝脏多显著缩小，切面呈槟榔状，肝细胞大片坏死，肝细胞索支架塌陷，肝小叶结构破坏，肝窦扩张，星状细胞增生或有肝细胞脂肪变性等。少数患者有心律失常、少尿、尿闭发生。

（四）中毒性溶血型　主要毒蕈有鹿花蕈（gyromitra esculenta）、纹缘毒伞（amanita spreta）。所含毒素有马鞍酸（helvolic acid）、鹿花蕈素、毒伞溶血素等。它们除有破坏红细胞的作用外还可使肌肉溶解，偶有致中毒性心肌炎。患者中毒后1～2天内出现进行性贫血、黄疸加深，伴血红蛋白尿。严重溶血或伴肌肉溶解，可引起继发性肝脏损害、急性肾功能衰竭、死亡。某些毒素尚可引起继发性血小板减少，出现出血倾向。

近年来在毒蕈中分离到一种毒素（orellanine），引起以肾毒性为主的多脏器功能损伤，甚至急性肾功能衰竭，肾脏活检见肾小管扩张，上皮细胞变平坦，间质水肿的急性间质性肾炎。经积极治疗存活的患者，数月后重复肾活检，呈现肾间质性纤维化表现。

【诊断】

毒蕈中毒者大多起病有呕吐、腹泻等消化道症状。详细询问采摘、食用鲜蕈史。同食者相继发病，症状类同，应考虑毒蕈中毒可能。如能从现场觅得鲜蕈，加以鉴定，或用以喂食动物，证实其毒性，则诊断更明确。毒蕈中毒需与急性胃肠炎、食物中毒、菌痢、霍乱等疾病相鉴别。

【治疗】

（一）清除毒物　1∶5000高锰酸钾、1%～4%鞣酸溶液、0.5%活性炭混悬液或浓茶反复洗胃，继之予以口服活性炭和硫酸镁导泻，以清除未吸收毒素。同时补液利尿，促使已吸收毒物排出体外。摄入24小时后来医院者，给予高位灌肠。血液灌流和血液透析技术清除毒蕈毒素，取得了肯定的疗效，且可治疗并发的急性肾功能衰竭和水、电解质及酸碱平衡紊乱。对中、重型中毒患者尽早采用血液灌流或血液透析。

（二）解毒药

1. 抗胆碱药　对抗毒蕈碱样作用，以选用阿托品为主。剂量为0.5～1.0mg，皮下注射，每0.5～6小时1次。必要时可加大剂量或静脉注射。本品对中毒性心肌炎的房室传导阻滞也有效。也可以应用盐酸戊乙奎醚肌内注射，轻者1～2 mg；中度中毒2～4 mg；重症4～6 mg，每8～12小时一次。

2. 巯基类络合剂　如二巯丙磺钠、二巯丁二钠等。可5%二巯丙磺钠5ml肌内注射或加入葡萄糖液20ml中静脉注射，每日2次，疗程约5～7天。

3. 对症治疗

（1）有中毒性心肌炎、严重肝脏损伤和出血倾向的患者，可应用糖皮质激素、细胞色素C、腺苷蛋氨酸等改善中毒症状；用维生素K_1增加凝血因子合成，预防DIC发生；使用肝细胞生长素，促进受损肝细胞的修复。

（2）发生溶血者，用5%碳酸氢钠250ml，静脉滴注，每日1～2次。

（3）积极纠正水、电解质和酸碱紊乱。

【预后】

毒蕈中毒的严重性取决于毒蕈的种类、毒素的毒性和摄入量等。儿童及老年人对毒蕈中毒的耐受性较低，预后较严重。一般来讲病死率不高，唯中毒性肝炎型毒蕈中毒的病死率可达50%～90%。

【预防】

不随便采摘、食用野蕈。当发生毒蕈中毒时，对同食而未发病的人也应加以观察，并作相应的排毒、解毒处理，以防其发病或减轻发病的病情。

第二节　木薯中毒

万伟国

木薯（manihotutilissima）又名树薯、臭薯，属大戟科植物。我国广东、广西、海南、江西、湖南、河南等地的主要杂粮之一。木薯的根、茎和叶含有一种氰苷，遇水水解产出游离的氢氰酸。新种植的木薯块根含氢氰酸平均为59.4mg/100g（41.1～92.3mg/100g），种植2、3年后仅17.4mg/100g（6.6～28.3mg/100g），一般种植10年后才收获应用。青皮木薯比红皮木薯含氰苷高，原则上只作饲料，不应供人食用。

木薯中毒一般为生食或加工不当食后引起。食生木薯50g即可引起中毒，500g以上可有严重中毒。中毒症状常在进食木薯2～3小时后出现，首先有黏膜刺激甚至腐蚀症状，咽喉瘙痒、灼热感，继而恶心、呕吐、腹泻、水样便、乏力、心跳加快、血压升高、发绀。重症患者可闻及苦杏仁味，瘫

痫发作，甚至意识丧失、大小便失禁、休克、呼吸困难和肺水肿、昏迷并发生痉挛，常因呼吸麻痹而死亡。除催吐、洗胃、导泻外，应按氰化物中毒抢救原则治疗（参见"氰化物中毒"）。预防木薯中毒，除不可生食外，要注意熟食加工方法。新鲜木薯先剥去内皮，因内皮含氢氰酸约 90%，然后放入锅内煮沸，换清水后再煮沸 1 次。煮木薯之汤不能饮用。取出木薯在清水中浸泡 24 小时，才能煮或蒸后食用。亦可将剥去内皮的生木薯在清水中浸泡 6 天，每天换清水 1 次，可浸泡去除原氢氰酸含量 73%。然后切片、晒干备用。

第三节　白果中毒

万伟国

白果（semen ginkgo）又名灵眼、佛指甲，为银杏科植物银杏的种子。果实中核仁为其可食部分，常作干果熟食。白果肉质外皮含白果酸、氢化白果酸、氢化白果亚酸、白果醇，核仁含白果酚、银杏毒、氰苷及白果酸。有毒成分为白果酸、白果醇、白果酚、银杏毒和氰苷。白果所含的白果酸和银杏毒有溶血作用，并可引起中枢神经系统和胃肠道的损伤，偶有末梢神经功能障碍。白果中毒儿童多见，大多由生食或食未经熟透的白果引起，一般中毒剂量为 10～50 颗。

白果中毒主要引起消化系统和神经系统病变，以消化系统症状为首发症状的略多于半数。中毒症状发生在进食白果 1～12 小时后。消化道症状如恶心、呕吐、腹痛、腹泻、食欲缺乏；神经系统症状，可有精神呆滞、反应迟钝、乏力、嗜睡，亦可烦躁不安、恐惧怪叫，惊厥、肢体强直。轻微刺激能引起抽搐，且为最具特征的神经系统表现，继之四肢无力甚至瘫痪。重者发生呼吸困难、肺水肿以致呼吸衰竭和昏迷。接触核仁和肉质外皮可发生接触性皮炎。实验室检查除血白细胞和中性粒细胞增高外，无其他异常。有明显昏迷和神经系统症状者，脑电图可表现为弥漫性慢波表现，并可作为判断毒素对脑功能的影响指标。治疗系对症处理，应立即催吐、洗胃、导泻、补液等。将患者置于安静室内，避免因各种刺激而引起惊厥，可予地西泮 0.2～0.5mg/kg 静脉注射；10% 水合氯醛 0.5ml/kg 保留灌肠。出现呼吸衰竭的患者需气管插管机械通气治疗。民间常用甘草绿豆汤治疗白果中毒。预防白果中毒主要是教育儿童不可生食，即使熟食也要煮透，食量不可过多，吃时要除去肉中绿色的胚。采集时避免与种皮接触。

第四节　发芽马铃薯中毒

万伟国

马铃薯（solanum tuberosin）俗称土豆或洋山芋，属茄科，在我国各地均有栽培。未成熟或发芽的块根含有毒物质：龙葵碱、毒茄碱、胰蛋白酶、糜蛋白酶、胞质素和细胞凝集素。可溶于水，遇醋酸极易分解，高热、煮透亦能解毒。龙葵碱具有腐蚀性、溶血性，并对运动中枢及呼吸中枢有麻痹作用。每 100g 成熟马铃薯含龙葵碱仅 5～10mg；未成熟、青紫皮的马铃薯或发芽马铃薯含龙葵碱增至 25～60mg，甚至高达 430mg。所以大量食用未成熟或发芽马铃薯可引起急性中毒。

急性发芽马铃薯中毒（sprouted potatoes poisoning）一般在食后数十分钟至数小时发病。先有咽喉及口内刺痒或灼热感，继有恶心、呕吐、腹痛、腹泻、头晕等症状。轻者1～2 天自愈；重者因剧烈呕吐而有脱水及电解质紊乱，血压下降及口唇、四肢麻木；严重中毒患者病初兴奋不安，后期有昏迷及抽搐，最后因呼吸中枢麻痹而导致死亡。亦有文献报道中毒后有精神症状的表现。发现中毒后应立即用 1∶5000高锰酸钾或 0.5%鞣酸溶液或浓茶洗胃，并用植物油、液状石蜡等油类导泻剂导泻。补充液体，纠正失水。呼吸困难时积极给氧和应用适量呼吸兴奋剂。呼吸中枢麻痹予以机械呼吸。预防中毒尤为重要，未成熟青紫皮和发芽马铃薯不可食用。少许发芽马铃薯应深挖去发芽部分，并浸泡半小时以上，弃去浸泡水，再加水煮透，倒去汤汁才可食用。在煮马铃薯时可加些米醋，使毒汁遇酸分解，变为无毒。

第五节　亚硝酸盐中毒

万伟国

亚硝酸盐中毒（nitrite poisoning）既往多是由进食较多含有硝酸盐的蔬菜和苦井水、蒸锅水引起的肠源性发绀的原因，近来则多见因误将亚硝酸钠当作食盐使用而致中毒，且常为群体性中毒，过量食用含亚硝酸盐的腌肉、咸肉和熟食、火腿肠等亦有中毒报道。新鲜腌制咸菜或变质陈腐的韭菜、菠菜、卷心菜、萝卜、莴苣等含有较多的硝酸盐。进食这些腌制和变质蔬菜中硝酸盐，被肠道细菌还原为亚硝酸盐也可引起亚硝酸盐中毒。亚硝酸盐吸收后使血红蛋白二价铁氧化为三价铁形成高铁血红蛋白。临床表现为不同程度的发绀，重度中毒患者出现意识障碍和昏迷。一般在食后 1～3 小时起病，短者仅 10～15 分钟，长者可达 20 小时。中毒的临床表现参见"高铁血红蛋白血症"，严重缺氧可致心肌损伤（表现为心肌酶谱和肌钙蛋白 cTnI 升高及各种心律失常）、意识障碍和昏迷。血高铁血红蛋白的测定有助于急性亚硝酸盐中毒的诊断，确诊有赖于呕吐物或食物中亚硝酸盐的检测。对于上述检测有困难的医疗单位，尿液亚硝酸盐检测强阳性有助于诊断，尤其是尿液稀释后亚硝酸盐仍呈强阳性或呕吐物、胃洗出物、血液等以尿液分析仪测定为强阳性。治疗以亚甲蓝（美蓝）为主，大剂量维生素 C 可作为辅助治疗，具体剂量和方法参见"高铁血红蛋白血症"，有作者加用 654-2 治疗取得良好疗效。有意识障碍、昏迷者用阿片受体拮抗剂纳洛酮治疗可取得较好疗效，用法见"阿

片类药物中毒”。预防亚硝酸盐中毒应不食变质陈腐的蔬菜和新近腌制的咸菜。经分析5～8天的腌菜中硝酸盐含量最高。苦井水、过夜的蒸锅水含较多硝酸盐和亚硝酸盐，应严禁食用。尚需注意避免误将亚硝酸钠当作食盐使用。

参考文献

1. 黄建伟，刘薇薇，余卫. 急性白毒伞蕈中毒致肝损伤的临床分析. 中华劳动卫生职业病杂志，2009，27(7)：441-442.

2. 孟梅，孙朝栋，刘薇薇. 白毒伞中毒儿种血液净化疗效分析. 中国工业医学杂志，2006，19：91-92.

3. 平素，李泽民. 21例白果中毒患儿的脑电图分析. 临床神经电生理学杂志，2009，18(6)：381.

4. 胡国强，冯群星，许让贤. 急性白果中毒25例分析. 临床急诊杂志，2006，7(3)：133-134.

5. 王华芳，阮飞，郦建娣. 小儿白果中毒致多脏器损害58例分析. 浙江预防医学，2007，19(7)：56.

6. 刘志宁，尤丽. 发芽马铃薯中毒引起的精神症状. 中国医药导报，2009，6(30)：434.

7. 赵锋，刘智勇，梁彩倩. 急性亚硝酸盐中毒63例临床观察. 岭南急诊医学杂志，2006，11(5)：326-327.

8. 黄成龙，王琴华. 急性亚硝酸盐中毒合并心脏损害15例临床分析. 军事医学科学院院刊，2010，34(1)：98.

第十二章　高原病和减压病

王簃兰　周志俊

第一节　高　原　病

海拔在3000m以上的地区，称为高原地区。高原空气稀薄，其特点为气压低、氧分压低。海拔上升到8000m高度时，大气压(33.78 kPa)约为海平面(101.33 kPa)的1/3，吸入气氧分压为7.47 kPa。长期生活在低海拔地区的人，快速进驻海拔3000m以上的高原地区后，人体的呼吸、循环、血液、内分泌及中枢神经系统在短时间内受缺氧及低压、寒冷、干燥、强紫外线等高原环境因素影响，出现头昏、头痛、恶心、呕吐等一系列综合征，称为高原病(high altitude sickness)或高原适应不全症，或称高山病(mountain sickness)。严重者可出现高原肺水肿、高原脑水肿危及生命。

12

【发病机制】

低氧性肺动脉高压是高原适应生理的重要环节，而显著的肺动脉高压又是各型高原病的重要发病机制。

高原地区，大气与肺泡中氧分压之差随着海拔的增加而缩小，直接影响肺泡气体交换、血液携氧和结合氧在组织中释放的速度，致使机体供氧不足，产生缺氧。久居高原者，机体逐渐在神经体液的调节下，各种功能相应的改变，以适应高原地区特殊的自然条件，尤其是呼吸和循环系统更为明显。初登高原者，由于低氧而通过外周化学感受器(主要为颈动脉窦)，间接刺激呼吸中枢引起早期通气增加，机体可吸入更多的氧气以进行代偿。此过程即人体对高原低氧的适应过程，约需1～3个月可逐渐过渡到稳定适应，称为高原习服。个体的适应差异极大，一般在海拔3000m以内能较快适应；4200～5330m仅部分人，且需较长时间才能适应；5330m左右为人的适应临界高度，易于发生缺氧反应。除海拔高度外，登高速度与劳动强度也能影响高原反应的发生速度和严重程度。寒冷、饥饿(低血糖)、疲劳、精神因素、身体素质差或患上呼吸道感染、心血管疾病、代谢障碍、呼吸及神经系统疾病者易诱发高原病。高原病与海拔高度、停留高原时间、个体差异等因素有明显关系。

急性高原病的发生机制尚不完全清楚。低氧引起神经激素释放和血流动力学变化，继之微血管床灌注过度，毛细血管流体静压增加、毛细血管渗出，水肿随即发生。低氧诱导脑血管舒张或其血管舒张效应物如一氧化氮通过激活微血管系统产生头痛，头痛又引起其他症状如恶心、不适，这些就是所谓高原反应。另一种解释是轻度脑水肿引起了高原病的早期症状。两者孰因孰果尚不明确。证据表明，所有到达一定高度的人均存在脑容量增加。急性高原病可能与个体对脑血管扩张的代偿或调节能力失代偿有关。缺氧可引起肺小静脉血管收缩，阻力增加，导致肺动脉高压；又可使肺毛细血管通透性增高，加上缺氧引起的淋巴循环障碍，最终促发肺水肿。血流动力学因素，如持续的血管舒张、脑自主调节受损、脑毛细血管压增高均可能促进水肿形

成。低氧诱导的血脑屏障生化学改变可能也很重要，血管内皮生长因子、可诱导的一氧化氮合酶、缓激肽等可能在此过程中起了重要的介导作用。

【分类】

高原病多发生于初登山时，特别是在最初几天内，称为急性反应。凡高原反应持续3个月以上不消退者称为慢性反应。

急性高原病指初入高原时出现的急性缺氧反应或疾病，依其严重程度分为轻型（或良性）和重型（或恶性）。轻型即反应型或急性高原反应。重型又分为：脑型急性高原病（又称高原昏迷或高原脑水肿）、肺型急性高原病（又称高原肺水肿）、混合型急性高原病（即肺型和脑型的综合表现）。另外，还有高原视网膜出血的报道。

慢性高原病（又称蒙赫病）指抵达高原后半年以上方发病或原有急性高原病症状迁延不愈者，少数高原世居者也可发病。中国将慢性高原病分为：高原心脏病、高原红细胞增多症、高原血压异常（包括高原高血压和高原低血压）、混合型慢性高原病（即心脏病与红细胞增多症同时存在）。

【临床表现和治疗】

（一）急性高原病

1. 急性高原反应　由低海拔地区进驻高海拔地区数小时到数天内出现头痛、头昏、恶心、呕吐、胸闷、气短、发绀、乏力、食欲缺乏、睡眠障碍、尿少等，经休息或对症处理后，上述症状数日内可缓解或消失。

急性高原反应多发生在24小时内，一般在1～2周内即能适应，症状自行消失。症状重者可对症治疗，采用乙酰唑胺0.25g口服，每日2～4次，上山前2天起服至登高原后3天。此外，可用适量镇静剂、各种维生素以及氨茶碱等。

2. 高原肺水肿　发病率约为3%～5%。

近期抵达海拔3000米以上高原，具有以下表现之一者：①静息状态时出现呼吸困难、发绀、咳嗽、咳白色或粉红色泡沫状痰；②胸部X线检查显示，以肺门为中心向单侧或双侧肺野的片状或云絮状阴影，常呈弥漫性、不规则分布，亦可融合成大片状；可见肺动脉高压及右心增大征象。病理检查双肺有散在片状出血区，肺泡内有纤维蛋白渗出和透明膜形成，毛细血管极度扩张、充血，并在其内有微血栓形成。

增加肺泡和动脉氧供是高原肺水肿的最佳治疗手段。吸氧或降低海拔高度可增加动脉氧分压、减少肺动脉压、亦有利于脑组织功能改善。因此降低海拔高度、补充氧气或两者并用几乎总是有效的。早期充分吸氧，氧流量约每分钟6～8L。有肺水肿者，绝对卧床休息，保暖，有条件时使用高压氧。防止上呼吸道感染。严禁大量饮水。呋塞米（速尿）20～40mg立刻静脉注射或40～80mg口服，每日2次，为期2～3日。利尿期间宜补钾并观察脱水情况。有烦躁不安和呼吸频率加快时，可用吗啡15mg静脉注射；也可采用0.25g氨茶碱溶于50%葡萄糖液40ml缓慢静注。静脉缓慢滴入氢化可的松可减少毛细血管渗出及解除支气管痉挛。如症状仍不缓解，可采用气管插管，持续性正压通气并充分给氧。有呼吸和心力衰竭时，应立即采用相应治疗，病情稳定后，转至海拔较低处。

3. 高原脑水肿　又称高原昏迷或高原脑病。发病率低，约为0.5%，较易引起死亡。见于快速进入4000m以上（少数人可在海拔3000m即可发生）高原者，发病急，多在夜间。具有以下条件之一者可诊断为急性高原脑水肿：①剧烈头痛、呕吐，可伴有不同程度精神症状，如表情淡漠、精神抑郁或欣快多语、烦躁不安，或有步态蹒跚、共济失调；②不同程度的意识障碍，如嗜睡、朦胧状态、意识障碍甚至昏迷，可出现脑膜刺激征、锥体束征；③眼底检查出现视盘水肿和（或）视网膜渗出、出血。尸检证明弥漫性脑水肿并伴有微量出血。

治疗应首先连续给氧（95%的氧和5%的二氧化碳），清醒后仍应间断给氧。应用高渗葡萄糖、甘露醇、肾上腺糖皮质激素、细胞色素C等积极治疗以减轻脑水肿，降低脑细胞代谢，提供能量以促进恢复。可酌情使用中枢神经兴奋剂如盐酸山梗菜碱（洛贝林）、尼可刹米（可拉明）等。注意水、盐和电解质平衡以及必要的抗感染措施。必要时可采用气管插管，过度通气，使降低颅压。病情稳定后转至低地继续治疗。

军事医学科学院在国内研制成功的轻便折叠加压舱已经投入应用其内部模拟高度可以降至海平面。起较好治疗作用。

（二）慢性高原病　通常发生在年龄20～50岁的男子。按临床表现又分为五种类型，但各类型间表现互有交叉，大多数病例是以肺动脉高压和心脏改变为主的混合型。

1. 慢性高原反应　有些患者虽在高原居住一定时间，但高原反应症状始终迁延存在，常出现神经衰弱综合征，有时可有心律失常或短暂性昏厥。应注意体质锻炼，提高对缺氧的适应能力。对症治疗用维生素B_6、溴剂等。

2. 高原心脏病　以小儿为多见，由于对缺氧的代偿能力较差，缺氧引起肺血管痉挛、硬化，使肺动脉压增高。右心室因持续负荷过重而增大，导致右心衰竭。此外，血压增高及血液黏稠度增加等也影响左心室，造成整个心脏肥大和全心衰竭。缺氧也可导致心肌细胞的水肿、灶性坏死和心肌纤维断裂等。临床症状小儿有发绀、气急、水肿、阵发性咳嗽、夜啼、精神萎靡等。成人有心悸、咳嗽、发绀、水肿、体力衰退等。X线检查时，小儿心脏常呈弥漫性或球形扩大，成人的肺动脉明显突出，肺动脉主干直径常大于1.5cm。尸检见右心心肌变性，肌纤维广泛断裂，间质增生水肿，肺小动脉中层肌肉增厚，肺动脉干弹力纤维消失。转低地后，症状和体征减轻或消失。高原心脏病的分级：①轻度：肺动脉平均压＞20mmHg或肺动脉收缩压＞30mmHg，且胸部X线片、心电图、超声心动图检查有一项

以上显示右心增大。②中度：肺动脉平均压＞40mmHg 或肺动脉收缩压＞60mmHg，右心增大，活动后乏力、心悸、胸闷、气促，并有发绀、轻度肝大、下垂性水肿，肺动脉瓣第二心音亢进或分裂。③重度：肺动脉平均压＞70mmHg 或肺动脉收缩压＞90mmHg，稍活动或静息时出现心悸、气短、呼吸困难，明显发绀、肝大、下垂性水肿、少尿等。

治疗重点是纠正心力衰竭和防治感染。

3. 高原红细胞增多症　红细胞与血红蛋白增多是一种代偿功能。久居高原，缺氧刺激使红细胞生成素增多；β_2-肾上腺素能受体参与红细胞生成素的产生。海拔越高，居留时间越久，其红细胞也越多。红细胞增多，则引起血液黏稠度增高。全血比黏度增高，致循环阻力增加，加重心脏负荷和组织缺氧，产生一系列症状。诊断标准：海拔 2500m 以上，男性 Hb≥210g/L，女性 Hb≥190g/L；海拔 2500m 以下，男性 Hb≥180g/L，女性 Hb≥160g/L。诊断分级按照症状、体征记分，以确定分级，具体参见国家职业病诊断标准 GBZ92—2008 附录 A。紧急治疗可以考虑静脉放血 300～400ml，仅可使症状暂时缓解，以转低海拔地区治疗为宜。

4. 高原高血压症　初到高原血压升高，主要由于缺氧使小血管收缩、痉挛，循环外周阻力增高，心率加速，循环时间缩短之故。移居高原 1 年内为适应不稳定期，血压波动明显，而以升高者居多。肾素分泌增加，血液黏稠度增高等，均可能对高血压形成有影响。临床表现与慢性高原反应相似，主要为神经衰弱综合征，很少引起心、肾损害。返回低地后，血压很快恢复正常。

5. 高原低血压症　我国患病率为 10%左右。临床表现为神经衰弱综合征。发病原因与长期低氧所致组胺含量增多以及肾上腺皮质功能减退有关。久居和世居高原者的醛固酮分泌量显著减少，从而导致血压偏低。多数不需特殊治疗，对症状明显者可酌情对症处理。

职业性慢性高原病的特殊要求：

(1) 诊断分级仅有高原红细胞增多症和高原心脏病两类；

(2) 慢性高原病的诊断时限：对于符合"高原转低条件"的人员，转至低海拔地区一年后，仍未恢复，结合职业卫生学调查，并排除其他原因引起的类似疾病后，方可诊断；

(3) 高原转低条件：从业人员在高原工作期间男性 Hb≥210g/L，女性 Hb≥190g/L，肺动脉平均压＞25mmHg，且持续 3 个月未改善，或心电图、超声心动图、心脏 X 线检查有一项显示有右心增大早期表现。

诊断参见国家职业病诊断标准 GBZ92。

【预防】

1. 对进入高原地区人员，应进行全面体格检查。凡孕妇及有明显心、肺、肝、肾等疾病，高血压Ⅱ期，患有癫痫、严重神经衰弱、消化道溃疡活动期，严重贫血者，不宜进入高原地区。

2. 防止急性高原病最好的办法　是逐渐登高、逐渐适应。升至海拔 2500m 以上高度后每 24 小时内的上升高度不能超过 600m，每增加 600～1200m 就应增加 1 天时间适应。

3. 药物预防　可适当采用载氧适应，即在驻地出发前 1 天或当天，腰间皮下注氧 600～1200ml 效果肯定，这是急进高原人群或部队集团人群的首选应急措施。载氧加药物预防急性高原病的效果更好。乙酰唑胺 0.25g 口服，每日 2～4 次，上山前 2 天起服至登高原后 3 天。多种中药，如红景天、丹参、藏天露泡腾片、复方党参片、参芪花粉片、丹参滴丸、诺迪康胶囊等，可防止急性高原病发生，但缺乏严格的临床研究。

4. 初入高原时应多食碳水化合物类、多种维生素和易消化食品。禁止饮酒。减少体力劳动，以后视适应程度逐步增加劳动量。注意保暖，防止急性上呼吸道感染。有高山病症状者，睡眠时最好采取半卧位，以减少右心的静脉回流和肺毛细血管充血。

5. 注意早期症状，及时就医阻止进展。初入高原者一旦出现剧烈头痛、频繁呕吐、烦躁等，要立即就医。患者应绝对卧床休息，尽早吸氧，严密观察，并高度警惕和防范高原肺水肿。

第二节　减　压　病

减压病（decompression sickness，DCS）旧称沉箱病（caisson disease）、潜水员病（diver disease），是指人体在高气压环境下停留一定时间后，在转向正常气压时，因减压过速，气压降低幅度过大所引起的一种疾病。此时人体组织和血液中原来溶解的氮气，游离为气相，形成气泡，导致血液循环障碍和组织损伤。飞行员自地面（常压）迅速飞向 8000m 的高空（低压）时，若座舱密闭不严，也能发生减压病，属于航空病中的航空减压病。饱和潜水现已应用于海洋开发和大深度救捞作业。这是指潜水员在高气压下长期暴露，体内各组织体液中溶解的惰性气体如氦气达到完全饱和的程度。在此基础上，只要压力（深度）不变，无论暴露时间如何延长，其减压时间是相等的。饱和潜水过程中，机体长时间处于高气压应激状态。

【发病机制】

水下作业时，身体每下潜 10m，大致相当于增加一个大气压的压力，所增加的压力称附加压。附加压和地面大气压的总和，称总压或绝对压。机体在高气压环境下，肺泡内各种气体分压随之增高，并立即与吸入压缩空气中各种气体的分压相平衡。因肺泡内气体分压高于血液中气体压力，气体便按照波义耳定律，相应地增加了气体在血液中的溶解量，再经血循环运送至各组织。其中大部分氧及二氧

化碳迅速被血红蛋白及血浆内成分所吸收，仅少量以物理状态游离于体液中。氮在体液内的溶解量与气压高低和停留时间长短成正比。由于氮在各组织中溶解度不同，因此在组织中分布也不相等。氮在脂肪中溶解度约为血液中的5倍，所以大部分氮集中于脂肪和神经组织中。

当人体由高气压环境逐步转向正常气压时，体内多余的氮便由组织中释放而进入血液，并经肺泡逐渐缓慢地排出体外，无不良后果。当减压过速，氮就无法继续维持溶解状态，于是在几秒至几分钟内游离为气相，以气泡形式聚积于组织和血液中；减压越快，产生气泡越快速，聚积量也越多。在脂肪较多而血循环较少的组织中，如脂肪组织、外周神经髓鞘、中枢神经白质、肌腱和关节囊的结缔组织等，脱氮困难。除了血管内的气泡外，氮气泡往往聚积于血管壁外，挤压周围组织和血管，并刺激神经末梢，甚至压迫、撕裂组织，造成局部出血等症状。在脂肪少而血流通畅的组织中，氮气泡多在血管内形成栓塞，阻碍血液循环。氮气泡还可引起血管痉挛，导致远端组织缺血、水肿及出血。根据栓塞部位及其所引起的组织营养障碍程度和时间长短，产生一系列症状。血管内、外气泡继续形成，造成组织缺氧及损伤，细胞释放出钾离子、肽、组胺类物质及蛋白水解酶等，后者又可刺激产生组胺及5-羟色胺，致使血管平滑肌麻痹，微循环血管阻塞等，进而减低组织与体液内氮的脱饱和速度。又因液气界面作用，可继发引起一系列病理生理反应，使减压病的临床表现显得很复杂。

骨骼是一个不能扩张的组织。股骨、肱骨、胫骨等长骨内黄骨髓含脂量高，血流很缓慢，减压时会产生大量气泡，直接压迫骨骼内的血管；骨骼营养血管内也有气栓与血栓，容易造成局部梗死，最终缓慢地引起无菌性的缺血性骨坏死(dysbaric osteonecrosis)或无菌性骨坏死。此外，脂肪栓塞、血小板凝聚、气体引起渗透压改变和自体免疫等在骨坏死中也起一定作用。

【临床表现】

绝大多数患者症状发生在减压后1～2小时内，长者达6小时甚至36小时。减压越快，症状出现越早，病情也越重。减压病分为急性减压病和减压性骨坏死。急性减压病可以累及皮肤、骨骼、神经、循环、消化等多系统；减压性骨坏死一般属于慢性病变，主要病变在股骨、肱骨和胫骨。

（一）皮肤瘙痒、丘疹、大理石斑纹　瘙痒可发生在局部或以皮下脂肪较多处为重，主要由于气泡刺激皮下末梢神经所致。由于皮肤血管被气泡栓塞，可见缺血（苍白色）与静脉淤血（青紫色）共存，而呈大理石斑纹。大量气体在皮下组织聚积时，也可形成皮下气肿。

（二）肌肉骨骼系统　约90%的病例出现肢体疼痛。轻者有劳累后酸痛，重者可呈搏动、针刺或撕裂样难以忍受的剧痛。患肢保持弯曲位，以求减轻疼痛，又称屈肢症或弯痛(bends)。疼痛部位在潜水作业者以上肢为多，沉箱作业则以下肢为多，主要由于深度较大，时间较长且劳动强度较大之故。局部检查并无红肿和明显压痛。

减压性骨坏死（无菌性骨坏死）常在X线摄片时发现，其发病与潜水员工龄、年龄、潜水深度、下水频度、水下劳动强度、水下停留时间、出水减压程序和多次患过急性减压病明显有关。发病率11.5%～63.76%。如累及骨关节面时，能引起明显疼痛和活动障碍。

（三）神经系统　大多损害在脊髓，因该处血流灌注较差，特别是在供血较少的胸段。可发生截瘫，四肢感觉及运动功能障碍，甚至尿潴留或大小便失禁等。如不及时进行有效治疗，病变可长期存在。由于脑部血液供应丰富，脑部病变较少。如脑部血管被气泡栓塞，可产生头痛、眩晕、呕吐、运动失调、偏瘫，重者出现昏迷甚至死亡。特殊感觉器官受累可产生内耳眩晕综合征、神经性耳聋、复视、视野缩小、视力减退等。

（四）循环、呼吸系统　血循环中有大量气体栓塞时，可引起心血管功能障碍，如脉搏增快、黏膜发绀等，严重者并发低血容量性休克。淋巴管受侵，可产生局部水肿。如大量气体在肺小动脉及毛细血管内栓塞时，可引起肺梗死或肺水肿等。

（五）其他　如大网膜、肠系膜及胃血管中有气泡栓塞时，可引起腹痛、恶心、呕吐或腹泻甚至肠穿孔、肠麻痹等。患者也可有发热。也有致耳气压伤的报道。患者双耳耳鸣、耳闷、听力下降，双耳纯音气导电测听检查显示其听阈位移明显。

大深度氦氧饱和潜水中，引起高压神经综合征易致神经冲动及痉挛，且对潜水员的神经和心理产生影响，如对认知能力显著下降。在高压下，心动过缓，肺功能降低。精液质量发生变化以及某些激素水平和免疫指标下降。

【诊断】

有潜水作业、沉箱作业、特殊的高空飞行史，且未遵守减压规定，并出现氮气泡压迫或血管栓塞症状和体征者，均应考虑为减压病。可参见国家职业病诊断标准GBZ24。

急性减压病依据症状轻重可分成轻度、中度和重度三级。轻度表现为皮肤症状，如瘙痒、丘疹、大理石样斑纹、皮下出血、水肿等；中度主要发生于四肢大关节及其附近的肌肉关节痛；重度凡出现神经系统、循环系统、呼吸系统和消化系统障碍之一者。

采用多普勒(Doppler)气泡检测仪能在症状未发生前，就及时在心前区大血管内发现流动气泡。本病疼痛症状须与一般外伤和炎症相鉴别。其他潜水疾病如肺气压伤、急性缺氧、氧中毒及氮麻醉等必须与潜水减压病鉴别。

减压性骨坏死诊断，除了高气压作业史外，多数还有急性减压病史，X线片见到主要发生于肱骨、股骨及胫骨关节坏死表现，要经综合分析，并排除骨岛等正常变异和其他骨病。

对减压性骨坏死的常规诊断用X线片检查。^{99m}锝进行闪烁骨扫描显影或γ照相摄影，可较早发现一些在X线片上未能查到的病灶，但不能显示囊变与钙化病灶。CT较常规X线片检查更为确切，在早期骨坏死，CT更清楚地显示骨小梁囊变，也更易查出结构不清。常规X线片加上CT，仍为目前最容易和最有用的诊断减压性骨坏死的方法。MRI能查出早期骨损伤，可用于检查不确切的X线片，还可查出脊髓减压病的病变以及动脉气栓对脑的损伤。

【治疗】

（一）特效治疗 及时送入加压舱中再加压治疗减压病是唯一有效的方法，可使90%以上的急性减压病获得治愈。加压治疗越早越好，以免时间过久招致组织严重损害而产生持久的后遗症。患者出舱后，应在舱旁观察6～24小时；如症状复发，应立即再次加压治疗。

（二）药物治疗 对严重病例，加压治疗只能排除气泡的栓塞作用，难以解决继发的生化变化及功能障碍。药物作为辅助疗法，一般应在减压病刚发病时就给药。常用药物有血液扩容剂如低分子右旋糖酐、血浆和生理盐水，除了使血液扩容外，尚可抑制血小板黏附和聚集，减少血小板因子的活性，从而阻止血凝，改善症状和体征。乙醇不但是有效的消泡剂，还能抑制血小板黏附到气泡壁上，使血小板从气泡壁上解离下来，血小板数明显上升。因此，潜水员出水后迅速饮50度白酒75～150g治疗急性减压病，在无加压舱的边远地区更有实际意义。小剂量阿司匹林可抑制血小板的聚集和释放作用，在减压病的加压治疗基础上应用抗血小板药如GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂替罗非班等可防止血栓形成。肾上腺糖皮质激素可恢复毛细血管的正常通透性，减少血浆渗出，缓解脑和脊髓水肿。

（三）对症治疗 如有肌肉关节痛，在再加压后，可进行全身热水浴，并可用按摩及理疗等。有气急者，除再加压外，须保持安静，适量给氧吸入以及并发症的治疗。

【预防】

1. 技术革新 采用管柱钻孔法及沉井代替沉箱，使工人在常压下工作，从根本上消灭减压病。氮氧潜水(nitroxic diving，含氮67.5%、氧32.5%)可缩短减压时间，有利于预防减压病。

2. 严格遵守减压规则 严禁快速回升。潜水作业严格管理，通过培训让潜水人员认识其作业规程标准化的重要性，重视水中上升的程序。注意水下作业时间、上升速度和安全(减压)停留等关键要求。上升速度以8m/min为宜。越低的上升速度可使潜水员有越多的时间让肺适应不同的压力，以避免肺受伤(破裂)引起的空气栓塞。

减压过程中，吸入二氧化碳越多，减压病发病率也越高，因此，降低二氧化碳浓度十分重要。国外有人建议在隧道中空气成分的最低要求：氧20%～22%、甲烷<10%、二氧化碳<2000ppm、一氧化碳<20ppm、油或颗粒物5mg/m^3。

3. 潜水作业现场必须预置加压舱。

4. 进行潜水员就业前定期及下潜前体检 由于减压性骨坏死可以在停止潜水作业2年后才在X线上出现阴影，因此，脱离高气压作业者进行健康检查的期限应延长至3年，如果发现可疑病灶，应检查到确诊为止；如果确诊为减压性骨坏死，以后应每年检查一次。凡患有听觉器官、心血管系统、消化系统、呼吸系统、神经系统以及皮肤疾病，均不宜从事高压环境工作。重病后、体力衰弱者、远期骨折者、嗜酒者及肥胖者也均列为就业禁忌。

5. 保健措施

(1) 对潜水员尤其是新潜水员，要进行医学防治知识教育，使潜水员了解减压病的发病原因及预防方法。

(2) 养成良好卫生习惯，建立合理生活制度。工作前应充分休息，防止过度疲劳；不饮酒和少饮水。工作后应立即脱下潮湿的工作服，饮热茶，洗热水浴，在温暖的室内休息半小时以上，以促进血液循环，使体内多余的氮加速排出。

(3) 每日应保证高热量(一般每日约3600～4000kcal)、高蛋白、中等脂肪饮食，并适当增加各种维生素，尤其是维生素E。

参考文献

1. 牟善初，郑秋甫. 新编内科学. 北京：人民军医出版社，2002.

2. 邹艳，赵亚军，卓嘎，等. 急性高原病. 武警医学，2007，18(9)：700-702.

3. 张宏伟，加永泽培. 急性高原病的诊疗进展. 医学综述，2005，11(3)：246-248.

4. 赵亚军. 复方丹参滴丸联合地塞米松预防急性高原反应的疗效观察. 中华中西医杂志，2005，6(5)：791.

5. 汪海. 职业性高原病药物治疗学. 北京. 军事医学科学出版社，2010.

6. 卢晓欣，彭慧平，汤永建，等. 非正规潜水员减压病发病状况与防治对策探讨. 福州总医院学报，2010，17(3)：191-192.

7. 赵德峰，杨平地，潘晓雯. 实验性家兔减压病血液纤溶功能的变化. 工业卫生与职业病，2010，36(2)：87-89.

第十三章 放射病

天然和人工放射性物质以及核能设施、核反应堆、辐照装置等人工辐射源，在放射性核素蜕变和核反应过程中产生的高速运动粒子（如电子、质子、中子、α粒子、β粒子和带电重粒子等粒子辐射）和电磁辐射（X射线、γ射线）与物质相互作用能引起物质直接（粒子辐射）或间接（电磁辐射）电离，称为电离辐射（ionizing radiation）。电离辐射作用于人体时，由于射线的贯穿作用和电离作用造成机体代谢障碍和组织细胞形态、功能损伤，所致的疾病称为放射病（radiation sickness）。根据辐射剂量、作用时间和发病的缓急，可将放射病分为急性和慢性两类。根据电离辐射的来源与作用方式，可分为外照射放射病和内照射放射病。

第一节 急性放射病

高建军 王洪复 金为翘

人体一次或短时间内（数日）分次受到大剂量电离辐射外照射作用引起的全身性疾病，为外照射急性放射病（acute radiation sickness from external exposure），通常称为急性放射病（acute radiation sickness，ARS）。急性放射病辐射致病的阈剂量为100cGy（1cGy＝0.01Gy），随照射剂量增加，急性放射病的损伤程度加重。辐射敏感性较高的个体，受照辐射剂量在60～80cGy时也有发生轻度急性放射病者。

【病因】

由大剂量γ射线、X射线和中子照射人体引起，主要发生在核武器爆炸、核电反应堆失控、核燃料加工和处理事故以及^{60}钴（^{60}Co）、^{137}铯（^{137}Cs）、加速器等辐照装置意外辐射事故中。核武器爆炸和核反应堆事故中，核燃料^{235}铀（^{235}U）、^{239}钚（^{239}Pu）核裂变或氘和氚（氢核素）核聚变失控，在周围1～2km范围内和严重放射性沾染区停留过久的人员可致急性放射病。在铀、钚加工处理和回收中发生的临界反应事故中，发生的急性放射病以中枢神经系统症状为突出，伤势多为严重。由于肿瘤放射治疗和辐照技术的广泛应用，事故性受照人员急性放射病常有发生，以γ射线照射所致为多见。此外，由于放射源^{60}Co、^{137}Cs、^{192}铱（^{192}Ir）等丢失，捡拾后携带者和周围人员急性或亚急性放射病的事例时有发生。临床上应用造血干细胞移植治疗白血病等恶性肿瘤时，在预处理中，以γ射线或X射线作全身照射（TBI）或全淋巴照射（TLI），可造成医源性急性放射病。

【发病机制】

γ射线、X射线和中子贯穿皮肤，作用于组织细胞生物分子和水分子，由电离或激发效应可产生大量的瞬时自由基，如·OH、H·、O_2·、HO_2·和水合电子（$e^{-1}aq$）等，易与其他物质发生连锁反应。电离辐射作用于生物分子，由能量吸收、转移导致分子结构改变和生物活性丧失，此为电离辐射的直接作用（或原发作用）；电离辐射对水分子直接作用所产生的自由基继而作用于生物分子，造成的细胞损伤为间接作用（或继发作用）。辐射损伤引发的细胞因子调节网络的紊乱进一步加重其损伤效应。

（一）对生物分子的辐射效应 低剂量辐射即可使DNA损伤。电离辐射诱发DNA碱基脱离和破坏，单链和双链断裂，基因密码损伤，使基因表达紊乱，蛋白合成障碍。辐射间接作用可加速脂质过氧化反应，促进鞘磷脂降解，使膜蛋白—SH氧化或—S—S—断裂，破坏膜结构，影响DNA复制和修复，或影响线粒体等功能，致细胞死亡。

（二）对细胞的辐射效应 细胞对电离辐射的敏感性与其分化程度和增殖能力有关。分化程度低、增殖活跃的细胞，辐射敏感性较高，如造血干细胞、小肠腺窝细胞、精原细胞、卵泡颗粒细胞和晶状体上皮细胞、淋巴细胞等。神经元、骨骼肌细胞等对电离辐射抗性较高，在大剂量照射后可导致细胞间期（非增殖期）死亡。造血干细胞或离体培养生长的细胞受电离辐射后，丧失完整的增殖能力，发生增殖死亡，其细胞辐射敏感性可用D_0值表示。D_0值指细胞存活分数下降63%所需的γ射线或X射线照射的剂量，代表细胞的平均致死剂量或平均灭活剂量，大多数哺乳动物细胞的D_0值在100～200cGy。在细胞周期的不同阶段，其辐射敏感性不同，以$S\to G_2$和$G_2\to M$较敏感，表现S期延迟和G_2阻滞。DNA修复基因、周期蛋白、M期促进因子、p53、p16等细胞周期调控基因影响细胞的辐射敏感性。

（三）对组织器官的辐射效应 人体受一定剂量γ射

线、X射线或中子照射后，各组织器官发生的损伤效应严重程度存在较大差异，与各组织器官的辐射敏感性不同有关。不同组织器官和辐射敏感性见表12-13-1。大剂量照射后，辐射敏感组织的实质细胞明显减少、再生障碍，常代以纤维组织；间质中血管内皮细胞损伤而纤维组织增生，可致血管壁增厚、管腔狭窄，导致微循环障碍。凝血机制障碍引起出血综合征。机体免疫功能显著下降，容易发生继发感染。受照组织广泛的炎性和抗炎反应的紊乱可致多器官功能损伤（multi-organ injury，MOI）。年龄、生理因素、营养状态和个体辐射敏感性可影响电离辐射损伤程度。

表12-13-1　不同组织器官的辐射敏感性

辐射敏感性	组织器官
高度敏感	淋巴组织、胸腺、骨髓、胃肠上皮、性腺、胚胎
中度敏感	角膜、晶状体、结膜、内皮细胞、皮肤上皮、唾液腺和肾、肝、肺组织上皮细胞
轻度敏感	中枢神经系统、内分泌腺（性腺除外）、心脏
不敏感	肌肉、软骨、骨、结缔组织

【临床表现】

依据辐射剂量、基本病理改变和临床表现，急性放射病可分为骨髓型、肠型和脑型三种类型，具有病因明确、起病急、病情随辐射剂量增大而严重和病程呈阶段性发展等临床特点。病情严重程度主要与受照射的辐射剂量有关，辐射剂量率、照射方式和剂量分布情况对病情也有一定影响。遭受低于致死剂量照射所致的典型急性放射病病程可分为初期、假愈期、极期和恢复期四个阶段。

（一）骨髓型急性放射病（bone marrow form of acute radiation sickness）　受照辐射剂量在100～1000cGy，基本病理改变为骨髓造血组织损伤，临床主要表现为白细胞减少、感染和出血。在核辐射损伤病例中，以骨髓型急性放射病居多，是核辐射应急救治的重点。骨髓型急性放射病可分为轻度、中度、重度和极重度急性放射病。

1. 轻度　受照辐射剂量在100～200cGy，症状轻，病情无明显分期。初期可出现头昏、乏力、失眠或嗜睡、食欲减退和恶心等症状。出现精神紧张、恐惧、失望等心理障碍。外周血白细胞在正常范围或1～2天内一过性升高，淋巴细胞绝对值3天内在1×10^9/L以上。假愈期症状不明显。极期可有轻度恶心或呕吐、低热，外周血白细胞最低值在3×10^9/L，血小板最低值在50×10^9/L，无明显出血症状。骨髓象改变轻，早期呈粒系造血活跃，粒红比例增加。经治疗和休息，一般在1个半月左右逐渐恢复。

2. 中度　受照辐射剂量在200～400cGy，症状较明显，病程分期清楚。照射后2～3小时出现全身乏力、头昏、食欲减退、恶心、呕吐等初期症状，可有心悸、失眠、发热（体温38℃左右）等表现。外周血白细胞受照后反应性升高，24小时恢复原来水平，淋巴细胞绝对值3天内减至0.75×10^9/L左右。3～4天进入假愈期，持续3～4周，患者除感轻度疲倦外，无明显其他症状。临近极期时出现脱发、继以高热、感染和出血，并伴有精神萎靡、明显乏力、食欲差等症状。感染通常发生在口咽部，如牙龈炎、咽峡炎、扁桃体炎、口腔黏膜溃疡等，严重时发生肺炎、尿路感染、肠道感染等。出血多见于皮肤易摩擦部位，皮肤毛细血管负压脆性试验阳性。外周血白细胞、血小板受照后5周左右达最低值，白细胞为2×10^9/L左右，血小板为30×10^9/L左右。可出现轻度或中度贫血。经积极治疗，2个月左右进入恢复期，症状减轻，全身情况逐渐好转，可较长时间存在轻度贫血，缓慢恢复。生殖功能恢复需1年以上。

3. 重度　受照辐射剂量在400～600cGy，为半数致死剂量范围，症状明显，病情较重。初期除全身乏力、头昏、食欲减退等症状外，较早出现呕吐，连续3～5次，可有腹泻，并出现腮腺肿痛。外周血白细胞在受照后反应性升高后逐渐减少，1周内减少至2.5×10^9/L，淋巴细胞绝对值3天内减少至0.5×10^9/L。假愈期持续2～3周，可有中度发热，外周血白细胞可出现一过性回升。极期症状恶化，出现明显的毛发脱落、精神萎靡、恶心呕吐、厌食、消瘦、高热和出血。免疫功能明显下降，发生口腔、呼吸道感染甚至败血症，体温达39～40℃。皮肤和黏膜出现瘀点、瘀斑和渗血，甚至出现柏油样便。外周血细胞进行性急剧减少，受照后1个月左右可降至最低值，白细胞为1×10^9/L或以下，血小板低至10×10^9/L。由于严重的感染和出血，常可导致死亡。经积极治疗，患者可度过极期进入恢复期，白细胞和血小板逐渐回升，一般状况好转，可存在中度贫血。生殖功能恢复需2年以上，甚至造成不育，伴有骨质疏松和易发生脆性骨折。

4. 极重度　受照辐射剂量在600～1000cGy，为绝对致死剂量，病情发展快，症状重，病程短，死亡率高。受照后1小时内即出现频繁呕吐、腹泻，腮腺肿胀、疼痛。受照后数小时外周血白细胞出现反应性升高，随后迅速减少，1周左右可降至1×10^9/L以下，淋巴细胞绝对值3天内降至0.25×10^9/L。假愈期不明显，受照后第2周即进入极期，出现拒食、呕吐、腹泻、高热、感染和水、电解质代谢紊乱。外周血白细胞急剧减少，受照后第2周可降至0.5×10^9/L或以下，血小板降至10×10^9/L以下。患者迅速消瘦、精神萎靡，并发严重感染、出血和多脏器功能衰竭（multi-organ failure，MOF）而死亡。进行造血干细胞移植治疗，有可能存活。患者恢复较差，常残留造血功能和免疫功能低下、继发性白内障、口咽干燥、骨代谢障碍和生殖功能丧失等后遗症。

（二）肠型急性放射病（intestinal form of acute radiation sickness）　受照辐射剂量在1000～5000cGy，为超致死辐射剂量，病情凶险，发展快，预后差。基本病变为肠黏膜水肿、出血和坏死脱落。受照后半小时内即出现频繁呕吐、腹痛、

腹泻和水、电解质代谢严重紊乱。早期腹痛为其特点。外周血淋巴细胞绝对值3天内降至0.25×10^9/L以下。无明显假愈期，经3～5天症状稍缓解后，迅速进入极期，症状加重，反复发作呕吐，呕吐物含胆汁或血性液体。腹泻可日达20余次，呈喷射状、血水样便，伴里急后重，有时可见脱落的肠黏膜组织，常可发生肠麻痹、肠套叠、肠穿孔和腹膜炎等并发症。外周血细胞下降较骨髓型急性放射病更为严重，1周内白细胞可降至1×10^9/L以下。由于顽固的呕吐、腹泻，患者出现严重脱水、酸中毒、尿闭和微循环障碍，并在2～3周内因心、肺和胃肠等多脏器功能衰竭死亡。

（三）脑型急性放射病（cerebral form of acute radiation sickness） 受照辐射剂量在5000cGy以上，基本病变为脑组织损伤，病情发展快，病程短。主要表现为意识障碍和站立不稳、步态蹒跚、头部摇摆、左右摇晃等共济失调，以及肌张力增加、肢体震颤、不规则抽搐、眼球震颤等中枢神经系统功能障碍的症状。多在1～3天内发生昏迷、循环衰竭、休克而死亡。

大剂量电离辐射照射后，受照皮肤还可发生急性皮肤放射性损伤，部位局限但可达软组织深层。初期皮肤刺痒、灼热感，表浅血管扩张、充血，出现红斑、水肿。几天后进入假愈期，症状缓解，红斑消退。2～3周进入极期，出现真性红斑、渗出、水疱、溃疡，可合并感染。恢复期皮肤色素沉着，残留不同程度的皮肤萎缩和瘢痕。严重的皮肤损伤时溃疡可长期不愈或反复发生，形成慢性皮肤放射性损伤。

有学者将辐射剂量在2000～5000cGy全身照射，出现以心、血管损伤为基本病变的急性放射病称为心血管型或毒血症型急性放射病。主要表现为明显的急性循环衰竭症状，多死于心源型休克。欧洲学者称急性放射病为急性放射综合征（acute radiation syndrome，ARS），并根据突出的症状和体征等对损伤进行分型分级，包括：神经血管（N_1～N_4）、胃肠（G_1～G_4）、皮肤（C_1～C_4）和造血（H_1～H_4）等。

【诊断】

在核辐射事件或核辐射事故中，需尽早对受射线照射个体是否存在急性放射病及其病情严重程度作出准确判断，以便早期救治。遵照国家职业病诊断标准GBZ104中的诊断原则，依据受照史、辐射剂量估算、临床表现、实验室及辅助检查，并结合健康档案加以综合分析。

（一）辐射剂量估算 快速、准确估算患者的受照辐射剂量是急性放射病病情分类（分型、分度）早期诊断的主要依据。可检验个人佩戴的剂量仪和对手表红宝石或与患者同时受照射的有机纽扣、陶瓷等其他物品作热释光或电子自旋共振（ESR）测定，估算辐射剂量。必要时应作现场模拟测试。在不均匀照射条件下，可估算患者各部位的辐射剂量，再按红骨髓造血干细胞活存计权法，计算出等效全身均匀剂量。对受辐射损伤者的生物样品进行测定，以估算其辐射剂量，称为辐射生物剂量计（radio-biodosimetry），较可靠和特异地反映全身受照剂量。如淋巴细胞染色体畸变分析，可估算50～500cGy的照射剂量。更大剂量的估算可应用骨髓细胞染色体畸变分析方法。应用早熟凝聚染色体（premature condensation chromosome，PCC）分析技术，24小时内即可得出估算结果，估算的辐射剂量可高达1800cGy，更适合于事故应急救治。CB法（松胞素B，cytochalasin B）检测第一次有丝分裂（M_1）淋巴细胞的微核率，可作为辅助辐射生物剂量计。应用FISH（荧光原位杂交，fluorescence in situ hybridization）技术，也可简便、快速估算辐射剂量。

（二）早期临床症状 各型急性放射病的主要临床诊断依据见表12-13-2。早期症状对病情诊断十分重要，1小时内频繁呕吐、腹泻，出现腮腺肿痛和颜面皮肤充血等，可能受到800cGy以上照射，发生极重度骨髓型或肠型急性放射病。在不均匀照射病例中，如腹部受照剂量较大，也可出现明显的胃肠道症状；头部受照剂量较大，可出现较频繁呕吐、头痛等症状，应注意鉴别。初期皮肤反应是急性放射病的诊断指标之一，如受照后数小时眼睑和皮肤明显充血，提示受到400～600cGy照射，应考虑急性放射病可能。

（三）实验室检查 对早期诊断有参考意义的实验室指标主要有：

1. 外周血淋巴细胞绝对值　受照后外周血淋巴细胞绝对值1～2天降至0.6×10^9/L以下，提示为重度以上骨髓型急性放射病。

2. 外周血白细胞值和血红蛋白值　受照后外周血白细胞值继发反应性升高后的减少程度和最低值可反映病情严重程度。受照后7～10天，白细胞值减少为2×10^9/L或以下，最低值小于1×10^9/L，提示病情为重度以上骨髓型急性放射病。外周血血红蛋白浓度升高，2～5天内升至110g/L以上有可能发生肠型急性放射病。

3. 骨髓象　大剂量照射后早期骨髓有核细胞总数减少，粒/红比值先增高，随后降低；有核细胞分裂指数下降，受半致死剂量照射可下降为1‰，降为0可能受致死剂量照射。

4. 血尿生化指标　早期出现高淀粉酶血症，血肌酸激酶、丙二醛含量增高和尿牛磺酸、β-氨基异丁酸、肌酸排泄量增加等对判断伤情有一定意义。

核武器和核反应堆爆炸时，在放射性物质沾染地区作业或停留过久的人员，除遭受大剂量γ射线、中子外照射引起急性放射病外，还可遭受放射性核素经呼吸道、消化道和伤口进入体内的污染，引起内照射损伤。放射性核素在组织器官分布不同，具体可参见“慢性内照射放射病”。

【治疗】

骨髓型轻度急性放射病一般不需特殊治疗，宜住院观察3个月左右，应用中医益气养血法辨证施治和加强营养

促进康复。骨髓型中、重度和极重度急性放射病是急性放射病的主要治疗对象，应收入具有严格防感染隔离措施（如层流洁净）病房，以保护和促进造血功能恢复为主，针对不同阶段临床特点予以综合治疗。

表 12-13-2　各型急性放射病的临床诊断依据

临床表现		骨髓型				肠型	脑型
		轻度	中度	重度	极重度		
辐射剂量（$\times10^2$ cGy）		1～2	2～4	4～6	6～10	>10	>50
初期	呕吐	－	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋
	腹泻	－	－	－～＋	＋～＋＋	＋＋＋	＋～＋＋
	肌张力增强、共济失调、震颤	－	－	－	－	－	＋＋＋
极期	开始时间（天）	不明显	20～30	15～25	<10	3～6	立即
	口咽炎	－	＋	＋＋	＋＋～＋＋＋	－～＋＋	－
	最高体温（℃）	<38	38～39	>39	>39	↑或↓	↓
	脱发	－	＋～＋＋	＋＋＋	＋～＋＋＋	－～＋＋	－
	出血	－	＋～＋＋	＋＋＋	＋～＋＋＋	＋～＋＋	－
	柏油样便	－	－	＋＋	＋＋＋	－～＋＋	±
	血水样便	－	－	－	－	＋＋＋	＋
	腹泻	－	－	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋
	拒食	－	－	－～＋	＋	＋	＋
	衰竭	－	－	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋
淋巴细胞最低值（$\times10^9$/L）（受照后1～2天）		1.2	0.9	0.6	0.3	<0.3	<0.3
白细胞最低值（$\times10^9$/L）		>2.0	1.0～2.0	0.2～1.0	<0.2		
血小板最低值（$\times10^9$/L）		50	30	10	<10		
受照剂量下限（$\times10^2$ cGy）		1.0	2.0	4.0	6.0	10.0	50.0

注：＋、＋＋、＋＋＋分别表示轻、中、重；↑表示升高；↓表示降低

（一）初期　及早应用抗辐射损伤有效治疗药物，如苯甲酸雌二醇（1mg，肌内注射，立即）、雌三醇（10mg，肌内注射，立即）、茜草片（300mg，口服，2～3 天 1 次，共 3～4 次）等提高外周血粒细胞值。应用自由基清除剂如甘露醇、维生素 E、维生素 C、β-胡萝卜素和茶多酚等，以减少自由基损伤。改善微循环障碍，减少微血栓形成，预防 DIC，可应用益气祛淤中药（黄芪、当归、丹参、炮山甲和红芪等），10%低分子右旋糖酐 500～1000ml，加 2～4g 丹参注射液，静脉滴注。氢化可的松（200～300mg＋5%葡萄糖 500ml，静脉滴注）可减轻炎症反应，减少渗出，防止早期出血，应用于极重度骨髓型和肠型急性放射病早期治疗。患者有烦躁、呕吐等症状时，应用镇静、止吐等药物。对全身受照剂量大于 3Gy，或大于 2Gy 合并创伤和烧伤时，或大于 2Gy 的 60 岁以上老年人和 12 岁以下儿童的骨髓型急性放射病患者应尽早（24 小时内）应用集落刺激因子 rhGM-CSF［250μg/(m²·d)，皮下注射］或 rhG-CSF［5μg/(kg·d)，皮下注射］，外周血中性粒细胞值上升达 1×10^9/L 时渐减量或停药。必要时可联合应用促红细胞生成素（EPO）、促血小板生成素（TPO）或干细胞生长因子（SCF）等。造血生长因子治疗（>14 天）无效的极重度偏重（>700cGy 辐射剂量）骨髓型急性放射病可选择 HLA 相容的合适供者，进行同种骨髓或外周血或脐血造血干细胞移植（参阅第二十篇第十一章造血干细胞移植）。

（二）假愈期　以保护造血功能，预防感染和出血为主。给予高热量、高蛋白、富含维生素类易消化食物。保护造血功能可用维生素 B_6、叶酸、肌苷、核苷酸、三磷酸腺苷、辅酶 A 以及六味地黄丸、生脉散、黄芪当归汤等益气养阴补血中药。预防感染需严格采取消毒隔离措施，清除已存在的感染灶，并注意眼、鼻、口腔和肛周清洁和消毒，可局部应用抗生素，肌内注射丙种球蛋白。当白细胞低于 3×10^9/L 时，可预防性应用抗生素，以针对革兰阳性细菌为主。预防出血可应用保护微血管壁、降低毛细血管通透性的药物，如维生素 C、路丁、止血敏（酚磺乙胺）等，女性患者月经前可用丙酸睾酮 50mg，肌内注射。当白细胞低于 2×10^9/L，血小板低于 50×10^9/L 时，可输注经 γ 射线 1000～2500cGy 照射的新鲜全血，每次 200～300ml。

（三）极期 加强抗感染和抗出血，促进造血功能恢复，并注意纠正水、电解质紊乱，给予全身支持治疗。根据细菌学检查或对感染源的估计，应用广谱杀菌药物，特别是针对革兰阴性细菌的药物。需积极防治真菌和病毒感染，必要时静脉滴注大剂量人体丙种球蛋白或胎盘球蛋白（一般每1～3天静脉滴注2～5g，必要时9g/d），以提高机体被动免疫力。如白细胞低于1×10^9/L、血小板低于20×10^9/L或有严重出血，可输注经1500～2500cGy γ射线照射的新鲜全血或粒细胞、血小板悬液。维生素C（0.5～1.0g/d）静脉滴注预防出血，也可应用维生素P（120～180mg/d）、维生素K_3（8～12mg/d）和酚磺乙胺（2～4g/d）等药物。对拒食患者，应静脉补给营养，如复方氨基酸、脂肪乳剂、血浆等，可考虑应用Hickman导管插管，以长时间维持输液。需注意输液量不宜过多、速度不宜太快，以防止肺水肿。胃肠症状明显的患者需注意缓解胃肠症状，防止肠套叠。

（四）恢复期 需防止再感染，提高免疫功能和促进造血功能恢复。应评估心、肺和肾等重要器官功能，积极预防辐射晚期效应，如心脏功能减退、肺损伤、脑水肿、眼晶状体浑浊、唾液腺萎缩、骨质疏松和性功能衰退等。应用维生素A、B、C、D、E，植物多糖、强壮补血制剂（含铁、微量元素等）、富钙制剂和益气补肾中药。必要时可应用蛋白质同化激素，如苯丙酸诺龙25mg，肌内注射，每周2次。注意对急性放射性皮肤损伤的治疗，加强局部保护措施，预防水疱感染。

【预防】

战争中核袭击时应尽可能找到地下室、人防工事或较坚固房屋墙角下、床下、桌下等隐蔽场所。在开阔地带时如已发现闪光，应立即卧倒，迅速闭眼，背向爆心，以衣服遮盖皮肤暴露部位，防止烧伤或放射性沾染。感到有热浪时，暂时减少呼吸，防止呼吸道烧伤。待瞬时光辐射、核辐射、冲击波过去后，迅速退出爆区和放射性烟云经过地带，以减少放射性落下灰的照射和沾染。

平时应严格执行辐射防护规定。加强对辐射源与核素的管理。定期检查、维修防护设备，防止事故发生。照射前应用抗辐射预防药可取得减轻辐射损伤的效果。常用药物有：盐酸胱胺[双-(β-氨乙基)二硫]，一次剂量1.0g，口服，照射前1小时服用，服药后1～2.5小时之间有效；二乙基硫辛酰胺（抗206），一次剂量300mg，肌内注射，照射前1～9小时应用；雌三醇，一次剂量10mg，肌内注射，照射前10天应用；苯甲酸雌二醇，一次剂量1mg，肌内注射，照射前3天应用。

如需通过污染区，可事先口服碘化钾100mg，阻止碘核素在甲状腺内蓄积，如已有放射性物质进入消化道，应选用洗胃、催吐和缓泻药，并口服氢氧化铝凝胶、磷酸钙、硫酸钡等吸附剂，以减少吸收。口服褐藻酸钠（每日10g，分3次），可减少锶核素吸收。口服普鲁士蓝（每日1g，分3次），可减少铯核素吸收。核素进入呼吸道，需用棉签拭去鼻内沾染物，用生理盐水冲洗，吸入促排药物气溶胶，服用祛痰剂等。核素污染皮肤伤口，先用清水或肥皂水冲洗。如清洗效果差，应考虑外科扩创术。一旦核素被吸入，应给予促进排泄药物：碘核素尽早给予碘化钾，锶核素给予S186（我国合成的多磷酸类化合物），每日0.5～1.0g，肌内注射，3天为一疗程；稀土族元素给予络合剂DTPA-Na_3Zn或喷替酸钙钠每日0.5～1.0g，肌内注射，3天为一疗程。氢核素给予大量饮水治疗。

参考文献

1. 叶根耀，艾辉胜，余长林，等. 山东济宁辐射事故病人诊断问题的探讨. 中华放射医学与防护杂志，2007，27（1）：49-52.

2. 蒋本荣，艾辉胜，叶根耀，等. 外照射急性放射病临床诊治中面临的一个重要课题. 中华放射医学与防护杂志，2007，27（1）：43-46.

3. 毛秉智，陈家佩. 急性放射病基础与临床. 北京：军事医学科学出版社，2002.

4. 周继文，孟德山，谭绍智. 放射性疾病诊断标准应用手册. 北京：中国标准出版社，2002.

5. Waselenko JK，MacVittie TJ，Blakely WF，et al. Strategic National Stockpile Radiation Working Group. Medical management of the acute radiation syndrome：recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group. Ann Intern Med，2004，140（12）：1037-1051.

6. Gourmelon P，Benderitter M，Bertho JM，et al. European consensus on the medical management of acute radiation syndrome and analysis of the radiation accidents in Belgium and Senegal. Health Phys，2010，98（6）：825-832.

7. Dainiak N. Rationale and recommendations for treatment of radiation injury with cytokines. Health Phys，2010，98（6）：838-842.

8. Pandey BN，Kumar A，Tiwari P，et al. Radiobiological basis in management of accidental radiation exposure. Int J Radiat Biol，2010，86（8）：613-635.

第二节 慢性放射病

邵松生 陈红红

12

慢性放射病（chronic radiation sickness，CRS）又称慢性放射综合征（chronic radiation dsyndrome），是指人体在较长时间内连续或间断受到超剂量限值的电离辐射照射，达到一定累积剂量后引起以造血组织损伤为主，并伴有其他系统改变的全身性疾病。

根据电离辐射作用于机体的方式，慢性放射病又可分为慢性外照射放射病和慢性内照射放射病。

一、慢性外照射放射病

【病因】

接触X射线、γ射线或中子等辐射源过程中，如长期或

间断受到超剂量限值的外照射，累积剂量达到一定程度后可引起慢性外照射放射病。因个体差异、人体功能状态、射线性质强度、照射方式、剂量率高低等不同，致病剂量差别较大。受照剂量相近不一定产生相似的机体反应。

慢性外照射放射病是辐射致人类的确定性效应，其发病率及严重程度随剂量变化而改变，且有剂量阈值。我国职业性外照射慢性放射病的诊断标准(GBZ105)暂定的诊断剂量界限为平均年剂量 0.15Gy 以上，或最大年剂量 0.25Gy 以上，累积剂量达到或超过 1.5Gy 以上。

【临床表现】

慢性放射病的临床特点是：起病慢、病程长；症状多、阳性体征少；症状的消长、白细胞数的升降常与接触射线时间长短和剂量大小有关。

1. 多数患者有乏力、头昏、睡眠障碍、记忆力减退和心悸等自主神经系统功能紊乱表现。有的出现牙龈渗血、鼻出血、皮下瘀点、瘀斑等出血倾向。部分男性患者有性欲减退、阳痿，女性患者出现月经失调、痛经、闭经等。

2. 早期无特殊体征。病情明显时可伴有出血倾向，毛细血管扩张、脆性增加。长期从事放射诊断、骨折复位和镭疗医务人员中，可见到毛发脱落、手部皮肤干燥、皲裂、角化过度、指甲增厚，甚至出现长期不愈合的溃疡和皮肤在放射性溃疡基础上的癌变。少数眼部接受剂量较多的患者可出现晶状体后极后囊下皮质混浊或白内障(参见 GBZ95)。

【实验室检查】

1. 血象和骨髓象　白细胞数量的变化是接触射线后最常见的表现，是较简便而实用的客观诊断指标之一。白细胞总数可逐渐降至 4.0×10^9/L 以下，以后波动于正常值下限，或无感染情况下逐渐增至 11.0×10^9/L 以上，持续时间较长，而后降至正常范围内波动，但多数仍偏低。白细胞分类可见淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和单核细胞增多。白细胞的形态变化有细胞质中可出现中毒颗粒、核空泡、核溶解等变化，但并非放射病特异性改变。

血小板减少一般较白细胞减少发生迟，少数患者可仅血小板减少。红细胞早期变化不明显，晚期可引起贫血，偶有红细胞增多症。

骨髓检查早期无明显变化，稍晚期可有粒细胞系为主的增生低下或成熟障碍和巨核细胞减少，间接分裂指数下降、畸形分裂细胞增多等。

2. 染色体检查　外周血淋巴细胞染色体畸变分析是检测辐射损伤较为敏感的指标。染色体畸变和淋巴细胞微核率在慢性放射病的诊断和鉴别诊断中发挥重要参考作用。但目前职业性放射工作人员染色体畸变率和累积剂量与临床表现之间的关系还难以确定。染色体荧光原位交杂技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测稳定性染色体畸变对个体累积剂量的估算提供帮助。尽管如此，如放射工作者染色体畸变明显增加又没有其他影响因素，应考虑受到一定剂量照射的可能。

3. 眼晶状体检查　射线对晶状体的损害为晶状体混浊，形成白内障。典型的晶状体损伤早期主要发生在后极后囊下皮质内有细点状混浊，排列成环形并有空泡，以后呈盘状混浊或在其周围出现不规则的条状混浊向赤道部伸延，前极前囊下皮质内也可出现细点状晶状体混浊及空泡，视力减退。后期在后囊下皮质呈蜂窝状混浊，后极部较致密，向赤道部逐渐变薄，伴有空泡，前极前囊下皮质内混浊加重，可出现程度不同的视力障碍。我国《职业性放射性白内障诊断标准》(GBZ95)提出有剂量档案的最低累积剂量在 2Gy 以上。

4. 内分泌系统　部分病员后期可有肾上腺皮质功能减退，表现为 24 小时尿 17-羟类固醇和 17-酮类固醇排泄量减少，或对 ACTH 刺激试验反应减弱。甲状腺功能降低表现为血清 T_3、T_4 检查低于正常，促甲状腺激素高于正常，甲状腺吸 ^{131}碘试验及基础代谢率降低。少数患者出现糖耐量试验异常。精液检查和阴道涂片细胞学检查也可显示功能减退。

【诊断】

慢性外照射放射病的症状无特异性，也无特异性诊断指标，因而易和其他疾病相混淆。必须具备明确的辐射源接触史，特别要注意实际接触放射性的有效工龄、射线性质和强度以及防护条件、操作方法等。根据超剂量限值的照射史，结合受照累积剂量、临床表现和实验室检查及健康档案进行综合分析，在排除其他疾病尤其是和放射反应相区别后，方能作出诊断。根据受照剂量、实验室检查和临床症状等异常程度的不同进行Ⅰ度和Ⅱ度的分度诊断。局部放射损伤，不能诊断为慢性放射病。慢性放射病的诊断需由具有职业性放射病诊断资质的医疗机构作出诊断。

慢性放射性皮肤损伤是局部皮肤长期受到超剂量当量限值照射的结果，累积剂量当量一般应大于 15Sv。受照数年后出现慢性皮肤及其附件改变，亦可由急性放射皮肤损伤迁延而来。

放射性皮肤癌是在射线所致的角化过度或长期不愈合的放射性溃疡基础上恶变而成，潜伏期长短不一，细胞类型多数是鳞状上皮细胞。凡非皮肤严重放射性损害部位的皮肤癌变，不能诊断为放射性皮肤癌(GBZ219)。

【鉴别诊断】

造血系统改变应与慢性苯中毒、原因不明的白细胞或血小板减少症、缺铁性贫血以及感染、某些疾病(肝炎、脾功能亢进)，某些药物和化学物质引起的血液学改变相鉴别。临床症状应与神经衰弱、内耳眩晕症、更年期综合征等疾病相鉴别。辐射性白内障应与并发性(视网膜色素变性、高度近视等)、老年性、先天性及全身代谢有关的白内障等相鉴别。

【治疗原则】

暂时脱离射线或调离放射性工作。各种血细胞减少和出凝血障碍、按血液病相应原则处理。给予维生素 C、维生素 E、含硒药物及有清除自由基功能的中草药(如五味子)等有助机体康复。胸腺素治疗对改善临床症状、恢复骨髓造血功能有一定效果。对慢性放射性皮炎，若出现溃疡坏死，长期不愈或赘生物形成，应及早进行外科手术治疗。

【预防】

1. 放射性工作者应严格遵守操作规程和防护规定以减少不必要的照射。严格按国家规定的限值以下范围内操作。妊娠时尽可能减少受照量，最初 3 个月应避免接触。

2. 辐射源与工作人员之间应按射线性质安置屏蔽物；尽量缩短接触辐射源的时间；设法增加与辐射源之间的距离。

3. 按国家有关规定进行严格的就业前体检。活动性肺结核、糖尿病、肾小球肾炎、内分泌及血液系统疾病等，均属接触射线禁忌证。

4. 定期体格检查，建立个人健康和剂量档案资料。使用辐射源应设置醒目标志并定期检查放射源情况，以防意外。

二、内照射放射病

内照射放射病是因过量摄入放射性核素使机体接受较高剂量内照射，出现该种核素靶器官特征性损伤，并伴有类似外照射放射病的全身性表现的疾病。如核意外事故或战时核袭击后在污染区停留过久、生产和使用开放性核素过程中缺乏防护措施，放射性核素可通过消化道、呼吸道和损伤的皮肤进入体内，使体内放射性核素超过其自然存在量形成放射性内污染所致的损伤。

【临床表现】

1. 内照射放射损伤取决于进入体内的放射性核素所致电离密度大小和核素半衰期长短。α 衰变的核素危害最大，β 和 γ 衰变次之。放射性核素在体内滞留时，按衰变规律不断释放射线，形成持续照射源，在放射性核素全部衰变完或从机体内排出后，对机体的内照射作用才停止。

2. 放射性核素进入体内后的吸收、分布和排泄过程较为复杂，不同放射性核素的吸收量、蓄积部位、排出速度，因核素的理化特性、进入体内的途径以及体内蓄积部位的不同，而有很大差别。如系人体的正常组织成分，则可参加人体的新陈代谢，如不属于生理性物质，它的代谢过程基本上与同族元素相似。某些放射性核素在组织器官内均匀分布，或选择性蓄积于某些器官，造成靶器官的损伤。如全身均匀分布的核素(^{3}氚、^{40}钾、^{87}铷、^{137}铯等)引起以造血组织损伤为主，并伴有其他系统改变的全身性疾病。亲骨型核素(^{90}锶、^{226}镭、^{239}钚、^{147}钷)，对骨髓造血功能和骨骼的损伤较为严重，晚期可诱发骨肿瘤。绝大部分是骨肉瘤，主要在肢体、骨盆，其次是脊柱。沉积于单核-吞噬细胞系统的核素(^{232}钍、^{144}铈、^{210}钋、^{147}钷)，对肝、脾损伤较重，引起中毒性肝炎或肝硬化，晚期可诱发肝肿瘤，主要是血管内皮细胞瘤、胆管癌和肝细胞癌。亲肾型核素(^{238}铀、^{106}钌等)，可引起肾脏损害，出现肾功能不全。沉积于甲状腺的核素(^{131}碘、^{132}碘和^{125}碘等)可引起甲状腺炎、甲状腺结节或甲状腺功能低下，晚期可诱发甲状腺肿瘤。

3. 不易由胃肠道吸收的放射性核素，从口腔进入后，绝大部分由肠道排出体外。气态及挥发性放射性核素，主要经呼吸道排出，且速度快，排出率高。镭、锶等理化特征类似于钙，与骨组织结合能力很强，因此排出率很低，晚期几乎不排出。机体中某些代谢产物，能影响放射性核素在体内的蓄积和排出，如胆酸、乳酸等。

4. 某些放射性核素的能量较弱，但进入体内可产生化学毒性。如铀、钍对机体的损伤，主要是化学毒性，晚期才出现辐射损伤作用。

5. 长期小剂量的放射性核素进入体内的内污染，使机体形成一定量的体负荷或肺负荷。多数产生的内照射剂量近期对机体可无放射性损伤征象，但不排除远期效应的可能性，经过一定潜伏期，可以发生骨质疏松、恶性肿瘤等。

【实验室检查】

1. 放射性监测是最有价值的诊断手段。内污染的监测可以采用两种测量方法：活体测量，从体外用探测器直接测定全身或局部器官内放射性核素的活度，它适用于能释放出 γ 射线并逸出体外的放射性核素，如^{131}碘、^{60}钴、^{137}铯等；离体测量，是对人体排泄物或其他生物样品中的核素进行分析，估计体内含量，如测尿中铀、钍、氚、测定粪便中镭、锶、测定呼出气中的氡含量，估算其母体核素在体内的含量等。

2. 针对放射性核素在体内选择性蓄积部位及器官，作相应的功能检查。如亲骨性核素作骨髓检查和 X 线骨骼摄片，亲肾性核素作肾功能检查。

【诊断】

1. 内照射放射病是极为少见的疾病，临床上见到的多为放射性核素的体内污染，即体内放射性核素累积超过其自然存量所致。其诊断应经物理、化学等手段监测证实，有一次或短时间内(数日)有过量放射性核素进入体内，其有效累积剂量当量应大于 1.0Sv 以上；或者较长时间内，放射性核素连续多次进入体内，使机体放射性核素摄入量超过相应的年摄入量限值几十倍以上。

2. 要有放射性核素所致相应靶器官损害的临床表现：如放射性碘引起甲状腺功能低下或甲状腺结节形成；锶、镭、钡等亲骨性放射性核素，引起骨质疏松和病理性骨折；稀土元素和以胶体形式进入体内的放射性核素，引起单核-吞噬细胞系统的损害；亲肾性放射性核素可产生肾功能损伤，如尿蛋白的出现和增高、尿过氧化氢酶增高、尿氨基酸与肌酐比值升高等。

3. 要有类似外照射放射病的全身性表现。

【治疗原则】

1. 除一般治疗和外照射放射病相同外，应对放射性核素进入体内的途径给予处理，以减少吸收和加速放射性核素的排出。应及早用药，减少受照剂量。

2. 经胃肠道吸收放射性核素4小时以内，可通过催吐、洗胃、服沉淀剂、吸附剂等方法，摄入放射性核素超过4小时应服导泻剂，以缩短核素在肠道内的停留时间和减少胃肠道内的吸收。锶、钡、镭等可用硫酸钡、磷酸三钙、氢氧化铝凝胶等沉淀剂或用吸附剂活性炭处理，褐藻酸钠对阻止锶、镭等放射性核素从肠胃道吸收有特效，预防应用优于治疗效果。

3. 经呼吸道吸入放射性核素，应及时用棉签拭去鼻腔内污染物，用1%麻黄碱滴鼻或上呼吸道喷0.1%肾上腺溶液使血管收缩，然后用生理盐水反复冲洗。也可用祛痰剂使残留在呼吸道内的放射性核素随痰排出。

4. 已沾染的伤口可用生理盐水、3%肥皂水或去污肥皂(DTPA肥皂)反复冲洗，必要时需扩创，但应根据伤口所处部位的功能、污染核素的毒性程度及污染量等多种因素考虑。

5. 已进入体内的放射性核素，应及时选用适合的促排药物和用药途径加速从体内排出(表12-13-3)。促排治疗同时加用高渗葡萄糖、甘露醇等利尿药，有利放射性核素迅速随尿排出，减轻对肾的损害。如氚进入体内后，通过及时大量饮水和口服双氢克尿噻，可使尿氚排除明显增加。

表12-13-3　几种核素的临床损害和治疗

核素	临床损害	治疗
铀(^{238}U)	早期以化学损害为主，晚期为辐射损害。脏器损害主要是肾脏、骨骼，其后依次为肝脏和脾等	邻苯二酚类螯合剂喹胺酸(811)，每日肌内注射1～2次，每次0.5g，连续3天，停药4天为一疗程。可立即静脉滴注1.4%碳酸氢钠250ml，或每4小时口服2片$NaHCO_3$片，提高尿液pH值达8～9
钍(^{232}Th)	急性中毒主要是化学毒，慢性中毒以辐射作用为主。主要蓄积部位是肝、脾、淋巴结和骨髓	DTPA(促排灵，新促排灵)每日肌内注射1～2次，每次0.5g，连续3～5天，停4天为一疗程。喹胺酸疗效优于DTPA
镭(^{238}Ra)	主要沉积在骨骼，可引起骨痛、牙痛。常见有股骨头的无菌坏死	经口摄入者，立即服用2%褐藻酸钠糖浆500ml，以后每次150～250ml，每日3次，连续服用3～5天。沉积在骨骼中的镭采用脱钙疗法，可服甲状旁腺素、氯化铵和低钙膳食
钚(^{239}Pu)	钚70%沉积在骨骼，以胸腰椎为主，引起骨痛和病理性骨折。其次为肝脏，出现肝功能障碍乃至晚期发生肝硬化和肿瘤	DTA、喹胺酸。伤口污染可溶性钚可用DTPA冲洗创面
铯(^{137}Cs)	主要蓄积于肌肉，部分进入红细胞。可出现肝功能损害和血象异常	亚铁氰化铁(即普鲁士蓝)每日服用3次，每次1g，持续3～4天。口服氯化钾
锶(^{90}Sr)	进入体内主要蓄积于脊柱和肋骨导致造血功能破坏	氢氧化铝凝胶1次口服100ml，或日服2次，每次50ml。酰胺丙二磷(S186)每日肌注1～2次，每次0.5g，持续3～4天。中药鸡内金每日服用相当于30～50g的水煎液。于中毒2周后用氯化铵配合低钙饮食脱钙疗法，每日口服1～2g，每日4次，连续5天
钋(^{210}Po)	主要蓄积部位为肝、脾、骨髓和肾等，可引起血细胞减少、中毒性肝炎、肝硬化和肝肿瘤	二巯基丙磺酸钠用于急性中毒时可静脉注射，每次5mg/kg，每4～5小时1次，第二天，2～3次/天，以后1～2次/天，7天为1疗程。二巯基丁二酸钠用于亚急性中毒时每次1g，以注射用水10ml稀释后静脉注射，每日2～3次，共用3～5天
碘(^{131}I)	蓄积器官为甲状腺，部分人员发生甲状腺炎，少数患者出现甲状腺功能减退，损伤严重时可引起甲状腺结节和癌	成人口服100mg碘化钾，儿童服用25～50mg，摄入^{131}I的同时或摄入前12小时服用效果最佳，^{131}I进入体内4小时以上则效果不明显
磷(^{32}P)	主要蓄积于骨骼，其次为肝脏及肌肉等。^{32}P在骨髓及骨生长活跃部位的沉积量比骨皮质多。可引起出血症候群、骨骼破坏、诱发骨肉瘤	磷酸铝1次口服50ml。磷酸钠静脉滴注一次10ml，可加入复方氨基酸注射液或葡萄糖注射液500ml中，并在4～6小时内缓慢输完

【预防】

改进操作工艺，改善安全防护设备，健全防护制度，严格遵守操作规程，防止放射性核素对工作人员的内污染。

对可能摄入放射性碘者，可预先服用碘化钾 100mg，也可服抑制甲状腺激素合成的药物（如硫脲嘧啶等）。在超过 ^{239}钚允许浓度条件下工作时，可先在手、面等暴露部位涂凡士林，便于去除污染的核素，必要时预防性地注射喷替酸钙钠（DTPA，促排灵）或螯合羧酚（喹胺酸）0.5g。有可能吸入 ^{239}钚气溶胶者，事先可喷雾吸入 10%～20%喷替酸钙钠溶液。

参考文献

1. 中华人民共和国卫生部. GBZ105—2002 外照射慢性放射病诊断标准. 北京：法律出版社，2002.

2. 中华人民共和国卫生部. GBZ95—2002 放射性白内障诊断标准. 北京：法律出版社，2002.

3. 中华人民共和国卫生部. GBZ96—2011 内照射放射病诊断标准. 北京：中国标准出版社，2011.

4. 中华人民共和国卫生部. GBZ219—2009 放射性皮肤癌诊断标准. 北京：人民卫生出版社，2009.

5. Harrison J, Leggett R, Lloyd D, et al. Polonium-210 as a poison. Journal of Radiological Protection, 2007, 27(1): 17-40.

6. Durbin PW. Lauriston S. Taylor Lecture: the quest for therapeutic actinide chelators. Health Physics, 2008, 95 (5): 465-492.

7. Riecke A, Ruf CG, Meineke V. Assessment of radiation damage-the need for a multiparametric and integrative approach with the help of both clinical and biological dosimetry. Health Physics, 2010, 98(2): 160-167.

第十四章　尘　　肺

洪群英　钮善福

尘肺病（pneumoconioses）是由于在职业活动中长期吸入生产性粉尘并在肺内潴留而引起的以肺组织弥漫性纤维化为主的全身性疾病。生产环境中粉尘种类繁多，其危害程度不一。我国卫生部、劳动保障部于 2002 年 4 月 18 日颁布的 02 卫法监发 108 号《职业病目录》中，属法定尘肺病的共 13 种，即矽肺、煤工尘肺、石墨尘肺、炭黑尘肺、石棉肺、滑石尘肺、水泥尘肺、云母尘肺、陶工尘肺、铝尘肺、电焊工尘肺、铸工尘肺以及根据《尘肺病诊断标准》和《尘肺病理诊断标准》可以诊断的其他尘肺。尘肺病患者早期可无症状，随疾病进展临床表现为非特异性的咳嗽、气促、胸闷等。确实可靠的职业接触史及质量优良的高仟伏胸片为尘肺病诊断的主要依据，早期影像学检查多表现为两肺弥漫分布的圆形或不规则小阴影，中、晚期则表现为小阴影聚集或出现 1cm 以上的大阴影。病理学为肺部广泛的结节性纤维化和间质纤维化，晚期形成块状纤维性病灶。

尘肺病是我国最主要的职业病，不仅患病人数多，而且危害大，自 20 世纪 50 年代以来，截至 2010 年全国累计报道尘肺病 676 541 例，死亡 149 110 例，是严重致劳动能力降低、致残和影响寿命的疾病。尘肺病患者一旦明确诊断，应及时脱离粉尘作业，并根据病情需要进行综合治疗，积极预防和治疗肺结核及其他并发症，减轻临床症状、延缓病情进展、延长患者寿命、提高生活质量。本章将对威胁我国人民健康较重要的矽肺、石棉肺及煤工尘肺分别加以论述。

第一节　矽　　肺

矽肺（silicosis）又称硅沉着病，是尘肺中最为严重的一种类型，由于长期吸入含有游离二氧化硅（SiO_2）的粉尘所引起。肺部有广泛的结节性纤维化，严重时影响肺功能，丧失劳动能力。

【病因】

矽肺的病因是吸入游离二氧化硅及含游离二氧化硅的粉尘，其中石英最常见。游离二氧化硅在自然界中分布很广，是地壳的主要成分，约 95%的矿石中含有游离二氧化硅。通常将接触含有 10%以上游离二氧化硅的粉尘作业称为矽尘作业。常见的矽尘作业，如在采矿、开山采石、挖掘隧道时，从事凿岩、爆破等作业，轧石、粉碎、制造玻璃、搪瓷和耐火材料时的拌料，铸造业中的碾砂、拌砂、造型、砌炉、喷砂和清砂等工种。

接触石英是否发病取决于很多因素，除本身的理化特性外，粉尘中游离二氧化硅含量、空气中粉尘浓度、粉尘颗

粒大小、接触时间、防护措施以及机体的防御功能，都影响矽肺的发生及其严重程度。接触粉尘后快者不到1年，慢者10多年甚至数十年可以发生矽肺。短期内吸入大量二氧化硅粉尘，即使脱离接触，也可能在若干年后出现晚发型矽肺。一般来说，含游离二氧化硅80%以上的粉尘，往往在肺部引起典型的以结节为主的弥漫性胶原纤维改变，病情进展较快，且易发生融合。游离二氧化硅低于80%时，病变不太典型，病情进展较慢。低于10%时，则主要引起间质纤维改变，发展更慢，并列为其他尘肺。国外一般分三型：①速发型(acute silicosis)：接触极高浓度游离二氧化硅粉尘，在很短时间，甚至一年内发病，因广泛肺泡内矽蛋白沉着致急性呼吸功能衰竭，常导致死亡。②激进型(accelerated silicosis)：接触较高浓度游离二氧化硅粉尘，开始接尘后5～10年发病。③普通型(classic silicosis)：接触一定浓度游离二氧化硅粉尘，一般在接尘后20年以上发病。呼吸系统有慢性病变，如慢性鼻炎、慢性支气管炎、肺气肿、肺结核等，患者的防御功能较差，气道黏液-纤毛的活动较弱，在同一环境中较健康者更易发病。

【发病机制】

迄今关于矽肺发病机制仍未完全阐明，虽曾提出多种假设，如机械刺激学说、化学中毒学说和硅酸聚合学说、免疫学说等，但均只能从某一方面解释矽肺发病原因，而未能全面阐明矽肺发生的机制。目前认为肺泡巨噬细胞在矽肺的发病过程中起关键性作用。矽尘沉积在肺泡表面后，早期引起巨噬细胞、中性粒细胞、上皮细胞、肺泡表面蛋白和肺泡表面活性物质增加。这些改变有助于清除尘粒和降低尘粒的毒性，减少尘粒进入肺间质的机会。在矽尘作用下，肺泡巨噬细胞吞噬矽尘后，二氧化硅表面的硅烷醇基团与肺泡巨噬细胞内的次级溶酶体膜上脂蛋白中受体形成氢链，改变膜的通透性，促使膜裂解；次级溶酶体中的尘粒和水解酶被释放入胞质，使线粒体受损害，促使肺泡巨噬细胞崩解死亡；同时，矽尘与巨噬细胞质膜和溶酶体膜相互作用，引起细胞膜的脂质过氧化，过氧化物在巨噬细胞膜上蓄积，诱发细胞的不可逆损伤，最终细胞死亡。肺泡巨噬细胞破坏、崩解后，释放出多种细胞因子，包括白细胞介素Ⅰ(interleukin-Ⅰ)、成纤维细胞生长因子(FGF)、肿瘤坏死因子(TNF)、转化生长因子α(TGF-α)、转化生长因子β(TGF-β)以及NF-κB等。这些因子参与刺激成纤维细胞增生，从而促进胶原形成。另外，肺泡Ⅰ型上皮细胞在二氧化硅作用下，可发生变性肿胀及崩解脱落，当肺泡Ⅱ型上皮细胞不能及时修复时，基底膜受损，暴露间质，进一步激活成纤维细胞增生。肺泡细胞功能改变及受损后，启动免疫系统，形成抗原抗体复合物，后者沉积在胶原纤维上成为结节的玻璃样物质。巨噬细胞溶解后释放的矽尘又可被其他巨噬细胞吞噬，造成细胞损伤自溶，如此周而复始，即使脱离粉尘环境后，病变仍可持续进展。

【病理和病理生理】

矽肺的基本病变是矽结节形成和肺弥漫性间质纤维化。

(一)矽结节的形成　典型的矽结节是同心圆排列的胶原纤维，酷似洋葱的切面。胶原纤维中间可有矽尘，矽尘可随组织液流向他处形成新结节。矽结节呈灰白色，直径约0.3～0.8mm。多个小结节可融合成大结节或形成大的团块，多见于两上肺。有时矽结节会逐渐融合而形成直径超过1cm的进行性大块性纤维化(progressive massive fibrosis，PMF)。矽结节往往包绕血管而形成，因此血管被挤压，血供不良，使胶原纤维坏死并玻璃样变。坏死组织经支气管排出，形成空洞。矽肺空洞一般体积小，较少见。多出现于融合病变最严重的部位。

(二)肺弥漫性间质纤维化　肺泡间隔和血管、支气管周围大量粉尘沉着以及尘细胞聚集，致使肺泡间隔增厚。以后纤维组织增生，肺弹性减退。小结节融合和增大，使结节间肺泡萎陷。在纤维团块周围可出现代偿性肺气肿，甚至形成肺大疱。

血管周围纤维组织增生以及矽结节包绕血管，血管扭曲、变形。同时由于血管壁本身纤维化，管腔缩小乃至闭塞。小动脉的损害更为明显。肺毛细血管床减少，促使血流阻力增高，加重右心负担。若肺部病变继续发展，缺氧和肺小动脉痉挛，可导致肺动脉高压甚至肺源性心脏病。

由于各级支气管周围结节性纤维化，或因团块纤维收缩，支气管受压，扭曲变形，管腔狭窄，造成活塞样通气障碍，导致所属的肺泡过度充气，进而肺泡破裂，形成肺气肿。在大块纤维化的周围是小叶中央型肺气肿。肺气肿多分布于两肺中下叶。有时管腔完全闭塞，使所属的肺泡萎陷或小叶不张。细支气管可发生不同程度的扩张。

(三)肺的淋巴系统改变　尘细胞借其阿米巴样运动，进入淋巴系统，造成淋巴结纤维组织增生，特别是肺门淋巴结出现肿大、硬化。随之而来的是淋巴逆流，尘细胞随淋巴液从肺门向周围聚积，并到达胸膜。

(四)胸膜改变　胸膜上尘细胞和矽尘淤滞，也可引起纤维化和形成矽结节；胸膜增厚、粘连。在重症病例，膈胸膜的肺大疱破裂时，因胸膜粘连，自发性气胸往往是局限性的。

【临床表现】

矽肺患者一般在早期可无症状或症状不明显，随着病变发展，症状增多，主要表现如下：

(一)咳嗽、咳痰　由于粉尘刺激和呼吸道炎症而咳嗽或有反射性咳嗽。咳嗽的程度和痰量的多少与支气管炎或肺部继发感染密切相关，但与矽肺病变程度并不一致。少数患者可有痰血。如有反复大量咯血，则应考虑合并结核或支气管扩张。

（二）胸痛　40%～60%患者有针刺样胸痛。多位于前胸中上部的一侧或两侧，与呼吸、体位及劳动无关，常在阴雨天和气候多变时出现。

（三）胸闷、气急　程度与病变范围和性质有关。病变广泛和进展快，则气急明显，并进行性加剧。这是由于肺组织广泛纤维化，肺泡大量破坏，支气管狭窄以及胸膜增厚和粘连，导致通气和换气功能损害的结果。患者尚可有头昏、乏力、心悸、胃纳减退等症状。

早期矽肺患者体检常无异常发现。重度矽肺时由于结节融合，肺组织收缩，可有气管移位和浊叩音。健侧或（和）两下肺可有相应的代偿性气肿或肺气肿体征。

【合并症和并发症】

（一）肺结核　是矽肺常见的合并症，发生率约在20%～50%。尸检较生前X线片上发现得更多，约36%～75%。随矽肺病情加重，合并率增加，且出现结核空洞的比率明显增高。合并肺结核常促使矽肺患者死亡。对矽肺患者威胁很大，是影响预后的主要因素之一。20世纪90年代全国尘肺流行病学调查显示，矽肺患者因呼吸系统疾病而死亡者，59.34%为肺结核。据国内外报道，死于合并结核者占46.3%～50.8%。

矽肺患者之所以容易合并结核，可能与下列因素有关：①矽肺患者抵抗力降低，易受结核菌感染；②肺间质广泛纤维化，造成血液淋巴循环障碍，降低肺组织对结核菌的防御功能；③矽尘对巨噬细胞有一定毒性，削弱巨噬细胞吞噬和灭菌能力，促使结核菌在组织中生长及播散。

合并肺结核常伴结核中毒症状，红细胞沉降率加快，痰中可找到结核杆菌。结核空洞常较大，形态不规则，多为偏心，内壁有乳头状凸起，形如岩洞。结核病变周围胸膜增厚。因两肺广泛纤维化，影响血供和抗结核药物疗效。

（二）慢性阻塞性肺病和肺源性心脏病　由于机体抵抗力降低以及两肺弥漫性纤维化，使支气管狭窄，引流不畅，易继发细菌和病毒感染，并发慢性支气管炎和肺气肿，肺功能减退，导致严重缺氧和二氧化碳潴留，发生呼吸衰竭。重度矽肺可伴有肺动脉高压，导致肺源性心脏病。严重感染可引起右心衰竭。

（三）自发性气胸　用力憋气或剧咳后，肺大疱破裂，造成张力性自发性气胸。因胸膜粘连，气胸多为局限性，并常被原有呼吸困难症状所掩盖，有时经X线检查才被发现。气胸可反复发生或两侧交替出现。因肺组织和胸膜纤维化，破口常难以愈合，气体吸收缓慢。

【诊断】

矽肺的诊断不仅是医学问题，还涉及职业卫生和法律问题，是一项政策性很强的工作。矽肺病（硅肺病）诊断应由取得矽肺病诊断资质的医疗机构进行，参照尘肺病标准诊断和分期。

确切可靠的生产性粉尘接触史是诊断尘肺病的基本条件，应包括工作单位、工种、不同时间段接触生产性粉尘的起止时间、接触粉尘的名称和性质等。X射线后前位胸片表现是诊断的主要依据。2009年颁布的《尘肺病诊断标准》GBZ70—2009规定应根据可靠的生产性粉尘接触史，以X射线后前位胸片表现为主要依据，结合现场职业卫生学、尘肺流行病学调查资料和健康监护资料，参考临床表现和实验室检查，排除其他肺部类似疾病后，对照尘肺病诊断标准片小阴影总体密集度至少达到1级，分布范围至少达到2个肺区，方可作出尘肺病的诊断。

尘肺患者虽可有不同程度的呼吸系统症状和体征及某些实验室检查的异常，但均不具有明确的特异性，因此只能作为尘肺病诊断的参考。临床检查和实验室检查重点是排除其他X射线胸片表现与尘肺病相类似的疾病和进行鉴别诊断。

（一）X线检查　目前诊断矽肺，主要依据胸片表现。为确保胸片质量，必须使用高千伏摄影技术。国家标准GBZ70—2009，适用于国家职业病群中规定的多种尘肺的诊断。其具体标准如下：

1. Ⅰ期尘肺　有总体密集度1级的小阴影，分布范围至少达到2个肺区。图12-14-1示Ⅰ期矽肺。

2. Ⅱ期尘肺　有总体密集度2级的小阴影，分布范围超过4个肺区；或有总体密集度3级的小阴影，分布范围达到4个肺区。图12-14-2示Ⅱ期矽肺。

3. Ⅲ期尘肺　有下列三种表现之一者：

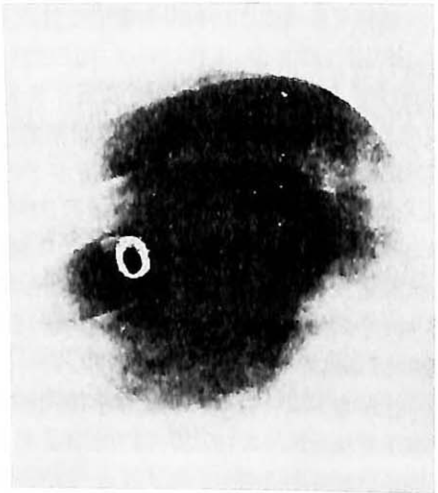
（1）有大阴影出现，其长径不小于20mm，短径不小于10mm。

（2）有总体密集度3级的小阴影，分布范围超过4个肺区并有小阴影聚集。

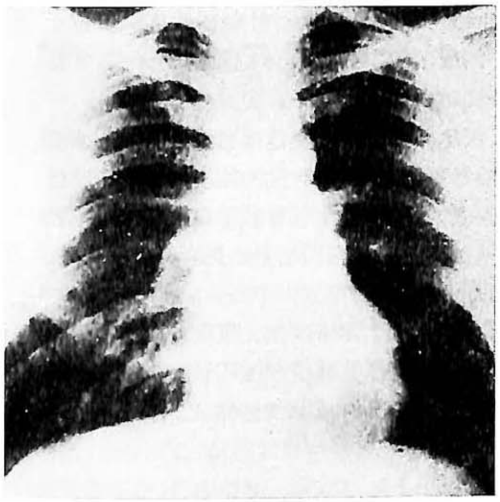
（3）有总体密集度3级的小阴影，分布范围超过4个肺区并有大阴影。图12-14-3示Ⅲ期矽肺。

尘肺病X线影像学改变是一个渐变的过程，有动态系列胸片可为诊断提供更为可靠的依据，因此两张及以上动态胸片方可作出确诊。但特殊情况下，有可靠的生产性粉尘接触史和职业卫生学调查资料支持，有典型的尘肺病X射线胸片改变，并有明确的临床资料可排除其他疾病，亦可考虑作出诊断。

鉴于尘肺病X射线胸片表现的非特异性，故早期轻度的X射线影像学改变，其性质及演变情况需要一定的医学动态观察期才能确定诊断。通过动态观察主要是确定其形态学改变是否是病理性的尘肺病改变以及小阴影密集度的改变。观察对象应在X射线胸片有尘肺样小阴影改变的基础上，至少有2个肺区小阴影的密集度达到0/1，或有1个肺区小阴影密集度达到1级。观察对象可根据职业健康监护技术规范的有关规定，适当缩短健康检查的周期。观察期限最长可为5年，即观察5年仍不能诊断为尘肺病者，则按一般接触粉尘作业工人进行健康监测。



(底片放大)



(大片)

图 12-14-1　矽肺Ⅰ期

磨石粉和开磨粉机 6 年

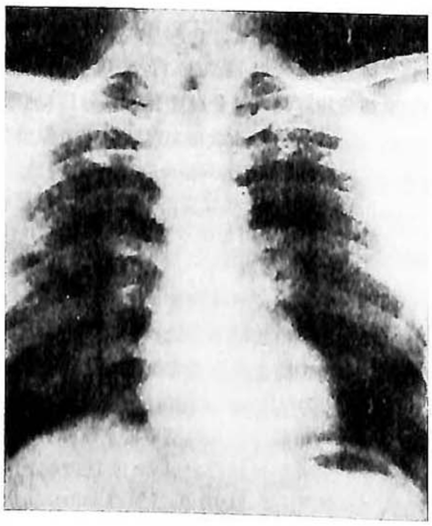
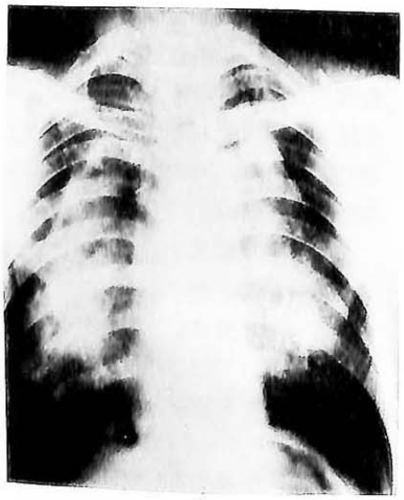
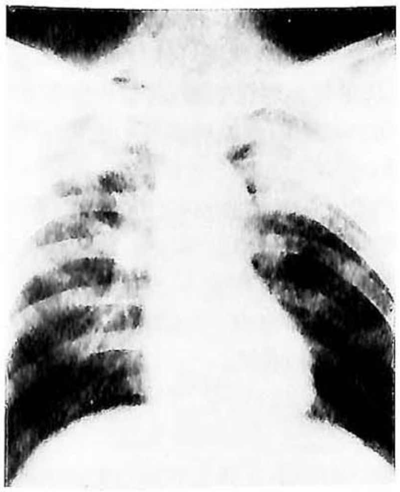


图 12-14-2　矽肺Ⅱ期

玻璃拌料 10 年



A



B

图 12-14-3　矽肺Ⅲ期

A. 并发两侧气胸(铸钢清砂 3 年，精整 4 年)　B. 大块融合(铸钢清砂 12 年)

尘肺病诊断结论的表述是“具体尘肺病名称＋期别”，如矽肺Ⅰ期、煤工尘肺Ⅱ期等。未能诊断为尘肺者，应表述为“无尘肺”。

在使用上述标准时，应根据下列各种概念：

（1）肺区划分法：是将肺尖至膈顶的垂直距离等分为三，用等分点的水平线将每侧肺野各分为上、中、下三个肺区。

（2）小阴影：指肺野内直径或宽度不超过 10mm 的阴影。小阴影的形态可分为圆形和不规则形两类，按其大小各分为三种。

圆形小阴影以字母 p、q、r 表示：

p：直径最大不超过 1.5mm；

q：直径大于 1.5mm，不超过 3mm；

r：直径大于 3mm，不超过 10mm。

不规则形小阴影以字母 s、t、u 表示：

s：宽度最大不超过 1.5mm；

t：宽度大于 1.5mm，不超过 3mm；

u：宽度大于 3mm，不超过 10mm。

小阴影密集度指一定范围内小阴影的数量。读片时应首先判定各肺区的密集度，然后确定全肺的总体密集度。本标准规定的尘肺病 X 射线胸片表现分期中的小阴影总体密集度，是在对小阴影密集度分肺区判定的基础上对全肺小阴影密集度的一个总体判定。判定方法是以最高肺区的密集度作为总体密集度，以 4 大级分级表示。根据需要，肺区小阴影密集度判定时可使用 4 大级分级或 12 小级分级。

4 大级分级密集度可简单地划分为 4 级：0、1、2、3 级。

0 级：无小阴影或甚少，不足 1 级的下限；

1 级：有一定量的小阴影；

2 级：有多量的小阴影；

3 级：有很多量的小阴影。

小阴影密集度是一个连续的由少到多的渐变过程，为客观地反映这种改变，在 4 大级的基础上再把每级划分为 3 小级，即 0/－，0/0，0/1；1/0，1/1，1/2；2/1，2/2，2/3；3/2，3/3，3/＋，目的在于提供更多的信息，更细致地反映病变情况，进行流行病学研究和医学监护。判定肺区密集度要求小阴影分布至少占该区面积的 2/3；小阴影分布范围是指出现有 1 级密集度（含 1 级）以上的小阴影的肺区数。总体密集度是指全肺内密集度最高肺区的密集度。

（3）大阴影：指肺野内直径或宽度大于 10mm 的阴影。

（4）小阴影聚集：指局部小阴影明显增多聚集，但尚未形成大阴影。

对于矽肺来说，接触含矽量高和浓度大的粉尘时，往往以圆形和类圆形阴影为主，最早出现在两肺中、下野的内中带，并逐渐向上扩展；也有首先出现在两上肺的。在含矽量低或吸入混合性尘的情况下，多以类圆形阴影为主（即所谓网状阴影）。矽肺的大阴影是局部阴影增多、密集、最后融合，常见于两肺上野外带，轮廓清楚，两肺对称呈翼状或八字形。融合块向内向上收缩，使肺门牵拉移位。肺门阴影常增大、增密，有时出现淋巴结蛋壳样钙化，是淋巴结包膜下钙质沉着所致。肺纹理增多、增粗。

近几年，有关 CT 特别是 HRCT 等影像学检查技术在尘肺诊断中应用的研究报道日益增多，与胸片相比，其敏感性更高，在检出直径＜1.5mm 的圆形小阴影上更有优势。更易检出位于心脏及纵隔后、脊柱或纵隔旁的大阴影，以及肺尖或锁骨后的融合小阴影，对肺气肿、肺大疱、胸膜斑的检出和发现大阴影内的空洞、钙化等影像方面明显优于 X 线平片。但目前还没有尘肺的 CT 诊断标准，仍不能作为尘肺病患者影像学的诊断依据，确诊仍需严格按照《尘肺病诊断标准》。

（二）实验室检查 矽肺一般常规检查无特殊意义。实验室检查重点是排除其他肺部疾病。

（三）肺功能测定 因肺组织代偿功能很强，早期患者肺功能损害不明显。随肺纤维组织增多、弹性减退，肺活量减低。随病情进展，1 秒钟用力呼气容积及最大通气量也减少，残气量及其占肺总量比值增加，可有限制性通气功能障碍。合并支气管改变时可有阻塞性通气障碍。肺气肿越严重，这些改变也越明显，且引起弥散功能障碍。静息时动脉血氧分压可有不同程度降低。肺功能测定在诊断上意义不大，但可作为矽肺患者劳动能力鉴定的依据。目前，尘肺患者致残能力鉴定的依据是国家标准《劳动能力鉴定——职工工伤与职业病致残程度鉴定》（GB/T16180）。

（四）其他 近年来开展的纤维支气管镜检查、肺泡灌洗液分析及肺组织活检，可帮助矽肺的诊断和鉴别诊断。

【鉴别诊断】

1. 需与矽肺结节影相鉴别的疾病有以下几种 急性粟粒性肺结核、肺含铁血黄素沉着症、细支气管肺泡癌、结节病、肺泡微石症及结缔组织病等。

2. 矽肺的块状病变需与肺结核球、肺癌肿块等相鉴别。

【治疗】

矽肺是严重的职业病，一旦发生，即使脱离接触仍可缓慢进展，迄今无满意的治疗方法。尘肺患者应及时调离粉尘作业，并根据病情需要进行综合治疗，包括加强营养，坚持医疗体育，增加机体抗感染能力，积极预防和治疗肺结核及其他并发症，以期减轻症状、延缓病情进展、提高患者寿命、提高患者生活质量。

由于目前尚无能使矽肺病变完全逆转的药物，药物治疗主要是早期阻止或抑制矽肺的进展。我国学者多年来研究了数种治疗矽肺药物，如克矽平、有机铝制剂、哌喹类、粉防已碱（汉防己甲索）等，通过动物实验研究和部分临床试

验取得一定疗效，一般在染尘的同时应用有效，染尘后纤维化形成时上述药物投用无效，且治疗时间越长，与对照组差异越小。表明这些药物具有保护巨噬细胞或在纤维形成前的阶段有某些阻滞作用。但药物应用后，胸片改善率不高，且长期用药也带来许多不良反应，有待继续观察和评估。

近几年，一些地方开展了全肺大容量灌洗治疗尘肺的研究和临床治疗工作。早期通过肺灌洗排出尘肺患者肺泡内沉积的矽尘和大量的能分泌致纤维化介质的尘细胞，对近期改善患者临床症状、肺功能和X线表现有一定疗效，但对其能否改善预后、延缓或阻滞纤维化进展和长期疗效目前尚缺乏循证医学证据。

【预防】

矽肺缺乏有效特异的治疗，其病理变化是不能逆转的，从基础医学科学观点应承认矽肺是不可根治的，但可以预防。所以国际劳工组织（ILO）和世界卫生组织（WHO）提出全球消除矽肺的国际规划，到2010年使矽肺发病率显著降低，到2030年消除矽肺病。

控制或减少矽肺发病，关键在于防尘。我国在防尘工作中总结出了一套较好的经验，可归纳为八个字，它就是：宣、革、水、密、风、护、管、查。“宣”是指进行宣传教育，认识粉尘对健康的危害，调动各方面的防治尘肺病的积极性。“革”是指进行生产工艺和设备的技术革新的改造，做到生产机械化、连续化、管道化、密封化、自动化，使操作工作与发尘设备尽可能隔离。“水”是指进行湿式作业，喷雾洒水，防止粉尘飞扬，这是一种容易做到的经济有效防尘降尘办法。如用水磨石英代替干磨，铸造业可在开箱前、清砂时浇水，保持场地潮湿等。“密”是指把生产性粉尘密闭起来，再用抽风的办法将粉尘抽走。“风”是指通风除尘，但通风系统内的含尘空气必须经过除尘降尘才能排放到大气中，以免造成环境污染。“护”是指个人防护。粉尘作业工人应使用防护用品，戴防尘口罩或头盔，防止粉尘进入人体呼吸道。“管”是指加强防尘管理，建立和健全降尘防尘制度，及时更新和维修防尘设备。“查”是指定期接触粉尘的职工进行体格检查，监测环境中粉尘的浓度和督促改进。凡有活动性肺内外结核，以及各种呼吸道疾病患者，都不宜参加矽尘工作。如发现有疑似矽肺，应重点密切观察和定期复查；如确诊矽肺，应立即调离矽尘作业，根据劳动能力鉴定，安排适当工作，并作综合治疗。有矽尘的厂矿要做好预防结核工作，以降低矽肺合并结核的发病。

第二节　石　棉　肺

石棉肺（asbestosis）又称石棉沉着病，是长期吸入大量石棉粉尘引起的尘肺，其主要病变是肺部广泛的间质纤维化及胸膜增厚，肺功能受到明显影响，易并发肺部感染和肺癌或胸膜间皮瘤。

【病因】

石棉是一类特殊的具有纤维结构且能分解为细纤维的矿物。从化学成分来看，石棉是二氧化硅、氧化镁、氧化钙（铁或铝）和结晶水等组成的硅酸盐，主要有两大类：蛇纹石类（温石棉）和角闪石类（青石棉、铁石棉等）。温石棉是全世界产量最高的一种，占93%，纤维长、柔软和有弹性。角闪石石棉纤维粗糙、挺直和坚硬。石棉纤维一般长几个微米至5mm，直径为10～60μm，最细的在0.3μm以下。

石棉在工业上广泛用于制造绝缘电器材料、压力板、刹车板（片、带）、密封垫、石棉瓦和隔热保温材料。在粉碎、筛选石棉和石棉加工（弹松、梳棉、纺织）时，可产生大量粉尘。石棉已是大气污染物质之一，应引起重视。

【病理和病理生理】

石棉肺的主要病理改变是弥漫性肺间质纤维化。石棉纤维进入细支气管和肺泡后被巨噬细胞吞噬，短纤维（$<5\mu$m）不致纤维化，长（$>30\mu$m）纤维使尘细胞行动不便，最终死亡，石棉纤维再被吞噬。这些过程反复发生，导致弥漫性间质纤维化。由于机械刺激，石棉纤维引起细支气管黏膜出血、阻塞性细支气管炎和上皮脱落性肺泡炎、终末细支气管和肺泡壁弥漫性结缔组织增生、间质和胸膜纤维化。在壁层胸膜可出现不含细胞的胶原性结缔组织的胸膜斑。病变以两侧肺底部最为明显，向上逐渐减轻，与矽肺发展不同。纤维化周围可见代偿性肺气肿，肺气肿往往在上肺野更为明显。两肺可有不典型的小结节。与其他尘肺不同，肺门淋巴结肿大及进行性大块纤维化不明显。温石棉柔软，易在上呼吸道阻留，所致纤维化较轻。另外，接触石棉尘者，肺内可产生石棉小体（asbestos body）。长15～150μm，宽1～5μm，呈哑铃状或蝌蚪状，HE染色为金褐色细杆状结构。一般认为石棉引起红细胞破裂，铁离子和蛋白质以黏多糖为基质，吸附到石棉纤维上形成石棉小体。

迄今石棉肺发病机制不甚清楚。除了机械刺激作用外，石棉刺激巨噬细胞释放活性氧（O_2^-、OH^-）和细胞因子（IL-1β、IL-6、TNF-α和PDGF）等是主要发病机制。活性氧作用于生物膜上不饱和脂肪酸，导致膜的脂质过氧化，而使膜及DNA受损；细胞因子作用于成纤维细胞，促使细胞增生，胶原蛋白合成增加，导致肺纤维化。有研究发现吸烟可促进石棉肺的进展，推测其原因可能与吸烟减弱石棉吸入后的清除有关。

肺组织广泛纤维增生和胸膜增厚，限制肺脏扩张，引起限制性通气功能障碍。肺活量明显降低，残气正常或略升高，一秒钟用力呼气容积占用力肺活量比值（FEV1%）可不受影响。肺泡和毛细血管壁增厚，导致肺弹性减退，气体分布不匀，呼出气肺泡氧浓度差增加，导致通气与血流比例失调和弥散功能障碍。这种弥散功能障碍在本病最为突出，往往在X线胸片能显示病变前，即已存在。肺顺应性降

低。早期在运动时出现低氧血症，逐渐于静息时亦发生。并发肺气肿时，残气和残气占肺总量百分比增高，1秒钟用力呼气容量降低，故可有混合性通气功能障碍。另外，由于细支气管周围巨噬细胞浸润及纤维化扩展至邻近间质，石棉肺早期也可出现混合性通气功能障碍。

【临床表现】

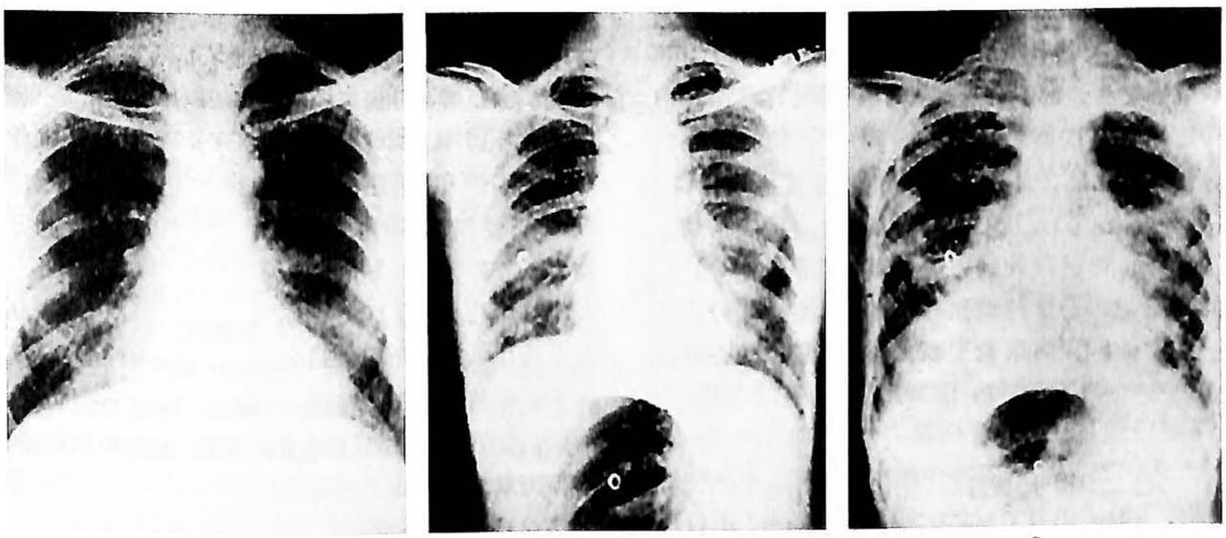
石棉肺起病多隐匿，往往在接触石棉粉尘10年后发病。主要症状有气急、咳嗽、咳痰、胸痛等，可较早出现活动时气急、干咳。气急往往较X线片上纤维化改变出现早。吸气时可听到两肺基底部捻发音或干、湿啰音。严重病例呼吸明显困难，有发绀、杵状指，并出现肺源性心脏病等表现。

石棉肺患者易并发呼吸道感染、自发性气胸、肺源性心脏病等。合并肺结核的发病率较矽肺为低，10%左右，且病情进展缓慢。

石棉为国际上公认的致癌物，肺癌是石棉肺的严重并发症，青石棉致癌性比温石棉大6倍。我国的尘肺流调资料，622例石棉肺患者死因分析表明死于肺癌者占27.17%。吸烟对石棉接触者的肺癌发生起协同作用，吸烟的石棉肺工人比不吸烟不接触石棉者肺癌相对危险度增加24.6倍。间皮瘤是极少见的肿瘤，在石棉工人中，发生率很高，主要发生在胸膜和腹膜。一般在接触石棉尘35～40年后发病，发病与工龄长短及粉尘浓度关系密切，与吸烟无关。以青石棉和铁石棉引起间皮瘤较多，可能与其坚硬挺直而易穿透到肺的深部有关。石棉所致肺癌、间皮瘤的诊断参见GBZ94。

【诊断】

根据长期石棉粉尘接触史，典型的肺和胸膜X线表现，结合临床表现、肺功能改变以及痰与支气管肺泡灌洗液(BALF)中检出石棉小体，排除其他疾病后可作出石棉肺的诊断。X线片上以间质纤维改变的类圆形阴影为主。在两肺中下部的肺底、肺门附近较多，同时可见1mm大小的颗粒阴影。随病情进展，可呈蜂窝状，两肺满布不规则类圆形影。病变后期，肺门周围的广泛类圆形阴影与肺门和心脏阴影连接一起，加上胸膜和心包膜的粘连，其状似所谓的蓬发状心影。此外，石棉肺时，肺的中下部透亮度较低，而上部增高(图12-14-4)。



A　　B　　C

图 12-14-4　石棉肺

A. Ⅰ期(接触石棉原料12～14年)　B. Ⅱ期(石棉纺纱18年)　C. Ⅲ期(接触石棉原料在20年以上)

长期接触石棉粉尘可引起胸膜改变，如弥漫性胸膜增厚、局限性胸膜斑。胸膜斑系指除肺尖部和肋膈角区以外的厚度大于5mm的局限性胸膜增厚，或局限性钙化胸膜斑块。

接触石棉粉尘，胸片表现有总体密集度1级的小阴影，分布范围达到1个肺区或小阴影密集度达到0/1，分布范围至少达到2个肺区，如出现胸膜斑，可诊断为石棉肺Ⅰ期；胸片表现有总体密集度1级的小阴影，分布范围超过4个肺区，或有总体密集度2级的小阴影，分布范围达到4个肺区者，如胸膜斑已累及部分心缘或膈面，可诊断为石棉肺Ⅱ期；胸片表现有总体密集度3级的小阴影，分布范围超过4个肺区者，如单个或两侧多个胸膜斑长度之和超过单侧胸壁长度的1/2，或累及心缘使其部分显示蓬乱，可诊断为石棉肺Ⅲ期。接触石棉20年以上胸膜斑发生率仅1%，接触40年可达50%。

对有较长石棉接触史(一般专业工龄在10年以上)的工人，如有典型下胸部双侧捻发音(多在吸气末出现)，根据肺功能动态观察(至少有限制性改变的某些证据)，结合X线片改变，可考虑石棉肺诊断。大多数情况下无需外科肺活检。

【治疗和预防】

目前尚无有效药物治疗石棉肺。综合治疗与矽肺相同。一经诊断，即应脱离粉尘接触。由于石棉不仅可引起尘肺，且可致癌，因此防尘措施应更严格。不能在缺乏防护设备条件下，将石棉加工下放给农村或集体企业。同时，对石棉作业工人要加强宣传吸烟危害，说服工人戒烟并对该人群进行长期健康随访。

第三节　煤 工 尘 肺

煤工尘肺(coal worker's pneumoconiosis，CWP)是煤矿工人长期吸入生产环境中的粉尘(矽尘和煤尘)所引起的尘肺。由于工人吸入煤尘和矽尘的时间和量各异，其病变程度和临床表现也不一致。煤工尘肺一旦发生，即使脱离接触粉尘，仍可缓慢进展。

【病因】

煤工尘肺病因明确，即长期吸入煤尘所致。由于煤层是夹埋在岩层中的，因此开采时要在岩层中凿岩掘进以打巷道，再在煤层中采煤。岩尘中含游离二氧化硅 10%～80%，一般为 30%～50%；煤尘中含少量(1%～5%)游离二氧化硅。煤矿工人工种多不固定，既接触煤尘，又接触矽尘可引起煤矽肺(anthracosilicosis)，纯煤粉尘吸入引起煤肺(anthracosis)，岩石粉尘引起矽肺，煤矿工人中尘肺以煤矽肺最为常见，煤的品级与煤工尘肺发病率有关。多项研究表明，免疫介导机制在煤工尘肺发病中发挥了重要作用。

【病理】

煤工尘肺的病理改变随吸入的矽尘和煤尘的比例不同而表现各异。主要病理改变有煤尘纤维灶(或称煤斑)、灶性肺气肿、煤矽结节、弥漫性纤维化和大块纤维化。以吸入煤尘为主时，在呼吸性细支气管周围形成弥漫性煤尘细胞灶和煤尘纤维灶，以网状纤维为主，病灶边有肺气肿；煤尘和矽尘同时存在时，形成以肺间质为主的弥漫性煤尘灶和弥漫性间质纤维化，部分病例有少量煤矽结节，其核心为不规则排列的胶原纤维。病变继续发展，结节融合，融合灶大于 2cm 者，称为大块纤维化。大块纤维化是煤工尘肺的晚期表现，但不是晚期必有的表现。它一般出现在两肺上叶或下叶上部，右肺多于左肺，呈圆形或类圆形。大块纤维化的组织结构，以弥散性纤维化为主，在纤维组织中和病灶周围有很多煤尘；有的间质纤维化和煤尘形成结节。病灶周围可见明显的代偿性肺气肿，也见肺边缘性气肿。

【临床表现】

早期多无症状。病程进展缓慢，并发呼吸道感染和慢性阻塞性肺部疾患时，有较明显咳嗽、咳痰和呼吸困难。有大块纤维化时，一般咳少量痰。有呼吸道感染时，可咳出大量黏液样和灰白色痰，很少咯血。有时因缺血性坏死组织进入支气管，引起阵发性咳嗽，咳出较多含煤尘和胆固醇结晶的黏液，随后咳少量痰。体征无异常，偶可闻及干啰音。伴阻塞性支气管炎时，啰音较多。大块纤维组织收缩，使气管偏向患侧，在吸气和呼气时可闻干鸣音。

【诊断】

根据职业史、临床表现和 X 线胸片改变，在排除其他疾病诊断基础上可确定诊断。

煤工尘肺 X 线胸片的表现特点为：①肺门淋巴结很少肿大；②肺纹理明显紊乱；③在纹理间可见小圆形或类圆形结节阴影，直径 1～2mm 左右，密度较淡，边缘较模糊，分布以上肺为主，以后累及中下肺内中带。圆形阴影周围有局部肺气肿。

大块纤维化的直径大小不等，甚至可超过一侧肺的 1/3。有缺血性坏死或合并结核时，易形成空洞。由于大块纤维化的收缩，可引起余肺代偿性充气过度，使未受累的肺细小阴影较前减少。

早期煤工尘肺的肺功能无明显改变。由于接触煤尘时间长久，常因吸烟、反复感染影响呼吸道，以阻塞性通气障碍最多见。煤工尘肺患者的 $FEV_{1.0}$、FVC、MMF 均有所下降，并且随病情的进展呈渐进性下降。肺气肿时残气量和肺总量增加。单纯性煤工尘肺弥散功能尚属正常范围。p 型小圆形阴影较 q 型的弥散功能改变显著，系肺毛细血管容积减少所致。

大块纤维化时，通气量的减退与纤维团块大小有关。若病变超过 5cm 或一侧肺的 1/3，可使支气管、细支气管变形狭窄，气流阻力增加，1 秒钟用力呼气容积占用力肺活量的百分比降低。残气和残气占肺总量的百分比可增加；但有时因较多肺组织实变或含气量减少，残气反少。弥散量减少与病变范围有关。肺顺应性降低。肺泡-动脉血氧分压差在运动时增加，动脉血氧分压降低。晚期可见肺动脉高压和肺源性心脏病。

【治疗】

煤工尘肺目前尚无确切有效的治疗药物。虽然全肺灌洗能使患者临床症状明显好转，并使肺通气功能改善，但对已存在的肺纤维化并无作用，其远期疗效尚不明确。定期体检、早期发现患者并及时脱离粉尘作业是积极预防和治疗煤工尘肺的重要手段。对伴有慢性阻塞性支气管炎、肺心病和肺结核者应给予相应治疗。

参考文献

1. 袁扬，刘贺，黄京慧，等. 大容量全肺灌洗尘肺患者远期生存质量的评价. 中华劳动卫生职业病杂志，2009，27(8)：483-484.

2. 尘肺病诊断标准. 中华人民共和国卫生部，中华人民共和国国家职业卫生标准 GBZ 70—2009.

3. 朱元珏，陈文彬. 呼吸病学. 北京：人民卫生出版社，2003.
4. Fishman AP, Elias J, Fishman JA, et al. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 4th ed. New York: McGrow Hill, 2008.

第十五章　淹　　溺

朱会耕

淹溺(drowning)是指人淹没于液性递质中，液性递质充满呼吸道和肺泡，或因惊恐、寒冷、异物等刺激，引起喉、支气管反射性痉挛、声门关闭及液性递质中杂物堵塞呼吸道，从而导致肺的通气及换气功能障碍并窒息。发生淹溺最常见的液性递质是淡水或海水。淹溺后窒息合并心脏停搏者称为溺死，如心脏未停搏者则称近乎溺死。

【病理生理】

1. 缺氧　是淹溺后最主要的病理生理改变。水进入呼吸道后，稀释肺泡表面活性物质，导致肺泡塌陷和肺不张。低氧血症和酸中毒是肺损伤的主要致病因素。缺氧可继发性引起心脏、脑、肾脏等脏器功能障碍甚至多器官功能障碍。

2. 酸碱及水、电解质平衡紊乱　二氧化碳潴留可引起代谢性、呼吸性或混合性酸中毒。吸入肺部的淡水可重吸收到血循环，导致血液稀释和高血容量。海水淹溺则反之，循环血容量被吸入肺泡，导致血液浓缩和低血容量。淡水和海水淹溺均可引起相应的电解质紊乱。

3. 低温综合征　低于35℃为低温。淹溺者常可出现低温，儿童因皮下脂肪组织较薄更易发生。有些淹溺者还可出现原因不明的体温迅速下降。当深部体温（直肠温）下降到35℃以下时，引起机体系列的功能改变，如心血管系统先是血管收缩、血压升高和心率加快，当体温低于28℃时可出现心室颤动和心跳停止；呼吸系统可出现肺高通气表现但氧弥散和氧合效应下降；肾上腺皮质和髓质功能也是先亢进后抑制；中枢神经系统脑电活动减少；低温性利尿低血容量等。

4. 潜水反射　潜水反射是因面部三叉神经受刺激后引起的反射，表现为呼吸停止、外周血管收缩和心动过缓，通常儿童易发。冷水和淹溺者的焦虑可加重潜水反射。潜水反射对机体有防御作用，首先保证重要脏器的血供和减少氧耗。潜水反射和低温相互作用，可使淹溺者处于低氧耗和低代谢状态。

5. 围营救期虚脱　有些淹溺者（甚至意识清醒者）被营救到岸上后可以突发虚脱和致命性的心律失常而死亡，这种现象命名为围营救期虚脱。淹溺的水温越低越容易发生此现象。

围营救期虚脱可发生于营救出水面前、刚营救出水面时和营救出水面后。营救出水面后的虚脱多发生于复温时，复温可松弛低温时极度收缩的外周血管，淹溺者可因血管舒张和低温性血容量不足而发生虚脱。营救前虚脱是指有意识的淹溺者在得知要被营救出水平面的瞬间发生虚脱。低温时心肌舒张，血液黏滞度增加，冠状动脉血流下降，儿茶酚胺尤其是去甲肾上腺素分泌增加，以维持冠状动脉的血供。淹溺者一旦得知要被营救，可能交感神经兴奋性下降和儿茶酚胺分泌减少，导致冠状动脉循环血量下降而发生虚脱。导致刚营救出水面时虚脱的因素较多，主要是躯体离开水面后外周帮助静脉回流的静水压骤失，血液因重力作用而潴留在外周血管，静脉回心血量瞬间减少。

6. 由于淹溺的水所含的成分不同，引起的病变亦有差异

(1) 淡水淹溺：淡水进入血液循环，引起高血容量，从而稀释血液，引起低钠、低氯和低蛋白血症。血液循环的红细胞，在低渗血浆中破碎引起血管内溶血，溶血后引起高钾血症，使心搏骤停；过量的游离血红蛋白堵塞肾小管，引起急性肾衰竭。

(2) 海水淹溺：海水约含3.5%氯化钠及大量钙盐和镁盐。海水淹溺后，除少数因喉头、气管反射性痉挛引起急性窒息外，导致死亡的主要原因是海水淹溺肺水肿(PE-SWD)。海水淹溺后绝大部分患者均有肺损伤，并继发肺水肿甚至海水型呼吸窘迫综合征(SW-RDS)。海水中的矿物质和微生物可直接或间接引起肺部结构和功能损害，海水的直接肺损伤作用较淡水更为严重。肺泡上皮细胞和肺毛细血管内皮细胞受海水化学性刺激及损伤后，大量蛋白

12

质及水分向肺间质和肺泡腔内渗出引起肺水肿，同时引起低血容量。高钙血症可使心跳缓慢、心律失常、传导阻滞甚至心跳停止。高镁血症可抑制中枢和周围神经，弛张横纹肌，扩张血管和降低血压。

【临床表现】

患者常意识不清，呼吸、心跳微弱或停止。皮肤黏膜苍白和发绀，四肢厥冷。口、鼻充满泡沫或污泥、杂草，腹部常隆起伴胃扩张。在复苏过程中可出现各种心律失常、肺水肿表现，甚至心力衰竭、ARDS、脑水肿、溶血性贫血、急性肾衰竭或 DIC 等各种临床表现。肺部感染较为常见。如淹溺在非常冷的水中，患者可发生低温综合征。

轻者可有头痛、视觉障碍、剧烈咳嗽、胸痛、呼吸困难、咳粉红色泡沫样痰，海水淹溺者口渴明显，严重者出现精神状态改变、烦躁不安、抽搐、昏迷、心跳呼吸骤停。体征有颜面肿胀、青紫、球结膜充血、口鼻腔充满泡沫样液体或污泥、呼吸表浅、急促或停止，肺部可听到干湿性啰音，心律失常，心音微弱或消失，腹部膨隆，四肢厥冷，根据有淹水病史和见证人即可诊断淹溺，但确定淹溺诊断时要注意有无其他器官损伤（如头、颈、胸、腹部损伤）。

【实验室及辅助检查】

动脉血气分析显示低氧血症、高碳酸血症和呼吸性酸中毒，可合并代谢性酸中毒。淡水淹溺，出现低钠低氯血症，溶血时引起高钾血症，尿中游离血红蛋白阳性。海水淹溺，血钠、血氯轻度增高，并可伴血钙、血镁增高。

肺部 X 线表现有肺门阴影扩大和加深，肺间质纹理增深，肺野中有大小不等的絮状渗出或炎症改变或有两肺弥漫性肺水肿的表现。

常见的心律失常是心动过缓、房室传导阻滞、心房颤动、心动过速、T 波改变等。

【治疗】

1. 现场救护　是淹溺者能否抢救成功的关键。立即清除口、鼻中的污泥、杂草，保持呼吸道通畅，将患者的腹部置于抢救者屈膝的大腿上，头部向下，迅速按压背部迫使呼吸道和胃内的水倒出。如为淡水淹溺，低渗性液体很快渗入血循环，肺内残留不多，因此倒水时间不宜过长而延误复苏；如为海水淹溺，高渗性液体使血浆渗入肺部，此时宜取低头仰卧位以利水分引流。在倒水过程中谨防胃内容物吸入肺内。

2. 呼吸、心跳停止者应立即进行心肺脑复苏　淹溺者如存在意识完全丧失伴大动脉搏动消失，心跳停止，立即行人工呼吸和胸外心脏按压。具体参见“心脑肺复苏”。

3. 复温　有意识的体温下降者，去除湿衣服后给予厚毛毯裹盖。深部体温下降的无意识者应送到有体外复温设施的医院。

4. 维持水、电解质平衡　淡水淹溺时，适当限制入水量并积极补充氯化钠溶液，对血液稀释者，可静脉滴注 3% 氯化钠溶液 500ml 或 7.5% 氯化钠溶液 200ml，必要时可重复一次。海水淹溺时，不宜限制补液量，但绝对不可输盐水。血浓缩及血容量减少者，可输 5% 葡萄糖或血浆加以纠正。如溶血明显，则宜输血。

5. 吸入或静脉滴注 β 受体激动剂解除支气管痉挛；肾上腺糖皮质激素防止脑水肿、肺水肿、ARDS 及减轻机体的溶血反应等。纳洛酮竞争性阻断脑垂体前叶释放的 β-内啡肽引起的呼吸抑制、高碳酸血症和窒息。

6. 淹溺性肺水肿的治疗　高压氧和机械通气均可改善淹溺性肺水肿的缺氧和减轻肺水肿，但机械通气的效果优于高压氧。治疗有效药物和方法还有：

（1）东莨菪碱和山莨菪碱，东莨菪碱作用于 M 胆碱受体，可稳定细胞膜及溶酶体膜，抑制白细胞聚集及多种体液因子的释放，降低血管通透性，改善微循环，抑制腺体分泌，解除平滑肌痉挛，并有抗休克的作用。山莨菪碱能明显改善 ALI 动物的肺水肿程度及病理学变化，减轻肺水肿和缺氧程度，从而减轻 SWD-ALI 的肺损伤程度。

（2）一氧化氮吸入可解除支气管平滑肌痉挛，改善肺通气功能，有利于提高 PaO_2 和 SaO_2。而且，NO 是选择性肺血管扩张剂，易于在细胞内扩散，可以很快通过肺泡壁弥散入肺内阻力较小的血管壁平滑肌，使血管松弛、扩张，降低肺血管阻力。但 NO 易与血红蛋白结合，将血红素中的二价铁氧化为三价铁，形成高铁血红蛋白，因此吸入时要注意低浓度、短时间。

（3）肺泡表面活性物质是位于肺泡上皮细胞表面由脂质和表面活性蛋白组成的复合物，结构在不同种属间非常类似，包括约 90% 磷脂和 10% 表面活性蛋白。肺表面活性物质可以降低肺泡表面张力，保持各肺泡扩张的稳定性，防止肺塌陷；维持大小肺泡容量的稳定；稳定肺泡压，阻止液体向肺泡内渗出。适当的外源性表面活性物质治疗淹溺性肺水肿可以明显改善肺功能。

（4）早期行肺灌洗可改善海水淹溺性肺水肿和减轻炎症反应。

7. 合并症的防治　防治继发感染。并发感染常见的部位是肺部，其他还可有脑脓肿和脓毒症。ARDS、脑水肿、急性肾衰竭、横纹肌溶解、DIC 及心律失常、心力衰竭等合并症的处理参见有关章节。

【预后】

决定淹溺者预后的因素主要是缺氧的严重程度和持续时间以及淹溺者的基础情况：溺水的时间、水温、溺水者年龄及复苏抢救的速度。其中水下淹溺时间为主要因素。

【预防】

在日常生活中应注意如下对策：

1. 在海滩、水池边等地需加强对儿童的监管。不宜让婴幼儿、行动不便的老人及残疾人独自留于水池中。

2. 保障水域安全性是降低溺水发生率的一项重要举措。游泳者应在限定范围内游泳并有专业救生员监护。参加水上游玩时需穿上救生衣。

3. 进行游泳培训及急救技能培训。

4. 掌握心肺脑复苏的基本技术。

参考文献

1. Perkins GD. Rescue and resuscitation or body retrieval-the dilemmas of search and rescue efforts in drowning incidents. Resuscitation，2011，82(7)：799-800.

2. Layon AJ，Modell JH. Drowning Update 2009. Anesthesiology，2009，110(6)：1390-1401.

第十六章　电　击　伤

朱会耕

电击伤(electrical injury)俗称“触电”，系超过一定极量的电流通过人体，产生机体损伤或功能障碍。身体某部位直接接触电流或被雷电击中，电流通过中枢神经和心脏时，可引起呼吸抑制、心室纤维颤动或心搏骤停，造成死亡或假死；电流局限于一侧肢体，可造成该肢体残疾。

常见原因有：①主观因素：在工作中没有严格执行安全操作规程和安全用电制度，日常生活不懂用电的基本知识和存在的危险性或对安全用电不加重视，麻痹大意等。②客观因素：高温、高湿度场所，腐蚀性化学车间，雷雨季节等，使电气绝缘性降低，容易漏电。电器及线路等没有定期检查和维修产生漏电或暴风雨刮倒电线杆，电线断裂下落，火灾时电线烧断以及电网、雷击电等。

【发病机制】

电击伤的病因是电。外界电流进入人体，人体便成为电路中导体的一部分。电流通过入口迅速向体内邻近组织扩散导电，电流可致细胞内外离子平衡失调，并产生电流、电渗、电热等反应，从而导致组织器官损害。对人体引起损伤的程度，与电流的性质(直流或交流)、强度、频率、电压的高低，接触部位的电阻，接触时间的长短，电流在人体内的径路以及触电时人体功能状态等有关。

(一) 电流的性质和频率　交流电所引起损伤比直流电严重，人体对交流电耐受性比直流电差。小于250伏特的直流电很少引起死亡，而交流电在50伏特以上即可产生危险，特别是15～50Hz的低频交流电的耐受力最差，可引起肌肉强直性受损，对心脏有很强作用，易致心室颤动而立即死亡。

(二) 电流强度　一般2毫安以下的电流仅产生麻刺感。10～25毫安时，手指肌肉产生持续的收缩，难以自主脱离电源，导致电流通过心脏时间较长，可致心肌细胞膜去极化，心肌收缩。50～80毫安的电流通过心脏能引起心室颤动和呼吸麻痹。通过人体电流的强度(I)主要取决于人体皮肤电阻(R)与电源电压(E)，在同样电压下，潮湿皮肤较冬季干燥皮肤通过的电流大50～600倍。

(三) 电压的高低　电压较低电压危险更大。目前电器设备的电压在250伏特以上的称高压设备，36～250伏特的称低压设备，<36伏特的称特低压设备，该电压又叫安全电压。但在潮湿环境下接触12伏特电压也可能产生危险。220伏特电压通过心脏，能引起心室颤动；1000伏特以上高电压先引起呼吸中枢麻痹，呼吸停止，继而心跳停止；220～1000伏特的交流电可同时影响心脏和呼吸中枢。高电压尚可使脑组织出现点状出血、水肿软化。

(四) 触电部位的电阻　在一定的电压下，进入机体的电流强度与接触部位的电阻成反比。人体各组织的电阻，由大到小依次为骨、皮肤、脂肪、肌肉、血管和神经。皮肤电阻变化很大，冬季干燥时高，出汗、潮湿时降低；角质层厚的足掌和手掌电阻最大。电流在体内一般沿电阻小的组织前行，引起损伤。

(五) 电流作用的时间　时间越长，损伤越严重。如高压电流通过人体时间小于0.1秒，不至于引起死亡；超过1秒，可能导致死亡。

(六) 电流通过人体的途径　凡电流通过心、脑等重要脏器往往有生命危险，如由一手进入，另一手通出，可致心室颤动或心搏骤停。若电流由一足进入，另一足通出，则可

发生不同程度的损伤。

（七）电流可产生热效应，使组织升温　电流作用时间长，在电流通路上的组织甚至可以完全炭化。血管和神经比肌肉和脂肪电阻低，极易被电热灼伤，致血栓形成，远端组织缺血、坏死、丧失功能。高压电或闪电可使局部温度高达2000～4000℃，组织瞬间"炭化"。

（八）电能转化为机械能　50～60Hz的交流电可引起神经系统和肌肉的强烈兴奋，出现难以控制的痉挛性收缩，使人体触电后不易解脱，发生在呼吸肌和支气管平滑肌，可使呼吸停止，窒息死亡。全身抽搐，可造成骨折和关节脱位。

【临床表现】

（一）电击伤　电击伤主要有全身表现和局部表现。

1. 全身表现　电休克导致呼吸麻痹和心跳停止。临床上分为轻型、重型和危重型三型。

（1）轻型：触电后，因肌肉强烈收缩，有可能人体很快被弹离电流。患者表现惊慌、四肢软弱、面色苍白、头晕、心动过速、表情呆滞、呼吸急促。皮肤灼伤处疼痛，可发现期前收缩。

（2）重型：患者神志不清，呼吸不规则、增快变浅，心率加快，心律不齐或伴有抽搐，休克。有些患者可转入"假死"状态：心跳呼吸极其微弱或暂停，心电图可呈心室颤动。经积极治疗，一般也可恢复或遗留有头晕、耳鸣、眼花、听觉或视力障碍等。

（3）危重型：多见于高压电击伤或低压电通电时间较长。患者昏迷，呼吸心跳停止，瞳孔扩大。

2. 局部表现　低压电烧伤：创口小，有焦黄，灰白色创面。高压电烧伤：面积不大，但可深达肌肉、骨骼、血管、神经，一处进口，多处出口，肌肉呈夹心性坏死，组织继发性坏死、出血，截肢率高。电击时因肌肉剧烈收缩的机械暴力，可致关节脱位和骨折；枕叶、颞叶的永久性损害可致失明或耳聋，少数出现短期精神失常。脊髓损伤可致肢体瘫痪和侧索硬化症。

（二）电热灼伤　主要为电接触烧伤。常有入口和出口两个伤面，皮肤入口灼伤比出口处严重。电流的直接作用和热能作用，可使局部组织温度升高，迅速引起组织"炭化"，使人体肌肉、脂肪及深部软组织被电热灼伤，引起组织缺血、坏死且伴血管损伤，血栓形成，血液循环障碍，加重局部损伤。因此，不能单从体表皮肤损伤范围估计电损伤的范围和严重程度，24～48小时后周围组织开始发红、肿胀、炎症反应，一周左右损伤组织开始出现坏死、感染，甚至发生败血症。

腹部电热灼伤可导致胆囊坏死、肠穿孔、胰腺炎、肠麻痹、肝脏损害、肾损伤，或因血浆肌球蛋白增高，导致急性肾功能衰竭等。电流通过头部可致白内障。

（三）闪电损伤　当人被闪电击中，心跳和呼吸常立即停止。皮肤血管收缩呈网状图案，为闪电损伤特征。其他临床表现与电击伤相似。

（四）心电图改变　包括：各种心律失常如室性期前收缩、室速、心律不齐及各种传导障碍、ST段和T波改变。上述改变可以是一过性的，也可以是永久性的。心肌酶谱增高，以肌酸激酶及肌酸激酶同工酶增高为显著。

【诊断】

根据有明确的电接触史和临床表现即可诊断电击伤。诊断时应注明高压电击伤或低压电击伤、电击伤的部位（入口、出口）、范围等。

【治疗】

（一）保证急救现场的安全　当发现触电患者后，立即切断总电源或用绝缘物分离患者与电源，再实施救治。立即拨打急救电话或就诊。由于电击伤易导致伤员心跳、呼吸停止，所以电击伤院前急救能挽救更多人的生命，电击伤现场急救是院前急救的首要任务。

（二）迅速判断病情　对轻症者，应连续进行48～72小时心电监护，及时发现心律失常和高钾血症，并做相应的治疗。

（三）现场心肺复苏（CPR）　一旦发现伤者心跳、呼吸停止，马上现场进行心肺复苏。只要判断患者无反应且没有呼吸或不能正常呼吸（仅仅是喘息），马上启动急救系统（拨打"120"急救电话），如现场有除颤器马上予以除颤，如无除颤器，则持续用力、快速胸外按压。具体参见"心脑肺复苏"。

应注意下列几点：①因为心肺复苏成功与否主要取决于原发病、呼吸循环功能停止的时间、心脏呼吸功能的基础以及复苏是否及时有效。对电击伤患者，尽管呼吸、心跳停止较长时间也应尽最大努力积极抢救，要有超长CPR概念，不要轻易放弃。②CPR早期应及时给予气管插管，机械通气为患者提供有效的通气保障。③CPR配合电击除颤是最为有效的复苏措施，但不应盲目除颤。因为复苏过程中，如心搏微弱并非室颤者禁忌电除颤，心室停搏进行电除颤则有弊无益。

在转送途中应继续上述急救措施。如电流进出口在两上肢，心脏多呈松弛状态，可心内注射肾上腺素1mg或10%氯化钙5～10ml。如电流进出口分别在上下肢，心脏多呈收缩状态，应注射阿托品1～2mg为好。防治脑缺氧及脑水肿以降低颅内压，高渗氯化钠、甘露醇、甘油果糖等应用，可减轻脑水肿。

（四）严密观察病情变化，防治各种并发症　及时纠正水、电解质和酸碱失衡。进行心脏、呼吸、血压监护和肝、肾功能监测。

（五）诊断、抢救致命的合并伤　电击伤常发生在电工爬高操作、瓦工砌房时触碰电线等。一旦发生触电，人从高

空坠落，易造成颅脑外伤、骨折、腹部闭合性损伤如肝破裂等，这些合并伤如不及时抢救均可在短时间内致死。

1. 创面处理 电流通过人体损伤远较体表烧伤为重。肢体环形电击伤，早期切开减张、抬高患肢对保留肢体有重要意义。早期扩创，有效地覆盖创面，彻底切除坏死组织。对暴露的血管、神经干、肌肉及骨关节用皮瓣修复。

2. 休克期的防治 电击伤尤其是高压电击伤常有肌肉大片烧毁，甚至累及骨骼，失液量大，比一般热力烧伤易发生休克，加之大量的血红蛋白和肌红蛋白的释放，造成严重的血红蛋白尿和肌红蛋白尿。在防止休克时补液要适当增加液体量，并同时用适量的碱性溶液和溶质性利尿药，每小时尿量 50～100ml 以上，以防止急性肾衰。

3. 截肢问题 电击伤可造成大片肌肉坏死，血管损伤，肢体伤后血液循环障碍者，应尽早作焦痂及深筋膜切开减压。但电击伤往往伴有血管损伤，进行性血栓形成，继发广泛肌肉坏死，虽然作了切开减压也难免截肢。截肢必须严格掌握，除肢体全部坏死或严重感染，无法修复或威胁生命外，一般尽可能保留肢体，恢复功能。需要截肢者，应以肢体肌肉坏死平面决定截肢平面，不宜过于保守，坏死组织需要彻底切除，以免术后导致感染或出血，而再次截肢。

4. 电击伤创面继发性出血的处理 电击伤出血的主要原因是电流对血管内膜和弹力层的损伤，同时坏死组织溶解血管内压力增高或感染侵蚀受损血管等，均可导致血管破裂出血。截肢出血时，结扎或缝扎血管宜在血管健康的组织中进行，否则会有再次出血的危险，原则上应结扎或缝扎止血。

（六）高压氧 高压氧的作用主要有：

1. 提高血氧分压，增加血氧含量，改善脑细胞的缺氧状态，降低脑细胞的低氧水肿程度，促进脑细胞功能的恢复。

2. 提高椎动脉的血流量，使网状激活系统及脑干处的氧分压增加，从而刺激上行的网状系统的兴奋，加速昏迷的觉醒。

3. 使脑血管收缩，脑血流量减少，减轻脑水肿，降低颅内压。

高压氧对阻断脑水肿、减轻颅内高压的恶性循环是十分有利的。高压氧治疗缺血、缺氧性脑损害疗效确切，不但能促进意识的恢复，还能有效地治疗缺氧所致的认知功能障碍。因此，电击伤患者一旦经心肺复苏后，只要生命体征稳定，高压氧治疗越早越好，特别是在脑水肿发生前行高压氧治疗，以改善脑组织供氧，促进脑功能恢复，减少后遗症发生。

【预防】

电击伤首先应以预防为主，普及用电知识，用电工作中操作规范，大力宣传安全用电知识和触电现场抢救方法；定期对线路和电器设备进行检查和维修。避免带电操作，救火时先切断电源。雷雨时切忌在田野中行走或在大树下躲雨。医疗用电器仪表，应使用隔离变压器，使漏电电流控制在 10 微安以下。高压电周围应配置防护栏，并要有明显警示标志。

普及院外急救常识及现场心肺复苏术，增强民众的自救互救意识。

第十七章 噪 声 病

周元陵 金锡鹏

广义上的噪声是指人们认为不需要的，影响生活、工作、学习，对人体生理状态有干扰作用的声音。噪声的物理学定义是指频率、强度无规律的声波随机组合，波形呈无规则变化的声音。噪声对人体的作用分为特异性作用和非特异性作用。前者主要是噪声引起的听觉系统损伤；后者指噪声对听觉系统外的其他人体系统的影响，如对中枢神经系统、心血管系统、内分泌系统及消化系统等均有不同程度的损伤。因此噪声病（noise-induced disease）是以听觉器官受损为主，并伴有听觉外系统反应的全身性疾病。其症状和体征与噪声的强度、频率、接触时间以及个体对噪声的易感性有关。

【发病机制】

1. 生理解剖机制 高强度噪声对听觉系统长期作用

后，多出现在2000赫兹（Hz）以上的高频听力损伤，初期以3000～4000Hz受累最为典型。可能的原因有：外耳道对2000～6000Hz的声音有共鸣作用；中耳对高频声更易于传导；内耳耳蜗基底部有一狭窄区，主要感受4000Hz左右的高频声；此处有解剖学上的生理缺陷，如血液循环较差，且易受淋巴液振动的冲击，该处基底膜受到振动时的振幅最大，强而频繁的声负荷集中于此，使螺旋器病变多发生在基底部。因此，耳蜗基底部受损最早，表现为高频听力下降。

2. 机械冲击机制 高强度噪声的刺激，可引起毛细胞不同程度的机械性损伤、前庭窗及毛细血管破裂，严重时可见螺旋器从基底膜上剥脱。病理检查发现螺旋器毛细胞肿胀、变性、萎缩或消失，电子显微镜检查可见毛细胞线粒体肿胀，内质网增生。

3. 代谢失衡机制 噪声可引起内耳感音细胞代谢增强，耗氧量增加，血流减少，活性氧自由基大量产生，细胞内Ca^{2+}负荷增大，神经递质消耗增加，致使氧张力降低，酶活性下降，影响了毛细胞的呼吸和代谢，导致细胞的变性坏死，从而引起感音性耳聋。

4. 遗传易感性机制 噪声病的发生发展与某些遗传因素和环境因素的交互作用密切相关。如与年龄相关的听力损失位点1基因（*Ahl1*）的高表达小鼠对噪声更为敏感，而*Ahl3*对噪声的影响具有拮抗作用。谷胱甘肽硫转移酶M1（*GSTM1*）对噪声接触人群具有保护作用，抗氧化基因对氧磷酶2（*PON2*）和超氧化物歧化酶2（*SOD2*）的基因多态性亦与噪声损伤密切相关。其作用主要是通过影响氧化应急功能，从而改变机体对噪声的易感性。而钾离子循环相关基因*KCNE1*、*KCNQ1*、*KCNQ4*等亦与听力损失有关。

声音引起的神经冲动，从内耳感受细胞传导到大脑的高级听觉中枢，神经通路终止于听觉中枢皮质。沿着主要听觉通路的某些神经纤维上行到中脑，终止于网状结构后，还能将冲动传递到自主神经系统，从而激发腺体、心血管、胃肠及生殖等系统的功能变化。噪声作用于中枢神经系统，使人体的基本生理过程——大脑皮质的兴奋和抑制平衡失调，可使脑血管张力发生变化，神经细胞边缘出现染色质的溶解。这些变化，早期可以复原。如果不能及时恢复，久而久之，就会形成牢固的兴奋灶，累及自主神经系统，并有类神经症的表现。

噪声对心血管系统影响的假说有：

1. 机体反应性去甲肾上腺素增加，直接作用于心肌和心血管壁，使血管收缩反应增强，引起血压升高。同时伴肾上腺素分泌增多，引起心率加快。

2. 在噪声作用下释放出的儿茶酚胺可使细胞膜通透性改变，血清镁含量增高。红细胞镁含量减少，而尿镁排出量增多，细胞镁呈负平衡，使心肌镁减少和钙增加。噪声对听觉系统的急性影响主要是它的直接作用所致；而体内的生物化学反应和其他系统的一些变化，则是噪声的间接影响。

噪声与化学性或物理性职业危害因素混合接触，如有机溶剂、窒息性气体、重金属、高温和振动等，或有吸烟、饮酒等不良生活方式，可加重噪声对听觉系统及听觉外系统的慢性损伤，产生协同作用。

【临床表现】

噪声对听觉系统的损害，主要表现为听阈升高，听敏感度下降。

噪声性听力损伤，起病缓慢。先呈生理性反应，渐进至病理性损伤。生理性听力反应过程为：

1. 听觉适应 短时间接触噪声后，主观感觉耳鸣、听力下降，检查发现听阈可提高10dB(A)以上，脱离噪声环境数分钟后，即可恢复。

2. 听觉疲劳 较长时间停留在强噪声环境，听力明显下降，听阈提高超过15dB(A)甚至在30dB(A)以上，脱离噪声环境需较长时间（数小时至十数小时）才能恢复听力，称暂时性听阈位移（temporary threshold shift，TTS），属功能性变化。如继续接触强噪声，生理性听力反应可发展为病理性永久听力损害，听力下降无法恢复，称永久性听阈位移（permanent threshold shift，PTS）。随着接触噪声的时间延长，常在数年后出现听远距离低声讲话有困难，继而发展到听近距离大声讲话也感觉模糊不清。当听力下降发展到影响语音频段时（500Hz、1000Hz、2000Hz），主观感觉语言听力明显下降，日常语言交谈听觉障碍，纯音听力检查语言频段听力下降在25dB(A)以上时，即为噪声性耳聋。听力损伤初期除多有耳鸣外，一般主观症状不很明显，多在体检时发现听力曲线在3000～6000Hz处的高频段出现“V”形下陷。听力损伤进一步发展，“V”型下陷增大变宽，听力曲线从低频到高频，呈斜坡型下降，气导、骨导听力均有减退，多为两侧对称性耳聋，一般相差不大于10dB(A)，在某种特殊接触条件下可出现单侧性耳聋。急性噪声性听力损伤又称爆震性耳聋，多因爆破、火器发射或其他突然发生的巨响所致。原因除强大的噪声（超过140dB）作用外，尚有冲击波的影响，出现剧烈的耳鸣、头痛、听力丧失以及眩晕、呕心、呕吐等症状。体检可发现鼓膜破裂，听骨链断裂或错位，耳蜗螺旋器毛细胞损伤，鼓室、内耳出血。听力曲线表现为高频段（2000Hz以上）听力下降，下降程度随病情而异。

噪声对听觉外系统的影响可引起人体心理和生理性反应的变化。人在噪声环境中，心情烦躁，注意力不集中，反应迟钝，工作效率下降。接触噪声后，主诉头晕、头痛、耳鸣、心悸及睡眠障碍等类神经症表现。脑电图检查显示α节律减少或消失，β节律增加。噪声对心血管系统的影响主要表现为血压和心率的改变，许多研究报道的结果虽不一致，但多数认为噪声是引起血压升高的一个独立因素，但有明显的个体差异，且噪声与血压升高之间有噪声剂量的累积效应。长期接触噪声可使血压升高，常以舒张压为主。

噪声对心率的影响表现为单一的噪声作用使脉率减慢，若噪声与全身振动联合作用，则脉率加快。接触噪声者心电图检查可发现ST段和T波呈现缺血型改变，还可出现窦性心律不齐、心动过速、QRS时限延长等。噪声对消化系统的影响，主要表现为胃液分泌减少、胃肠蠕动减慢、食欲减退，人呈消瘦型。噪声作业工人胃溃疡患病率较高，多有胃肠功能紊乱的表现。噪声对前庭和视觉功能的作用，主要表现为眩晕和眼球震颤，严重时出现身体平衡失调和空间定向功能障碍。噪声对内分泌和免疫功能的作用，常表现为人体血中的儿茶酚胺分泌量增加，尿中香草扁桃酸(vanilmandelic acid，VMA)排出量增加；若间断性接触噪声，可见尿中17-羟皮质类固醇排出增高。部分研究发现，噪声接触可引起体液免疫功能下降，如血清IgA、IgG和IgM水平下降。接触强烈生产性噪声，可使女性妊娠反应、妊娠高血压综合征、自然流产、过期产、早产和低体重儿发生率明显升高，而月经功能的变化主要表现为痛经、月经周期紊乱和经量改变。

【诊断与鉴别诊断】

我国实施的《职业性噪声聋诊断标准》(GBZ49—2007)，其诊断原则为根据明确的职业噪声接触史，有自觉听力损失或耳鸣症状，纯音测听为感音性聋，结合历年职业健康检查资料和现场卫生学调查，并排除其他原因所致听觉损害方可诊断。现行分级标准中，噪声对听力的影响分为：观察对象、轻度噪声聋、中度噪声聋和重度噪声聋。其中双耳高频段(3000Hz、4000Hz、6000Hz)平均听阈≥40dB(HL)者为观察对象；连续噪声作业工龄3年以上，纯音测听为感音神经性聋，听力损失呈高频下降型，较好耳的语频段(500Hz、1000Hz、2000Hz)平均听阈26～40dB(HL)为轻度噪声聋，41～55dB(HL)为中度噪声聋，≥56dB(HL)为重度噪声聋。2012年《职业性噪声聋的诊断》主要做了如下修订：①取消了观察对象；②将4000Hz听阈值纳入诊断分级指标中，进行加权计算；原语频平均听阈乘0.9加4000Hz听阈值乘0.1，加权计算值作为诊断分级的指标；③将双耳高频(3000Hz、4000Hz、6000Hz)平均听阈≥40dB(HL)列为诊断职业性噪声聋的前提条件。修改后的标准将使略超10%的原"观察对象"晋级为"轻度噪声聋"。

由于不同年龄、性别受到噪声影响的水平不同，纯音测听结果应根据GB/T7582《声学听阈与年龄关系的统计分布》进行年龄性别修正。

对噪声引起的听觉外系统影响的诊断，应特别慎重，必须排除固有疾患以及其他有害的职业及环境等因素的作用。由于噪声对听觉外系统的影响是非特异的，鉴别诊断显得更为重要。噪声病听觉内系统影响主要是与药物性耳聋、感染性耳聋及突发性耳聋等进行鉴别，重点是服药、感染及其他原发病史或诱因与职业性噪声接触史与接触水平分析，纯音测听分析或脑干诱发电位分析也是鉴别诊断的重要手段。听觉外系统影响具有明显的非特异性，主要与心血管系统、内分泌系统等失调进行鉴别，重点是原发病史与噪声的职业接触史。

【治疗及处理原则】

对噪声的特异性作用，如听力损伤和噪声性聋，至今尚无有效的治疗药物，通常使用改善微循环、促进神经营养代谢、清除氧自由基等药物。高压氧治疗能改善内耳微循环，减轻耳蜗损伤，并能促进听力损伤的恢复。

对噪声的非特异性作用，以对症处理为主。严重者应调离接触噪声岗位，给予适当休息。对噪声作业岗位上岗前体检听力正常，但在噪声环境下作业1年，高频段3000Hz、4000Hz、6000Hz任一频率，任一耳听阈达到65dB(HL)者，应调离噪声作业场所。

【预防措施】

采取听力保护措施和加强预防是防制噪声危害的首要任务。

噪声危害的控制措施，一是控制和消除噪声源，可以采用疏通通道、润滑机械和无声液压等技术降低噪声，这是最重要的防制措施。严格按照《工作场所有害因素职业接触限值第2部分：物理因素》(GBZ2.2—2007)所规定的噪声限值执行。二是控制传播途径，根据噪声源的不同性质，采用隔音、消音和吸音等技术，控制噪声传播。三是对强噪声源一时难以控制的工作场所，强调使用个人护耳器具，如耳罩、耳塞。一次性使用的软型泡沫塑料耳塞为最常用，隔声效果可达20～30dB，耳罩隔声效果更好，可达30～40dB，耳罩和耳塞亦可同时使用。另外，通过行政管理措施，依靠政府和有关部门颁布法律、法规，通过合理的城市及企业生产环境的规划和布局来控制和防制噪声污染。

对患有明显听觉器官、心血管和神经系统等器质性疾患的人员，不得参加噪声作业。强调就业前的职业性健康检查，对预防噪声对听觉器官的损伤有着十分重要的作用。

参考文献

1. 中华人民共和国卫生部. GBZ49—2007职业性噪声聋诊断标准. 北京：人民卫生出版社，2007.

2. 中华人民共和国卫生部. GBZ1—2010工业企业设计卫生标准. 北京：法律出版社，2010.

3. 中华人民共和国卫生部. GBZ2.2—2007工作场所有害因素职业接触限值第2部分：物理因素. 北京：人民卫生出版社，2007.

4. 中华人民共和国卫生部. GBZ/T189.8—2007工作场所物理因素测量第8部分：噪声. 北京：人民卫生出版社，2007.

5. Kirchne DB, Col. Evenson E, Dobie RA, et al. Occupational Noise-Induced Hearing Loss: ACOEM Task Force on Occupational Hearing Loss. JOEM, 2012, 54(1): 106-108.

6. Konings A, Van Laer L, Van Camp G. Ear & Hearing. Genetic Studies on Noise-Induced Hearing Loss: A Review, 2009, 30(2): 151-159.

7. Shargorodsky J, Curhan SG, Henderson E, et al. Heavy Metals Exposure and Hearing Loss in US Adolescents. Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, 2011, 137(12): 1183-1189.

8. Avraham KB. The Contribution Of Genetics To Hearing Impairment. Audiology Today, 2011, 23(2): 20-24.

9. Agrawal Y, Niparko JK, Dobie RA. Estimating the Effect of Occupational Noise Exposure on Hearing Thresholds: The Importance of Adjusting for Confounding Variables. Ear & Hearing, 2010, 31(2): 234-237.

10. Curhan SG, Eavey R, Shargorodsky J, et al. Prospective Study of Alcohol Use and Hearing Loss in Men. Ear & Hearing, 2011, 32(1): 46-52.

第十八章　晕　动　病

邹和建

晕动病(motion sickness)是汽车、轮船、飞机或其他交通工具运动时所产生的颠簸、摇摆或旋转等任何形式的加速运动，刺激人体的前庭神经而发生的疾病。临床表现为前庭-自主神经功能障碍症状。由于运输工具不同，可分别称为晕车病、晕船病、晕机病(航空晕动病)以及宇宙晕动病。

【发病机制】

晕动病的发病主要与前庭功能受影响有关。前庭器内耳膜迷路的椭圆囊和球囊的囊斑感受上下、前后、左右直线运动，三个半规管毛细胞感受旋转运动。当囊斑或毛细胞受到运动刺激后，可产生神经冲动依次由前庭神经传至前庭神经核，再传至小脑和下丘脑。这些前庭冲动的产生、传递个体对这些前庭刺激的强度和时间的耐受性有一个致晕阈值，如果刺激超过了限度，则可引起以眩晕为主要症状的临床表现。晕动病可能与视觉有一定关系。小脑受刺激亦可能为本病的机制。此外，高温、高湿、通风不良、噪声、特殊气味(如：汽油)、情绪紧张、睡眠不足、过度疲劳、饥饿或饱餐、身体虚弱、女性经期、妊娠、内耳疾病等均易诱发本病。

【临床表现】

本病常在乘车、航海、飞行和其他运行数分钟至数小时后发生。初时感觉上腹不适，继有恶心、面色苍白、出冷汗，随即有眩晕、精神抑郁、唾液分泌增多和呕吐。可有血压下降、呼吸深而慢、眼球震颤。严重者因呕吐引起失水和电解质紊乱。症状一般在停止运动或减速后数十分钟至几小时内消失或减轻，一般不超过3天。亦有持续数天后恢复，并伴有精神萎靡、四肢无力。重复运行或加速运动后，症状又可再度出现。但经多次发病后，症状反可减轻，甚至不发生。

本病应与内耳眩晕病、前庭神经炎、椎基底动脉供血不足等疾病相鉴别。

【治疗】

现有的各种防治方法都是缓解症状或延缓发生，或者预防症状的再次发生。

发病时患者宜闭目仰卧。坐位时头部紧靠在固定椅背或物体上，避免较大幅度的摇摆。环境要安静，通风要良好。同时可选用下列抗组胺和抗胆碱能药物：

1. 氢溴酸东莨菪碱(scopolamin hydrobromide)　每次口服0.3～0.6mg，每日3次。副作用有口干、嗜睡、视力模糊。青光眼忌服。

2. 茶苯海明(晕海宁、乘晕宁，theohydramin)　每次口服25～50mg，每日3次。副作用有嗜睡。

3. 倍他司汀(抗眩啶)　每次口服4～8mg，每日3次。

4. 盐酸美克洛嗪(敏可静，meclizine hydrochloride)每次口服25mg，每日3次。副作用有嗜睡、视力模糊、口干、疲乏。

5. 其他　如甲氧氯普胺(胃复安)、氯丙嗪、地西泮(安

定）等止吐剂和镇静剂亦可酌情使用。

在没有上述药物的情况下，太阳穴、人中部位涂抹风油精、清凉油，有一定的治疗和预防作用。

易患本病的患者，应积极寻找诱发因素，并加以避免。在旅行前半小时至1小时先服用一次剂量上述药物，可减轻症状或避免发病。

参考文献

Kuitunen T，Leino T，Parkkola K. Motion sickness at sea and in the air. Duodecim，2011，127(13)：1378-1380.

第十九章　职业医学概论

金泰廙

职业医学（occupational medicine）既属临床医学，也与职业卫生（occupational health）相对应，组成职业卫生与职业医学（occupational health and occupational medicine）为预防医学的一个分支学科，主要任务是识别、评价、预测和控制不良劳动条件对职业人群健康的影响。从狭义说，职业医学也可以称为"职业病学"，为临床医学的一个分支，以个体为主要对象，旨在对受到职业危害因素损害或存在潜在健康危险的个体进行早期检测、诊断、治疗和康复处理；而职业卫生则主要以人群和作业环境为对象，旨在创造安全、健康和高效的作业环境，提高职业生命质量（quality of working life），保护劳动者的健康。目前全世界正受着全球经济一体化的影响，新物质、新规则、新的参与者、新技术以及卓越的通讯工具都促进了世界积极的发展，雇佣模式和工作条件迅速变化，但是劳动者的健康和安全并没有受到完全保护和促进。职业医学与职业卫生两者具有共同的预防医学观念、知识和技能，仅有工作范围区分，统一于一个目标，以达到促进和保护职业人群在身体、精神和社会适应上的完美状态，提高职业生命质量，保护劳动者的健康，促进国民经济可持续发展。近来提出用工作生命科学（working life science）来概括这门学科的内容。职业医学的任务有：防止工人发生由于工作环境所引起的各种有害于健康的疾病；保护工人在就业期间免遭由不利于健康的因素所产生的各种危害；使职业人群置身于一个能适应其生理和心理特征的职业环境之中；即使工作能适应人，也要使每个人都能适应其工作。在国家卫生服务的对象中，儿童是未来就业人群的后备军，所以真正的职业生命就应从生命的孕育阶段开始，即生命准备阶段；20～60岁是从事职业活动的最有活力的阶段，占整个生命的2/3。人类职业生命质量与国家富强和民族兴旺紧密相关；60岁以上老龄阶段的健康和生存质量，亦与青壮年时期的职业生命质量密切相依。随着医学模式的多元化发展，人们逐步认识到，除传统的职业性有害因素外，社会心理因素、个人生活方式等，也可影响劳动者的健康及其职业生命质量。因此，广义的职业卫生与职业医学还应考虑职业性因素与非职业性因素的联合作用、从而采取综合干预措施。物理及化学因素所致疾病，以毒理学为基础。临床学科所设立的职业病科，目前着重于对尘肺和职业中毒的防治，而其他如工业外伤、皮炎、噪声性耳聋以及工作有关疾病等，除职业病科关注外，亦得到内、外、皮肤、耳鼻咽喉、眼科等关注。所以职业医学是临床医学各科必须关注，所有医师都应考虑职业性因素对健康的影响。

第一节　职业性有害因素

人类的生存环境包括自然环境和社会环境，其对人的身心健康有很大的影响。人的疾病多数由环境有害因素所致或受环境因素的影响。环境医学（environmental medicine）是为保护人群的健康，阐明这些因素（空气、土壤、水与食物）影响健康的方式和后果；而职业卫生和职业医学是研究与职业生命有关的环境因素，即职业性有害因素（occupational hazard）及其对职业人群健康的影响，主要任务是预测、识别、评价和控制不良劳动条件对职业人群健康的影响。

劳动条件包括：①生产工艺过程是指用特定的方法由原材料制成各种成品的全过程，包括原材料运输和保管、生产准备工作、毛坯制造、零件加工和热处理、产品装配、调试、检验以及油漆和包装等。它随生产技术、机器设备、使用材料和工艺流程变化而改变。②劳动过程是人类有目的

使环境符合使用价值的生命活动过程，它涉及针对生产工艺流程的劳动组织、生产设备布局、作业者操作体位和劳动方式，以及智力和体力劳动比例等。③生产环境指作业场所环境，包括按工艺过程建立的室内作业环境和周围大气环境，以及户外作业的大自然环境。因此，职业卫生与职业医学的任务应从“工艺”、“劳动”和“环境”入手，评价劳动条件优劣、探讨症结所在、研究干预对策，从而为创造工作与健康和谐统一的劳动条件提供理论依据和具体技术措施。

（一）生产环境因素

1. 物理因素　是生产环境中的构成要素。不良的物理因素，如异常气象条件（如高温、高湿、低温、高气压、低气压）；噪声、振动、非电离辐射（如可见光、紫外线、红外线、射频辐射、激光等）；电离辐射（如X射线、γ射线等）可对人体产生危害。

2. 化学因素　在生产中接触到的原料、中间产品、成品和生产过程中的废气、废水、废渣等可对健康产生危害。毒物是指在一定条件下，给予小剂量后，可与生物体相互作用，引起生物体功能性或器质性改变，导致暂时性或持久性损害，甚至危及生命的化学物。毒物以粉尘、烟尘、雾、蒸气或气体的形态散布于车间空气中，主要经呼吸道和皮肤进入体内。其危害程度与毒物的挥发性、溶解性和固态物的颗粒大小等有关。毒物污染皮肤后，按其理化特性和毒性的不同，或起腐蚀或刺激作用，或产生过敏反应。有些脂溶性毒物对局部皮肤虽无明显损害，但可经皮肤吸收，引起全身中毒。生产中毒物经消化道进入人体而引起中毒者较为少见，常由于毒物污染食品或吸烟等所致。从车间排出的废气、废水和废渣中的毒物，虽不直接使工人患职业病，但能危及周围居民健康，影响生态，危害也大。

3. 生物因素　生产原料和作业环境中存在的致病微生物或寄生虫，如炭疽杆菌、真菌孢子（吸入霉变草粉尘所致的外源性过敏性肺泡炎）、森林脑炎病毒以及生物病原物对医务卫生人员的职业性传染等。

（二）社会经济因素　经济全球化、社会经济发展水平，如国民生产总值（gross national product，GNP）、社会财富分配方式、文化教育水平、生态环境、劳动立法、医疗卫生制度等都可能对职业人群的健康产生影响。如生产管理水平低、厂房建筑或设备简陋、过重体力负荷、生产布局不合理，可导致骨骼肌肉的损伤性疾病。

（三）与职业有关的生活方式　包括劳动组织不完善，作业制度不合理；工作节奏的变动，轮班制工作（shift work）；工作过度紧张，缺乏体育锻炼；吸烟或过量饮酒；精神（心理）性职业紧张；农民工大量涌入城市务工；个人缺乏健康和预防的观念，违反安全操作规范和忽视自我保健；劳动强度过大或生产定额不当（安排的作业与劳动者生理状况不相适应）；个别器官或系统过度紧张，如视力紧张等；长时间处于不良体位或使用不合理的工具等。

（四）职业卫生服务的质量　医务人员的业务能力和医德是职业卫生服务的重要条件。为此，国际职业卫生协会（ICOH）于1992年订立了职业医学伦理学准则，提倡崇尚医德。随后经多次更新，现已有新版本《ICOH，2002：International Code of Ethics for Occupational Health Professions》。

职业因素中最为重要的是生产环境因素，在实际生产场所中，多种有害因素存在联合作用，加剧了对劳动者的健康危害程度。此外，同一种疾病也可由不同性质的有害因素引起，如稻田皮炎可由物理、化学和生物因素引起；吸烟可加剧环境因素，如粉尘、有害气体或蒸气对呼吸道的损害，以致增加诱发职业性肺癌的风险。

第二节　职业与健康

接触职业性有害因素开始到引起疾病的发生的过程中，劳动者并非被动地接受职业性有害因素的侵袭而致病，而是职业性有害因素与机体交互作用的过程。劳动者接触职业性有害因素后，会启动一些复杂的高级生物学通路，以试图缩小和减轻有害因素的生物学后果。环境反应基因（environmental response gene）将起重要作用，它们的遗传变异可直接影响这些复杂生物学通路的效率。个体或人群间有着不同遗传学差异，易感性基因（susceptibility gene）本身虽可改变少许危险度，但尚不足以引起疾病，只有与其他基因联合或接触特殊的职业性有害因素后，才会改变疾病发生的危险度。因此，劳动者在接触职业性有害因素后发展成疾病，决定于自身的环境反应基因。疾病的发生不外乎由于环境和遗传两方面因素，后者包括衰老所致的自然退化。遗传因素对职业人群影响，必须通过优生学予以防止，难以在后天阻断。环境危害因素对人的危害程度，还受个体的特性决定。因此在同一职业环境中，各人所受的影响有不同，这些个体特性有性别、年龄、个性、健康状况、营养等。但职业人群多为青年和中年人，且比较健康，至少他们刚开始工作时是健康的，即在工作人群中的总发病率与死亡率将会低于总体人群，这种现象称为健康工人效应，在职业医学中不应予以忽视。此外，同一种疾病也可由不同性质的有害因素引起，如稻田皮炎可能由于物理、化学和机械刺激而引起。接触有损于呼吸道健康的环境因素，如粉尘、有害气体或蒸气，加上吸烟，可加剧呼吸道的病损。预防工作中的失误，使健康受到损害而引起职业性病损，包括工伤、职业病和工作有关疾病。

（一）工伤　属于工作中的意外事故，常在急诊范围内，较难预测。但其预防应是职业卫生劳动保护部门的共同任务，因其发生常与劳动组织、机器构造和防护是否完善有关，还与个人心理状态、生活方式等因素有关，须明察秋毫，消除潜在危险因素，加以积极预防。

（二）职业病　人体直接或间接接触环境中有害因素时，不一定都发生职业病。职业病的发病过程，还取决于下列三个主要条件：

1. 有害因素的性质　有害因素的理化性质和作用部位与发生职业病密切相关。如电磁辐射透入组织的深度和危害性，主要决定于其波长。毒物的理化性质及其对组织的亲和性与毒性作用有直接关系，例如汽油和二硫化碳具有明显的脂溶性，对神经组织就有密切亲和作用，因此首先损害神经系统。一般物理因素常在接触时有作用，脱离接触后体内不存在残留；而化学因素在脱离接触后，作用还会持续一段时间或继续存在。有时心理因素亦可成为病因，在职业医学中不应忽视。

2. 作用于人体的量　除了生物因素进入人体的量还无法估计外，物理和化学因素对人的危害，都与量有关，故在确诊大多数职业病时，必须要有量（作用浓度或强度）的估计。一般作用剂量（dose，D）是接触浓度/强度（concentration，C）与接触时间（time，t）的乘积，可表达为 $D=Ct$。所以要了解每个接触者的接触浓度、并询问其接触时间，首先要知道一个有害因素对人体的有害量与无害量的分界。我国公布的"工作场所有害因素接触限值（GBZ2）"，就是指这些化学物质在空气中一般不致引起健康损害的限量。有些有害物质能在体内蓄积，故少量、长期接触，最终也可能引起职业性损害以致发生职业病。有的物质虽然本身不能在体内蓄积，但其所引起的功能性改变是可以累积的，例如大多数物理有害因素日久接触都能产生不良影响。在无法估计接触量时，可用接触时间粗略估计受到作用的强度。因环境中存在的量相同，长时间的与短时间的接触后果不同。认真查询与某种因素的接触工龄及接触方式，对职业病诊断具有重要价值。

3. 人体的健康状况　人体对有害因素的防御能力是多方面的。某些物理因素停止接触后，被扰乱的生理功能可以逐步恢复。但对进入人体内的毒物，则需通过解毒和排毒过程，以消除其毒作用。有机毒物可被体内的酶转化，经过水解、氧化、还原和结合等方式，大多成为低毒或无毒物而排泄。也有些先经过转化使其毒性增加，然后再继续解毒而排出，主要在肝脏内进行。如果接触工人先天性缺乏某些代谢酶或者由于代谢酶的多态性变异，就会形成对某些毒物的高易感性。如果肝脏功能受损害，这种解毒过程就要受到阻碍；肾功能不全者，影响毒物排泄，不但使原有疾病加剧，还可能发生职业病。对工人进行就业前和定期的体格检查，其目的之一在于发现对生产中有害因素的就业禁忌证，以便更合适地安置工种，保护健康。

从诱发职业病的三个主要条件来看，职业病具有下列五个特点：

（1）病因有特异性，在控制接触后可以控制或消除发病；

（2）病因大多可以检测，一般有剂量（接触水平）-反应关系；

（3）在不同的接触人群中，常有不同的发病集丛（cluster）；

（4）如能早期诊断，合理处理，预后较好。但仅只治疗患者，无助于保护仍在接触人群的健康；

（5）大多数职业病，目前尚缺乏特效治疗，应着点于保护人群健康的预防措施。职业病的三个发病条件和五个特点，进一步说明三级预防的重要性，保障工人健康是职业病防治和促进生产力的可持续发展的目标。

从职业病的特点看，可以说职业病是一种人为的疾病，它的发生率与患病率的高低，反映着国家生产工艺与技术和医疗预防工作的水平。所以世界各国对职业病，除医学的含义外，还赋予立法意义，即由国家所规定的"法定职业病"。

我国卫生部、劳动保障部于 2002 年 4 月 18 日（02 卫法监发 108 号颁发了《职业病名单》），新颁布的职业病名单分 10 类共 115 种，包括：①尘肺 13 种；②职业性放射性疾病 11 种；③职业中毒 56 种；④物理因素职业病 5 种；⑤职业性传染病 3 种；⑥职业性皮肤病 8 种；⑦职业性眼病 3 种；⑧职业性耳鼻喉疾病 3 种；⑨职业性肿瘤 8 种；⑩其他职业病 5 种。为正确诊断，已对部分职业病制订了国家《职业病诊断标准》并公布实施。

第三节　职业病临床表现

【职业病】

一般分为急性和慢性两种。急性职业病通常指在 1 次或 1 个工作日内接触生产中有害因素而发病。例如，一次吸入高浓度硫化氢立即引起昏迷；喷洒有机磷农药，经皮肤吸收后数小时内导致中毒；吸入光气、氮氧化物、硫酸二甲酯或有机氟裂解气后，经过几小时才出现急性肺水肿；吸入高浓度溴甲烷、三乙基锡、四乙基铅后，当天症状虽不明显，而在 1～2 天后出现急性脑水肿症状，都属于急性中毒范畴。慢性职业病是由于长期受到有害因素的影响所致。往往需要接触几个月，甚至数年后才逐渐出现症状，例如经常接触超过最高容许浓度的苯蒸气或放射性物质，可引起白细胞减少或骨髓造血功能抑制；矽肺常在高浓度二氧化矽粉尘环境中工作数年至十多年后发病，等到发病，已不能恢复，因此早期诊断至为重要。职业因素引起的肿瘤，一般需要数十年的接触时间，例如 α-萘胺和联苯胺引起膀胱肿瘤潜伏期约需 16 年之久。职业病是全身性疾病，可按致病因素的性质、接触的部位以及进入体内的归宿而决定其临床表现。对生物因素所致的职业病，依从于传染病和寄生虫病的发病规律。进入人体的化学物质，则按其理化及生物化学性能，大多是对某一个器官损害最为严重，称为靶器官（target organ）。少数有害物质，没有特定的靶器官而是全身亲和性的。物理因素所致的职业病，有的以接触部位表现明显，如紫外线所致结膜角膜炎（电光性眼炎）、皮炎；有的是全身性的表现，如不良的气象条件；大多是接触部位和全身反应兼有，如噪声致听觉器官损伤外，还能致心血管系

统的全身性影响。因而，职业病分散在临床各科中，按主要受损系统而具不同的临床表现。

【工作有关的疾病】

广义地说，职业病也属于工作有关的疾病。但一般所称工作有关疾病，过去曾称为职业性多发病，与职业病有所区别。职业病是指某一特异职业危害因素所致的疾病，而工作有关疾病则指多因素的疾病，与工作有联系，也见于非职业人群中，因而不是每一病种和每一病例都必须具备该项职业史或接触病史。当这一类疾病发生于劳动者时，由于职业接触，会使原有的疾病加剧、加速或复发，或造成劳动力明显减退。工作有关疾病的范围，实际比职业病更为广泛。故在基层卫生机构中，应将该类疾病列为保护及促进工人健康的重要内容。常见的工作有关疾病，举例如下：①行为（精神）和身心的疾病如精神焦虑、忧郁、神经衰弱综合征，常由于工作繁重、夜班工作、饮食失调、过量饮酒、吸烟等因素引起。有时由于对某一职业危害因素产生恐惧心理，而致精神紧张，脏器功能失调。②慢性非特异性呼吸道疾患包括慢性支气管炎、肺气肿和支气管哮喘，是多因素的疾病。吸烟、空气污染、呼吸道反复感染常是主要病因。即使空气中污染物在最高容许浓度以下，患病者仍可发生较重的慢性非特异性呼吸道疾患。③其他高血压、消化性溃疡、腰背痛等疾患，常与某些工作有关，例如接触二硫化碳与动脉硬化的关系。

第四节　职业病诊断

职业病（ocupational disease）的诊断具有很强的政策性和科学性，直接关系到职工的健康和国家劳动保护政策的贯彻执行。但在具体操作过程中，尤其是某些慢性中毒，因缺乏特异的症状、体征及检测指标，确诊不易。所以，职业病的诊断应有充分的资料，包括职业史、现场职业卫生调查、相应的临床表现和必要的实验室检测，并排除非职业因素所致的类似疾病，综合分析，方可作出合理的诊断。

1. 职业史　是职业病诊断的重要前提。应详细询问患者的职业史，包括现职工种、工龄、接触职业性有害因素的种类、生产工艺、操作方法、防护措施；既往工作经历，包括部队服役史、再就业史、务工史及兼职史等，以便判断患者接触职业性有害因素的机会和程度。

2. 职业卫生现场调查　是诊断职业病的重要参考依据。应深入作业现场，进一步了解患者所在岗位的生产工艺过程、劳动过程、职业性有害因素的强度、预防措施；同一接触条件下的其他人员有无类似发病情况等，从而判断患者在该条件下，有无可能引起职业病。

3. 症状与体征　职业病的临床表现复杂多样，同一职业性有害因素在不同致病条件下可导致性质和程度截然不同的临床表现；不同职业性有害因素可引起同一症状或体征；非职业因素也可导致与职业因素危害完全相同或相似的临床症状和体征。因此，在临床资料收集与分析时既要注意不同职业病的共同点，又要考虑到各种特殊的和非典型的临床表现；不仅要排除其他职业性有害因素所致类似疾病，还要考虑职业病与非职业病的鉴别诊断。一般来说，急性职业中毒因果关系较明确；而慢性职业中毒的因果关系有时还难以确立。诊断分析应注意其临床表现与所接触职业性有害因素的毒作用性质是否相符，职业病的程度与其接触强度是否相符，尤应注意各种症状体征发生的时间顺序及其与接触职业性有害因素的关系。

4. 实验室检查　对职业病的诊断具有重要意义。目前将在人体上能检测到的指标称为生物标志（biological marker，简称 biomarker），主要包括接触生物标志（exposure biomarker）、效应生物标志（effect biomarker）和易感性生物标志（susceptibility biomarker）。

接触生物标志指机体内可测量的外源性物质，其代谢产物、外源性物质或其代谢产物与靶分子或靶细胞相互作用的产物。如尿铅、血铅、尿酚、尿甲基马尿酸等。

效应生物标志指机体内可测量的生化、生理、行为或其他改变，这些改变可引起确定的或潜在的健康损害或疾病；包括：①反映毒作用的指标，如铅中毒者检测尿 δ-氨基-γ-酮戊酸（δ-ALA）、有机磷农药中毒者检测血液胆碱酯酶活性等；②反映职业性有害因素所致组织器官病损的指标，包括血、尿常规检测及肝、肾功能试验等，例如镉致肾小管损伤可测定尿低分子蛋白（β_2-微球蛋白）以及其他相关指标。

易感性生物标志指能使个体易于受化学、物理等有害因素影响的一些改变。多数情况下指遗传易感性，基因多态性常作为易感性生物标志物。

上述各项诊断依据，要全面、综合分析，才能作出切合实际的诊断。对有些暂时不能明确诊断的患者，应先作对症处理、动态观察、逐步深化认识，再作出正确的诊断，否则可能引起误诊误治，如将铅中毒所致急性腹绞痛误诊为急性阑尾炎而行阑尾切除术等。导致误诊误治的原因很多，主要是供诊断分析用的资料不全，尤其是忽视职业史及现场调查资料的收集。

为了及时掌握职业病的发病情况，以便采取预防措施，我国在 2002 年 5 月正式实施《职业病防治法》，并于 2011 年 12 月 31 日第十一届全国人民代表大会常务委员会第二十四次会议作出《关于修改〈中华人民共和国职业病防治法〉的决定》修正案。卫生部还修改并重新颁发《职业病诊断与鉴定管理办法》（卫生部令第 24 号，2002 年 3 月 28 日发布）及职业病报告办法（88 卫防字第 70 号），目前又在做进一步修订。主要要求有：①急性职业中毒和急性职业病应在诊断后 24 小时以内报告，卫生监督部门应会同有关单位下厂进行调查，提出报告，以便督促厂矿企业做好预防职业病工作，防止中毒事故再次发生；②慢性职业中毒和慢性职业病在 15 天内会同有关部门进行调查，提出报告并进行

登记，以便及时掌握和研究职业中毒和职业病的动态，制订预防措施。

第五节　职业病的预防原则

职业病是一类人为的疾病，应按三级预防措施加以控制，以保护职业人群的健康。

第一级预防（primary prevention）又称病因预防，是从根本上杜绝危害因素对人的作用，即改进生产工艺和生产设备，合理利用防护设施及个人防护用品，以减少工人接触的机会和程度。国家制订的工业企业设计暂行卫生标准（1956年）和工业企业设计卫生标准（先后于 1962 年、1979 年、2002年及 2010 年更新、修订公布），应作为共同遵守的职业接触限值和监督、评价的技术法规，这对职业病预防常起到重要作用。对人群中处于高危状态的个体，可依据职业禁忌证进行检查，凡有职业禁忌证者，不应参加与之相关的工作。WHO 曾提出原始级预防（primordial prevention），其目的是用立法手段及经济政策通过改变生活方式，控制已知增加发病危险的社会、经济、文化生活因素，以预防疾病。如已知吸烟导致多种慢性病和加剧职业病（如尘肺，特别是石棉肺），则应倾斜某些国家经济政策，并从相应法规禁止青少年吸烟，创建无烟学校、工厂等预防策略。对职业性病损的预防，公布劳动法，制定职业病防治法等法令。可见原始级预防的措施针对的是控制整个人群的健康危险因素，因此属于第一级预防的范畴。

第二级预防（secondary prevention）是早期检测人体受到职业危害因素所致的疾病。第一级预防措施虽然是理想的方法，但实现所需费用较大，有时难以完全达到理想效果，仍然可出现受罹人群，所以第二级预防成为必需的措施。其主要手段是定期进行环境中职业危害因素的监测和对接触者职业健康监护检查，以早期发现病损，及时预防、处理。此外，还有长期病假或外伤后复工前的检查及退休前的检查。职业健康监护检查的间隔期可根据下列原则而定：①疾病的自然演变、发病快慢和严重程度；②接触的职业危害程度；③接触人群的易感性。职业健康监护项目应鼓励使用特异及敏感的生物检测指标进行评价。肺通气功能的检查或 X 线肺部摄片，常用作对接触粉尘作业者的功能性和病理性改变的指标；其他如心电图、脑电图和神经传导速度和听力检查等，均可作为早期的特异性检查方法。

第三级预防（tertiary prevention）是在得病以后，予以积极治疗和合理的促进康复处理。第三级预防原则包括：①对已受损害的接触者应调离原有工作岗位，并予以合理的治疗；②根据接触者受到损害的原因，对生产环境和工艺过程进行改进，既治患者，又治理环境；③促进患者康复，预防并发症。除极少数的职业中毒有特殊的解毒治疗外，大多数职业病主要依据受损的靶器官或系统，根据临床治疗原则，给予对症综合处理。所以处理原则，还在于全面执行三级预防措施，做到及时预防、早期检测、早期处理，促进康复、预防并发症、改善生活质量。

第一级预防针对整个的或选择的人群，对健康个人更具重要意义。虽然第一级对人群的健康和福利状态能起根本的作用，但第二级和第三级是对患者的，弥补措施，也不可或缺，所以三个水平的预防应相辅相成，浑然一体。

职业卫生与职业医学属于预防医学领域，关注的是在劳动中职业性有害因素的接触，以及对劳动者健康及其职业生命质量的影响。从接触到造成病损的基本过程如图 12-19-1 所示。劳动者在工作场所接触生产性有害因素的量，称为接触剂量（exposure dose）或外剂量（external dose），也就是在生产环境中生产性有害因素的量；通过吸收分布代谢和排泄在人体内的量成为内剂量（internal dose）或体内负荷（body burden）；在体内生产性有害因素达到靶器官（target organ）的量称为靶剂量（target dose）或生物有效剂量（biological effect dose）。对劳动者健康效应可以造成早期生物效应（early biological effect）或疾病，甚至死亡。职业卫生与职业医学作为一门学科对职业性有害因素的接触和人体健康效应均需进行定性定量，通过发现接触效应的剂量反应（response）效应关系，才能确定接触和效应之间的因果关系，进而为减少甚至消除职业有害因素的接触和降低或免除对劳动者健康的影响提供理论依据。

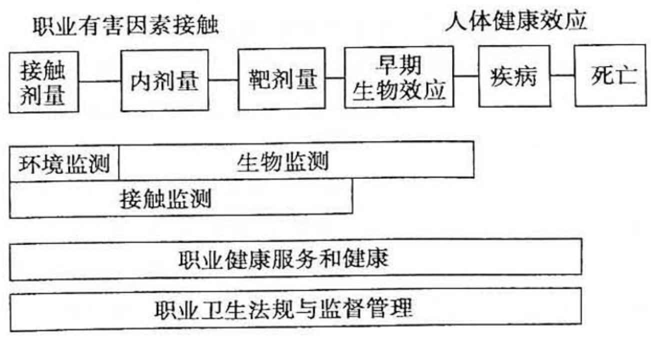


图 12-19-1　职业卫生与职业医学的基本任务

职业卫生与职业医学的研究方法包括职业流行病学和职业毒理学。流行病学是预防医学的科学基础，职业流行病学主要研究生产性有害因素的接触造成接触人群病损（包括外伤）的发生率及分布的影响，主要用于调查不同劳动者病损发病的情况，探讨疾病的因果联系及影响因素，提供未知职业危害的早期预警征象；测试有害因素接触的人体效应和干预措施的评价。典型的职业流行病学研究是 Pott 在 1775 年报道的扫烟囱工人中发生的阴囊癌。毒理学是研究毒物的学科，职业毒理学的资料可作为评价和管理生产性有害因素的依据，特别是在没有获得人群效应材料时提供潜在危害的资料。

按照三级预防原则，职业性病伤与一般病因或发病过程不明的疾病不同，若产生预防效益，要做好以下三方面

工作：

1. 生产性有害因素的识别评价与控制　环境监测(environmental monitoring)为识别环境中潜在的职业危害因素，及其强度(接触量)和接触的机会，并应向职工公布，为改进生产环境提供依据；生物监测(biological monitoring)是指定期、系统和连续地检测人体生物材料中毒物和(或)代谢产物含量或由其所致的生物易感或效应水平，并与参比值进行比较，以评价人体接触毒物的程度及可能的潜在健康影响。

2. 职业卫生服务与健康促进　职业卫生服务(occupational health service)是采取综合干预措施，以期提供和维持安全和健康的工作条件和工作环境，有利于劳动者身心健康和发挥劳动者的工作效能，从而达到促进职工健康、提高职工生命质量和推动经济可持续发展的目的。健康监护(health surveillance)着重于早期检测在特定生产环境中劳动者的健康状况，并通过就业前和定期健康检查，发现疾患应告知劳动者本人并及早处理，及时阻断接触。对劳动能力已受到损害者，应做劳动能力鉴定，并按劳动保险条例的规定处理。人员培训和健康教育培训职业卫生和劳动保护的业务和管理人员，让直接参与生产者懂得职业危害因素损害健康的致病环节和防护知识，实行自我保健，也对企业的管理者实行群众性监督。

3. 职业卫生法规与监督管理　以上两个方面工作除直接服务所必需外，所积累的资料，又可为制定有关法令提供科学依据。职业卫生标准和职业病诊断标准是职业卫生相关法规中最为重要的部分，安全生产监督行政部门应遵循《职业病防治法》精神，实施职业卫生监督管理，帮助和督促用人单位落实、执行"法"和相关法规，并与有关政府部门如劳动经济部门、工业部门、工会等共同紧密协作，做好监督管理服务工作。为了执行卫生政策和法令，中央编办于2010年10月8日印发了《关于职业卫生监管部门职责分工的通知》，规定了国务院有关部门在职业卫生监管方面的职责分工，其中在企业的规划设计、施工及验收等方面，贯彻三同时，以执行预防性卫生监督；企业投入生产后，要执行经常性卫生监督，这些工作均由国家安全生产监督行政部门负责。

以上三个方面的工作，需要有三方面的力量：首先是行政领导的力量，即各级领导应对人民的健康负责，认真规划职业卫生工作；其次是医务卫生人员的力量，在医疗卫生工作中，应按世界卫生组织1994年的"人人享有职业卫生"的建议，将职业卫生列为初级卫生保健的内容；第三种是劳动者自我保健的力量。

在卫生管理中，医务卫生人员(包括疾病控制中心、卫生监督所、职业病防治机构、企业职工医院和保健站、乡镇和社区卫生单位以及医院中负责职业卫生的人员等)，与工程技术人员、劳动保护科学等方面专业人员的密切协作，努力做好一级预防，及早发现问题及时采取控制措施，使劳动者得以在安全卫生的环境中工作。如忽视预防，单纯治疗职业病患者，势必使患者愈治愈多，只有同时兼顾"治理"不卫生的环境，才能打破恶性循环，有效地控制职业因素所致的疾患(图12-19-2)。

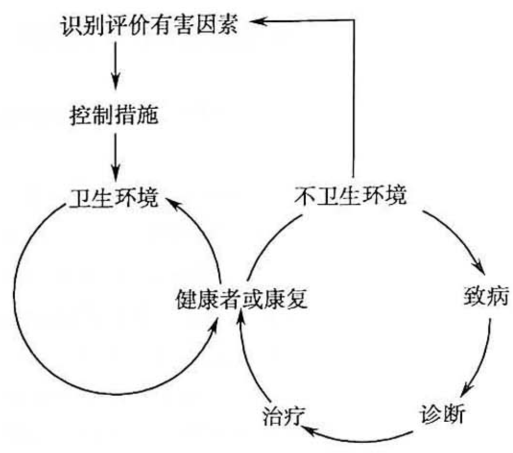


图12-19-2　职业卫生与职业医学关系

职业卫生与职业医学既有分工，又密切合作。职业医学常能在得到异常发病群的第一时间中起着侦察作用。临床医师首先接触患者个体，从个体现象进行累积和综合；如没有预防观念，不关心群体的安危，就不能进一步全面理解三级预防的意义。因此职业医学中的"处方"，不仅要对患者进行治疗，还需要与其他卫生部门、安全生产监督部门密切配合，与劳动保护、工业卫生化学、工程技术等方面的专业人员以及工人密切合作，共同治理不符合卫生标准的"生产过程"，才能更有效地保护劳动者健康，有效地防治病伤。新中国成立以来，我国在职业病防治上所取得的成就是肯定的，集中体现在国家制定了《职业病防治法》和一系列配套法规，积累了一套行之有效的实施办法与经验，使职业病防治工作走上了法制化轨道。但随着生产体制的多元化与医疗保险制度的变革，对职业病防治提出了更高的要求，现有的法律、法规、技术规范和职业卫生服务体制，仍远远落后于社会经济发展的需求。这需要探索一个整体的公共卫生服务模式，将传统的职业卫生与安全、疾病预防、健康促进和构建健康社区整合起来；通过实施WHO倡导的"基本职业卫生服务"(basic occupational health services)，解决职业卫生服务的可及性、公正性和公平性问题，让所有职业人群，包括中小企业职工、农民工等，"人人享有职业卫生"(occupational health for all)。

参考文献

1. 金泰廙. 职业卫生与职业医学. 第6版. 北京：人民卫生出版社，2007.

2. 金泰廙，王生，邬堂春，等. 现代职业卫生与职业医学. 北京：人民卫生出版社，2011.

3. Stellman JM. Encyclopaedia of Occupational Health and safety. 4th ed. Geneva：International Labor Office，1998.

第十三篇　营养性疾病

第一章　总　　论

第一节　能量与营养素代谢

许兰文

生物体为了维持正常生命活动及保证生长和生殖所需的外源物质称为营养素，由水、矿物质、碳水化合物（又称糖类）、脂肪、蛋白质及维生素六类所组成。其中蛋白质、脂肪、碳水化合物为产热营养素。矿物质中除含量较多的常量元素以外，部分含量极微，却也参与机体许多生命活动，称为微量元素。上述这些营养素通过进食这一行为进入体内。进食行为通常受许多神经、内分泌等层次的生命活动所控制，其中下丘脑起着甚为重要的作用。在人类社会中，进食行为还受文化、家庭、个人经验、个人经济条件以及市场供应等所限制。进食的内容物需经过胃肠道消化吸收，大多数分子较大的营养物都在消化道转化为分子量较小的可溶性的营养素单体后，经肠道被肠黏膜细胞吸收。吸收的营养素被送到各器官组织加以利用，或者在体内储存，在机体需要时又可被利用。

本节将依次阐述能量与三大营养素的代谢。

（一）能量代谢　人类与外界环境不断进行物质交换和能量交换。碳水化合物、脂肪和蛋白质是能量的主要来源。这些物质主要在线粒体中进行生物氧化，形成腺苷三磷酸（ATP），为机体提供可利用的能量（energy）。健康人从食物中摄取和消耗的能量应保持相对平衡状态，如果人体长期能量摄入不足，会消瘦及免疫功能下降，引起其他疾病；相反长期能量摄入过剩，会转化为脂肪贮存于体内，引起肥胖，进而导致一系列退行性疾病。因此能量不仅是维持机体正常生命活动的基础，也与其他营养素的正常代谢息息相关。

1. 能量单位　目前国际上能量的单位（unit of energy）为焦耳（Joule，J）。1焦耳即是用1牛顿的力使1kg的物质移动1m所消耗的能量。常用千焦（kJ）和兆焦（MJ）作为单位。以往营养学上采用卡（cal）或千卡（kcal）、兆卡（Mcal）表示能量。1千卡即是将1升纯水从15℃升到16℃时所吸收的能量。1kJ＝0.239kcal，1kcal＝4.184kJ。每克碳水化合物、脂肪、蛋白质在体内氧化所产生的能量分别为16.74kJ（4kcal）、37.66kJ（9kcal）、16.74kJ（4kcal）。

2. 人体的能量消耗　人体的能量消耗主要用于维持基础代谢、食物热效应、体力活动（尤其是劳动）和生长发育（儿童、青少年、孕妇等）等四个方面。

基础代谢是指维持机体基本生命活动的能量消耗。即在无任何活动、全身肌肉松弛、消化系统处于静止状态的情况下，用以维持体温、呼吸、心搏等所需要的热能消耗。常用基础代谢率（basal metabolism rate，BMR）表示。基础代谢率在周围环境温度恒定（18～25℃），空腹状态（进食后12小时），人处于早上清醒、静卧状态的情况下测定。影响基础代谢率的因素有体表面积、年龄、性别、环境温度和气候、内分泌（甲状腺影响最大）等。一般BMR男性比女性高，儿童和青少年比成人高，寒冷环境比温热气候高。体表面积越大则散热越多。食物热效应（thermic effect of food，TEF）是指进食后数小时内发生的能量消耗增加现象，也称为食物的特殊动力作用（specific dynamic action，SDA）。这是食物在消化、吸收转运、代谢和储存过程中体内能量消耗的结果。摄入蛋白质、脂肪、碳水化合物能量消耗分别增加30%～40%、4%～5%和6%，以膳食蛋白质所产生的TEF最大。进食时要把食物热效应额外消耗的能量考虑在内，使能量代谢保持平衡。

体力活动是影响人体能量消耗的最主要因素。能量消耗的多少与体力活动的强度、持续时间及熟练程度等有关。其中劳动强度为主要影响因素。我国按三级划分劳动强度，即轻劳动、中等劳动和极重劳动。劳动强度与能量消耗的多少呈正相关。

儿童、青少年的能量消耗，还应包括生长发育所需的能量。曾经报道，每增加1g新组织，约需20.9kJ（5.0kcal）能量。怀孕妇女除了本身的能量需要外，还要提供体内胎儿

迅速发育所需的能量，尤其在怀孕后半期需要量更大。儿童、青少年、孕妇的能量需要见表 13-1-1。

3. 能量消耗的测量　能量消耗量是估计能量需要量的关键。人体能量消耗量的测定分为直接测定法和间接推算法两种。直接法指测定机体耗氧量和二氧化碳产生量等方法，间接法则通过计算总能量摄入和记录心率推算出能量消耗量。

4. 食物来源和参考摄入量　人体能量摄入与消耗应保持平衡，长期摄入过多或过少均不利于健康。一般成年人能量的摄入量和消耗量应保持平衡，体重恒定。不同人群的能量推荐量可参考中国营养学会 2000 年制定的《中国居民膳食营养素参考摄入量》。

评价成年人能量营养状况常用指标是体质指数（body mass index，BMI）。BMI=体重(kg)/身高(m^2)。WHO 建议 BMI<18.5 为营养不良，18.5～25 为正常，>25 为超重或肥胖。

人体能量的主要来源为食物中的碳水化合物、脂肪和蛋白质。根据我国人民的饮食习惯及营养要求，膳食中碳水化合物提供的能量占总能量的 55%～65%，脂肪占 20%～30%，蛋白质占 10%～15%为宜。

中国居民膳食能量推荐摄入量（recommended nutrient intakes，RNIs）见表 13-1-1。

表 13-1-1　能量和蛋白质的 RNIs 及脂肪供能比

年龄(岁)	能量#				蛋白质 RNIs/g		脂肪占能量百分比
	RNIs/MJ		RNIs/kcal				
	男	女	男	女	男	女	
0～	0.4MJ/kg		95kcal/kg*		1.5～3g/(kg·d)		45～50
							35～40
0.5～							
1～	4.60	4.40	1100	1050	35	35	35～40
2～	5.02	4.81	1200	1150	40	40	30～35
3～	5.64	5.43	1350	1300	45	45	30～35
4～	6.06	5.83	1450	1400	50	50	30～35
5～	6.70	6.27	1600	1500	55	55	30～35
6～	7.10	6.67	1700	1600	55	55	30～35
7～	7.53	7.10	1800	1700	60	60	25～30
8～	7.94	7.53	1900	1800	65	65	25～30
9～	8.36	7.94	2000	1900	65	65	25～30
10～	8.80	8.36	2100	2000	70	65	25～30
11～	10.04	9.20	2400	2200	75	75	25～30
14～	12.00	9.62	2900	2400	85	80	25～30
18～							20～30
体力活动 PAL▲							
轻	10.03	8.80	2400	2100	75	65	20～30
中	11.29	9.62	2700	2300	80	70	20～30
重	13.38	11.30	3200	2700	90	80	20～30
孕妇	—	+0.84	—	+200	—	+5，+15，+20	20～30
乳母	—	+2.09	—	+500	—	+20	20～30
50～							20～30
体力活动 PAL▲							
轻	9.62	8.00	2300	1900	—	—	20～30
中	10.87	8.36	2600	2000	—	—	20～30
重	13.00	9.20	3100	2200	—	—	20～30

13

续表

年龄(岁)	能量#				蛋白质 RNIs/g		脂肪占能量百分比
	RNIs/MJ		RNIs/kcal				
	男	女	男	女	男	女	
60～					75	65	20～30
体力活动 PAL▲							
轻	7.94	7.53	1900	1800	—	—	20～30
中	9.20	8.36	2200	2000	—	—	20～30
70～					75	65	20～30
体力活动 PAL▲							
轻	7.94	7.10	1900	1700	—	—	20～30
中	8.80	8.00	2100	1900	—	—	20～30
80～	7.74	7.10	1900	1700	75	65	20～30

注：# 各年龄组的能量的 RNIs(推荐摄入量)与其 EAR(平均需要量)相同；* AI (适宜摄入量)，非母乳喂养应增加 20%；PAL▲体力活动水平；凡表中数字缺如之处表示未制定该参考值

(二) 蛋白质代谢 蛋白质(protein)含有碳、氢、氧、氮，是人体氮的唯一来源。一切组织、细胞均由蛋白质组成。蛋白质构成酶、激素、抗体等，并调节渗透压和酸碱平衡。机体所消耗的热能约 12%～14%由蛋白质供给，蛋白质是生命的存在形式，也是生命的物质基础。

1. 消化吸收　食物中的各种蛋白质经过胰腺及胃肠道中一系列消化酶的连续水解作用，最终以游离氨基酸的形式被小肠吸收。小肠中氨基酸的吸收是耗能的主动吸收过程，酸性、碱性、中性氨基酸分别与几类特殊的载体蛋白质结合，通过钠泵被吸收。食物蛋白质经消化吸收后，氨基酸经血液运送到各组织，参与氨基酸代谢库。

2. 必需氨基酸和条件必需氨基酸　氨基酸是组成蛋白质的基本单位，有八种氨基酸在体内不能合成，必需从膳食中供给，这些氨基酸称为必需氨基酸(essential amino acid，EAA)。分别为赖氨酸、缬氨酸、色氨酸、苯丙氨酸、蛋氨酸、苏氨酸、亮氨酸、异亮氨酸。而婴幼儿有九种必需氨基酸，组氨酸在体内合成量不足，所以是婴幼儿所必需的。非必需氨基酸(non-essential amino acid，NEAA)也是机体代谢中不可缺少的物质，但可以在体内合成，不一定要从膳食中得到。如半胱氨酸可从蛋氨酸转变而来，酪氨酸可从苯丙氨酸转变而来。如果半胱氨酸和酪氨酸摄入量足够，就能节省必需氨基酸蛋氨酸和苯丙氨酸的量。半胱氨酸和酪氨酸归为条件必需氨基酸。即在早产儿或有些急慢性疾病时，会发生缺乏而必须从膳食中供应，这些在某些条件下合成受限的氨基酸称为条件必需氨基酸。

3. 蛋白质互补作用　食物蛋白质的营养价值取决于其在体内的消化吸收率和利用率，利用率又取决于必需氨基酸的种类、数量和相互比例。食物蛋白质中氨基酸的组成成分与人体需要的氨基酸模式越接近，利用率和营养价值越高，也越容易被利用和储存。

动物性蛋白质如蛋、奶、鱼等和大豆蛋白质中的氨基酸组成与人体组织蛋白质的氨基酸组成接近，营养价值较高，称为优质蛋白质。谷物蛋白质如小麦蛋白质中相对缺乏赖氨酸、色氨酸，玉米蛋白质中缺乏色氨酸，使食物蛋白质成为机体蛋白质的过程受到限制，因此营养价值较低。所缺乏的一种或几种氨基酸就称为限制氨基酸(limiting amino acid)。大豆富含赖氨酸，如将谷物与豆类同时摄入机体，可得到合适而充足的赖氨酸和色氨酸，且总氨基酸的种类和比例齐全，有利于机体蛋白质合成的需要，有利于健康。这种将两种或两种以上的食物混合食用，其中所含必需氨基酸互相搭配，取长补短，从而提高营养价值的作用称为蛋白质互补作用。如小麦、小米、大豆、牛肉，单独食用时生理价值分别为 67、57、64、69，而混合摄入时可高达 89。为充分发挥蛋白质的互补作用，食物的生物学属性越远越好，搭配的食物种类越多，食用时间越接近，效果越好。蛋白质互补作用见表 13-1-2。

表 13-1-2　食物蛋白质的互补作用

蛋白质来源	蛋白质摄入占总蛋白质摄入量(%)	单独摄入时生理价值	混合摄入时生理价值
小麦	39	67	89
小米	13	57	
大豆	22	64	
牛肉	26	69	
小麦	25	67	74
小米	19	57	
大豆	34	64	
豌豆	22	48	

13

在某些植物蛋白质中添加它的限制氨基酸，可以提高蛋白质的生物学价值，称为氨基酸强化，这种方法可以大大提高植物蛋白质的营养价值。

4. 食物来源和参考摄入量　蛋白质广泛存在于动植物食物中，一般认为动物蛋白质营养价值高，如蛋、奶、肝、瘦肉、鱼等，蛋白质的利用率高，称为优质蛋白质。植物性蛋白质是膳食蛋白质的主要来源。但植物性蛋白质除大豆类食品外，氨基酸组成有缺陷、利用率较低。如何提高植物性蛋白质的营养价值已日益受到人们的关注，植物性蛋白质可以通过蛋白质互补作用进行合理搭配或适当的氨基酸强化而进行改造。大豆类食品蛋白质含量高，氨基酸组成较合理，利用率也较高。我国是大豆生产大国，提倡多吃大豆制品，不仅能提供丰富的优质蛋白，还有降低血脂等许多功能。

根据我国膳食结构模式，我国居民膳食蛋白质推荐摄入量(RN1s)为：成年男性和女性按活动强度分别为75～90g/d和65～80g/d，孕妇和乳母另加5～20g/d，老年男女分别减为75g/d和65g/d。青少年为80～85g/d，儿童35～75g/d，婴儿为1.5～3g/d(表13-1-1)。

按能量计算，蛋白质摄入应占膳食总能量的11%～14%，儿童青少年为13%～14%。为保证膳食中有一定数量的优质蛋白，一般要求动物性蛋白质和大豆蛋白质应占膳食蛋白质的30%～50%。

(三) 脂类代谢　脂类(lipids)是生物体内难溶于水而易溶于有机溶剂的有机物质的统称，包括脂肪和类脂。人类脂类总量约占体重的10%～20%，肥胖者可占30%～60%。

1. 脂肪和类脂　脂肪，又称三酰甘油，占体内总脂量的95%左右，是体内燃料的重要储存库。主要功能是氧化供能，每克脂肪氧化后可产生9kcal的能量，脂肪细胞中三酰甘油含量高达99%。脂肪能促进脂溶性维生素的吸收，还有防止散热、支持和保护脏器的作用。植物脂肪碳链较短，不饱和脂肪酸比例高，因此熔点较低，常温下为液态，但椰子油和棕榈油例外。动物脂肪碳链较长，饱和脂肪酸比例高，常温下为固态，但鱼油例外。

胆固醇、磷脂和糖脂总称为类脂，约占全身脂量的5%左右，主要维持正常生物膜的结构和功能，并以半流体样基质形式供许多膜蛋白分布其中，也是机体各器官组织，尤其是神经组织的基本组成成分。胆固醇又是体内合成类固醇激素及胆汁酸、维生素D的主要原料，磷脂对脂肪的吸收、转运和储存起了主要作用。糖脂在脑髓和神经组织中含量丰富，与神经兴奋传导中受体作用也有关。

2. 脂肪酸的构成　脂肪酸是构成脂肪、磷脂及糖脂的基本物质。自然界里各种脂肪酸的碳链长度和饱和度不同，脂肪酸的碳链长度通常为4～22个碳原子，可分为饱和、单不饱和、多不饱和脂肪酸。饱和脂肪酸(saturated fatty acids)不含双键，不饱和脂肪酸(unsaturated fatty acids)含有一个或多个双键。其中有一个双键的脂肪酸称为单不饱和脂肪酸，如油酸。有两个以上双键的脂肪酸称为多不饱和脂肪酸，如亚麻酸、亚油酸和花生四烯酸等。

多不饱和脂肪酸按照其第一个双键与碳链甲基端的距离编为n-3、n-6、n-7、n-9族脂肪酸，根据氢原子在不饱和链的同侧或两侧，还可分为顺式不饱和脂肪酸(cis)和反式不饱和脂肪酸(trans)。按人体的必需性，则可分为必需脂肪酸(essential fatty acid，EFA)和非必需脂肪酸(non-essential fatty acid，NEFA)。

3. 脂肪酸的作用

(1) 必需脂肪酸：必需脂肪酸是指人体不能自身合成的一些多不饱和脂肪酸，如亚油酸、α-亚麻酸等。必需脂肪酸是细胞的基本成分，参与细胞膜和线粒体的结构组成，在体内参与磷脂的合成。还与胆固醇的代谢密切有关，胆固醇与必需脂肪酸结合后，才能在体内转运，进行正常代谢。缺乏必需脂肪酸，可引起皮肤损害，出现皮疹、生长迟缓、生殖障碍等。

近年研究表明，必需脂肪酸除了n-6族的亚油酸外，还有n-3族的α-亚麻酸，它们在体内不能合成，必须由食物供给(表13-1-3)。亚油酸是n-6系脂肪酸，人体内只要供给足量的亚油酸(n-6)，就能合成其他n-6类脂肪酸，如γ-亚麻酸、花生四烯酸。花生四烯酸是合成前列腺素等的主要物质。亚油酸、α-亚麻酸是人体健康所必需的，但如合成数量不足，就必须由食物供给。α-亚麻酸(n-3)在体内可衍生为二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid，EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid，DHA)。

(2) 多不饱和脂肪酸(PuFA)：多不饱和脂肪酸(PuFA)分为n-3、n-6、n-7、n-9族等系列。具有生物学意义的主要是n-3和n-6 PuFA。其中亚油酸是n-6 PuFA的前体，α-亚麻酸是n-3 PuFA的前体。

PuFA对维持细胞膜功能和生长发育起着重要作用，n-6 PuFA能调节下丘脑功能，促进生长发育。n-3 PuFA有健全脑和视网膜的功能。其中最受关注的是EPA和DHA。

EPA是DHA的前体，同属n-3系脂肪酸。EPA有降低血清胆固醇、抑制血小板聚集的作用，能预防动脉粥样硬化和血栓的形成，对提高机体免疫能力，预防心脑血管疾病、癌症有一定的作用。DHA能促进脑和视网膜的正常功能。DHA是视网膜中最丰富的多不饱和脂肪酸，能维持视紫红质的正常功能。也是神经突触的重要组成成分，与智力发育密切有关。研究表明，富含DHA和EPA的鱼油能抑制结肠癌、乳腺癌、前列腺癌等癌症的生长，对高血压、哮喘、关节炎等也有一定的疗效，它们对婴儿和幼儿的正常发育也是必不可少的。n-6族脂肪酸在植物油中含量特别丰富。n-3族脂肪酸主要存在于鱼类、绿叶蔬菜、豆类和海产品中，尤其是深海鱼类中含量丰富。n-3族多不饱和脂肪酸约占鱼油总脂肪酸的75%。在结构上EPA较DHA碳

表 13-1-3 日常动植物油脂中各种脂肪酸含量

品名	脂肪酸(g/100g 可食部分)								
	C12：0	C12：0	C14：0	C16：0	C18：0	C18：1 n-9	C18：2 n-6	C18：3 n-3	C20：5 n-3	C22：6 n-3
食用油脂		月桂酸	豆蔻酸	棕榈酸	硬脂酸	油酸	亚油酸	α-亚麻酸	二十碳五烯酸	二十二碳六烯酸
牛脂	—	0.9	3.7	24.9	18.9	36.0	3.1	0.6	—	—
黄油	7.0	2.3	8.2	21.3	9.8	20.4	1.8	1.2	—	—
可可脂	—	—	0.1	25.4	33.2	32.6	2.8	0.1	—	—
玉米油	—	—	—	12.0	2.0	25.0	60.0	0.5	—	—
棉籽油	—	—	0.8	22.7	2.3	17.0	51.5	0.2	—	—
猪脂	0.1	0.2	1.3	23.8	13.5	41.2	10.2	1.0	—	—
橄榄油	—	—	—	13.0	2.5	74	9.2	0.5	—	—
棕榈核仁油	7.2	47.0	16.4	8.1	2.8	11.4	1.6	—	—	—
棕榈油	—	0.1	1.0	43.5	4.0	36.6	9.1	0.2	—	—
红花油	—	—	—	6.5	2.5	11.5	79.0	0.5	—	—
氢化大豆棕榈油	0.2	0.4	0.4	19.3	9.9	50.6	13.5	0.6	—	—
人造植物奶油(条状)	2	1	10	23	9	31	7	1	—	—
人造植物奶油(筒装)	1	1	1	12	8	22	52	1	—	—
菜籽油	—	—	—	5	1	62	22	9	—	—
大豆油	—	—	—	10	4	24	51	7	—	—
椰子油	14	45	17	8	3	6	2	—	—	—
肉、鱼禽类										
瘦牛肉(生)	—	—	0.17	1.4	0.74	2.4	0.2	0.01	—	—
鸡肉(生)	—	—	0.01	0.3	0.1	0.3	0.2	0.01	0.01	0.02
银鳟鱼(生)	—	—	0.3	0.6	0.2	1.2	0.3	0.2	0.3	0.5
金枪鱼(罐装)	—	—	0.03	1.4	0.1	2.8	2.7	0.07	0.03	0.1

链长，不饱和键更多，更易掺入细胞膜磷脂中而改变膜的流动性和调节膜的功能，且能降低三酰甘油的水平。适当增加鱼类，尤其是海鱼的进食量，可以提高 n-3 系 PuFA 量。

PuFA 有很多优点，能降低血清胆固醇和低密度脂蛋白（LDL），但也会降低高密度脂蛋白（HDL），还会产生脂质过氧化反应，产生自由基，对机体造成一定的损害。据报道 n-3 系 PuFA 有抑制免疫功能的作用。因此，PuFA 在膳食中应该有合适的比例。

（3）单不饱和脂肪酸：流行病学调查发现，地中海地区居民，常年来摄入高脂肪饮食，供热比达 40%，但冠心病发病率很低，究其原因，当地食用油以橄榄油为主，而橄榄油富含单不饱和脂肪酸。研究表明单不饱和脂肪酸能降低血清胆固醇、低密度脂蛋白和三酰甘油，而不降低高密度脂蛋白，有预防冠心病、动脉粥样硬化的作用，单不饱和脂肪酸不仅具有多不饱和脂肪酸的优点，还能避免脂质过氧化、抑制机体免疫能力的缺点。因此，在膳食中应以单不饱和脂肪酸来取代部分饱和脂肪酸。食用油脂中的单不饱和脂肪酸主要为油酸。橄榄油和茶油富含油酸，含量高达 80%，棕榈油中含量约 40%。

（4）反式脂肪酸 反式脂肪酸（trans fatty acid）是多不饱和脂肪酸通过氢化作用所产生的，在氢化过程中这些脂肪酸的空间构象发生变化，某些天然的顺式双键转变为反式。研究表明，进食反式不饱和脂肪酸可使血清胆固醇、低密度脂蛋白（LDL）、极低密度脂蛋白（VLDL）浓度升高，高密度脂蛋白（HDL）降低，增加了冠心病的危险性，因此宜控制反式不饱和脂肪酸的摄入量。人造黄油、氢化油脂、代可可脂、起酥油等食品是反式脂肪酸的主要来源。

4. 食物来源和参考摄入量 膳食中脂肪主要来源于动物的脂肪组织、肉类及植物的种子。天然食物中的各种脂肪酸，多以三酰甘油的形式存在，畜肉脂肪中饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸含量多，而不饱和脂肪酸含量较少。植物油中以不饱和脂肪酸为主但椰子油例外（表 13-1-3）。亚油酸广泛存在于植物油中，亚麻酸在豆油和紫苏油中较多。二十碳五烯酸（EPA）和二十二碳六烯酸（DHA）在海鱼、贝类中含量较高。胆固醇含量丰富的食物有脑、肝、肾等动物内脏、蛋黄、蟹黄、鱼子等（表 13-1-4）。奶类和鱼类中含量较低。含磷脂较多的食物有蛋黄、瘦肉、肝脏肾脏等内脏、大豆、麦胚和花生等。

表 13-1-4 常见食物中胆固醇含量

单位：mg/100g

品名	胆固醇	品名	胆固醇	品名	胆固醇
火腿肠	57	猪脑	2571	鸡蛋	585
腊肠	88	猪肉（肥瘦）	80	鸡蛋黄	2850
香肠	59	猪舌	158	鸭蛋（咸）	1576
方腿	45	猪小排	146	鳊鱼	94
火腿	98	猪耳	92	鲳鱼	77
酱驴肉	116	鸡	106	鲳鱼子	1070
酱牛肉	76	鸡翅	113	鳝鱼	126
酱羊肉	92	鸡肝	356	带鱼	76
腊肉（培根）	46	鸡腿	162	墨鱼	226
牛肉（瘦）	58	鸭	112	鲜贝	116
牛肉（肥）	133	烤鸭	91	基围虾	181
牛肉松	169	鸭肫	153	河蟹	267
午餐肉	56	炸鸡	198	蟹黄（鲜）	466
羊肝	349	牛乳	9	甲鱼	101
羊脑	2004	牛乳粉（全脂）	71	蛇肉	80
羊肉（瘦）	60	牛乳粉（脱脂）	28	田鸡	40
羊肉（肥）	148	酸奶	15	蚕蛹	155
羊肉串（电烤）	109	豆奶粉	90	蝎子	207
猪肝	288	鹌鹑蛋	515	猪肾	354

中国营养学会 2000 年参考了各国不同人群脂肪的摄入量，提出我国居民每日膳食脂肪参考摄入量（DRIs）。建议脂肪的摄入量应＜膳食总能量的 30%，一般人群为 20%～25%。青少年为 25%～30%，胆固醇的摄入量不得超过 300mg。多不饱和脂肪酸 n-6：n-3＝4：1，饱和脂肪酸（S）：单不饱和脂肪酸（M）：多不饱和脂肪酸（P）之间的比例即 S：M：P＝1：1：1。

（四）碳水化合物（糖类）代谢 碳水化合物（carbohydrates）亦称糖类（saccharide），是自然界中最丰富的有机物，由碳、氢和氧三种元素组成。由于分子式中氢和氧的比例恰好与水相同也为 2：1，好似碳与水的化合物，因而命名为碳水化合物。

1. 碳水化合物的分类 根据FAO/WHO的报告将碳水化合物按照其聚合度分为糖、寡糖和多糖三类。新的分类表如表13-1-5。

表13-1-5 主要的膳食糖类(碳水化合物)

分类	亚组	组成
糖(1～2)*	单糖	葡萄糖、半乳糖、果糖
	双糖	蔗糖、乳糖、麦芽糖
	糖醇	山梨醇、甘露醇、木糖醇
寡糖(3～9)	麦芽低聚寡糖	麦芽糊精
	其他杂寡糖	棉子糖、水苏糖、低聚果糖
多糖(≥10)	淀粉	直链淀粉、支链淀粉、变性淀粉
	非淀粉多糖	纤维素、半纤维素、果胶、亲水胶质物

注:引自FAO/WHO.1998;*括号内为单糖分子(糖单元)数

糖包括单糖、双糖和糖醇。单糖是不能再水解的最简单的碳水化合物,有3～7个碳原子。主要有葡萄糖、果糖、半乳糖等。每分子能水解生成两分子单糖的碳水化合物称双糖。主要有蔗糖、麦芽糖、乳糖等。糖醇是一类多羟基醇,如山梨醇、甘露醇、木糖醇等。寡糖又称低聚糖,由3～9个单糖分子通过糖苷键构成的聚合物。寡糖又分为麦芽寡糖和杂寡糖。麦芽寡糖最终水解产生的是葡萄糖,而杂寡糖水解产生的为多种单糖。人体不能消化吸收杂寡糖,但人体自己合成的杂寡糖如低聚果糖等,属于益生元类,能在结肠中发酵,促进有益菌如双歧杆菌的生长,抑制有害菌的增殖。

十个或十个以上单糖分子的聚合物称为多糖。多糖一般不溶于水,无甜味,在酶与酸的作用下最后水解成为单糖。多糖分为淀粉和非淀粉多糖两类。淀粉是人类的主要食物。因不同的聚合方式分为直链和支链淀粉:直链淀粉遇碘产生蓝色反应,食物容易"老化",产生难消化的抗性淀粉;支链淀粉遇碘产生棕色反应,食物容易糊化,消化率高。不同食物中直链和支链淀粉的含量不同。食品含支链淀粉越多糯性越大。非淀粉多糖80%以上组成植物细胞壁,包括纤维素、半纤维素、果胶等,是膳食纤维的主要组成。

人体吸收的碳水化合物60%是淀粉类形式。淀粉是最主要的食物,人体主要从粮谷类淀粉中获得能量以维持生命。

碳水化合物是人类膳食最丰富、最经济的能量来源,在体内通过三羧酸循环直接氧化,能迅速提供机体能量。中枢神经系统只能靠葡萄糖供能。碳水化合物也是构成机体的重要物质,糖蛋白、糖脂、黏蛋白的组成都离不开碳水化合物。碳水化合物还参与蛋白质和脂肪的代谢,具有节省蛋白质作用和抗生酮作用。进食不含碳水化合物的膳食,会出现代谢及肠功能紊乱。

近年来发现,碳水化合物在参与调节血脂、血糖,改善肠道菌群,防止慢性病等更多方面发挥作用。

2. 血糖生成指数 1981年Jenkins首次提出血糖生成指数(glycemic index,GI)的概念,用来表示进食不同食物引起血糖浓度变化的程度。GI是指在一定时间内,人体食用含50g碳水化合物的某种食物后与相当量的标准食物(葡萄糖)体内血糖水平应答的比值(用百分数表示)。GI反映该食物碳水化合物被利用的程度。食物血糖生成指数大于70为高GI食物,小于55为低GI食物,55～70为中GI食物。GI高的食物,进入胃肠道消化快,吸收完全,葡萄糖迅速进入血液;GI低的食物,在胃肠道停留时间长,释放缓慢。血糖升高越趋缓和,葡萄糖在人体的扩散速度就越缓慢。

不同食物的变化很大,常见食物的GI见表13-1-6。GI可作为膳食搭配、食物加工和食物营养价值研究的一个指标。1998年联合国粮农组织(FAO)与WHO专家评议会

表13-1-6 不同食物的血糖生成指数(GI)

血糖生成指数(%)	食 物
90～105	葡萄糖(97)、麦芽糖(105)
80～90	面条(82)、白糖(84)、大米饭(80)、白馒头(88)、酸奶(83)、米饼(82)、烙饼(80)、桂格燕麦片(83)、糯米饭(87)
70～79	小米饭(71)、南瓜(75)、玉米片(73)、胡萝卜(71)、西瓜(72)、蜂蜜(73)、油条(75)、蚕豆(79)、土豆泥(73)、梳打饼干(72)、白面包(70)、华夫饼干(77)、炸薯条(75)
60～69	荞麦面馒头(67)、小麦片(69)、甜菜(64)、葡萄干(64)、菠萝(66)、黄豆挂面(66)、蔗糖(65)、玉米粉(68)、熟土豆(66)、大麦粉(66)、冰激凌(61)、比萨饼(60)
50～59	猕猴桃(52)、芒果(55)、香蕉(52)、荞麦(54)、意大利面条(55)、甜玉米(55)、山药(51)、甘薯(54)、爆玉米花(55)、荞麦面条(59)
40～49	柑橘(43)、乳糖(46)、葡萄(43)、可乐(40)、巧克力(49)、黑米饭(42)、通心面(45)、老年奶粉(41)、蒸芋头(48)、达能闲趣饼干(47)、青豆(48)、布丁(43)
30～39	扁豆(38)、苹果(36)、梨(36)、藕粉(33)、干杏(31)、酸乳酪(36)、达能牛奶香脆(39)、苕粉(34)
20～29	降糖奶粉(26)、绿豆(27)、果糖(23)、豆腐干(24)、四季豆(27)、樱桃(22)、李子(24)、柚子(25)、桃子(28)、牛奶(28)、冻豆腐(22)
10～19	大豆(18)、花生(14)、低脂奶粉(12)、土豆粉条(14)、雪魔芋(17)

建议健康人应多选择血糖生成指数低的食品。有利于改善碳水化合物的耐受性，抑制餐后血糖及胰岛素的升高，还能降低胆固醇和三酰甘油。血糖生成指数可以广泛应用于糖尿病、高血压、肥胖等患者的膳食管理，居民的营养教育，进而扩展到运动员等的膳食管理中。

3. 膳食纤维　膳食纤维(dietary fiber)的主要成分是非淀粉多糖，它虽然不能被人体消化吸收和利用，但与人体的健康息息相关。因此推荐为必需摄入的碳水化合物。膳食纤维主要包括纤维素、半纤维素、果胶、树胶、海藻多糖及木质素等。近年来，一些不能被人体消化酶所分解的物质如抗性淀粉、抗性低聚糖及甲壳素(来源于动物不能被消化的物质)等也被列入膳食纤维，这类物质含量虽少，但也具有一定的生理活性。

膳食纤维可分为两类，一类为可溶性的，一类为不可溶性的。可溶性的膳食纤维包括果胶、树胶、海藻多糖等亲水胶体物质和部分半纤维素；不可溶性膳食纤维包括纤维素、木质素和部分半纤维素等。

研究表明进食粗粮或富含膳食纤维的食物对肠癌、憩室病、便秘、痔疮、肥胖症、心脏病及高胆固醇血症、阑尾炎等疾病有预防作用。如可溶性膳食纤维可以降低餐后血糖，对2型糖尿病有一定的作用。膳食纤维能促进肠蠕动，加速肠内容物通过肠道的时间，稀释和吸附肠道内容物，有助于毒物及潜在致癌物的排泄，对肠癌的发生有防护作用。豆胶、果胶、羟甲纤维素等能促进胆汁酸排泄，降低血清胆固醇，特别是低密度脂蛋白。膳食中补充膳食纤维能增加排出粪便中脂肪，有助于控制肥胖症，还能降低肠内压力，改善老年人憩室病症状。

谷类、薯类、豆类、蔬菜、水果是膳食纤维的良好来源，膳食应以谷类食物为主，增加豆类食品和蔬菜、水果的摄入量。建议每人每日应摄入20～35g膳食纤维为宜。

4. 消化吸收　食物中的碳水化合物主要是淀粉，淀粉必须先转变为单糖，以葡萄糖、果糖、半乳糖的形式才能被机体吸收利用。淀粉在体内经过唾液、胰淀粉酶的初步消化，在小肠黏膜细胞刷状缘经α-葡萄糖苷酶、蔗糖酶、麦芽糖酶、乳糖酶作用，继续水解，转化为葡萄糖、半乳糖、果糖等。消化生成的单糖主要在小肠上部吸收，葡萄糖、半乳糖通过钠泵主动转运，需要消耗能量。葡萄糖吸收速率恒定，餐后血糖在30～60分钟即可达到高峰，果糖在肠道内由一种蛋白质和葡萄糖转运体(glucose transporter)送入肠黏膜上皮细胞内，不伴随钠的转运，也不耗能，故吸收较慢。吸收入血的单糖主要是葡萄糖，经门静脉入肝，部分经肝静脉进入体循环，运送到各组织，以供机体的需要。

5. 食物来源和参考摄入量　食物中的碳水化合物主要来自粮谷类、薯类和豆类等，还包括糖果、酒类、饮料等纯碳水化合物。粮谷类一般含碳水化合物60%～80%，薯类含15%～29%，豆类为40%～60%。单糖和双糖的来源主要是糖果、甜食、糕点、蜂蜜、甜味水果、含糖饮料等。目前还没有确定人体碳水化合物的适宜摄入量。每人每天至少摄入50g的碳水化合物，以防止低碳水化合物膳食所造成的代谢反应。根据我国膳食碳水化合物的实际摄入量，中国营养学会建议碳水化合物应占膳食总能量的55%～65%，这些碳水化合物来源应广泛，包括淀粉、不消化的抗性淀粉、非淀粉多糖和低聚糖类等碳水化合物。限制纯热能食物如糖的摄入量，提倡摄入营养素/能量密度比值高的食物，以保障人体能量充足和营养素的需要。

第二节　营养状态检测与评价

王卫平

营养状态检测与评价(nutritional status detection and assessment)主要指对个体营养状况进行判定，从而为临床诊断和治疗提供依据。包括临床情况检查、膳食营养计算、体格测量和实验室测定几个方面的综合分析评价。营养状态的评价应该成为婴幼儿、长期服用药物的老年人、精神病患者和患有全身性疾病长达数日以上患者的常规检查项目。

(一) 临床情况　对与营养障碍性疾病有关的病史和临床表现，有的具有特异性，有的则无特异性，因此常需与其他评价结果相互参照分析，才可能得出比较正确的结论。患有急、慢性感染性疾病史，近期有创伤或外科手术史，偏食习惯以及来自某些元素缺乏地区等病史资料可以提示营养障碍性疾病的可能性和进一步诊察的方向。

有些营养障碍性疾病的临床表现具有一定的特异性，应特别重视，按人体部位分述如下：

1. 眼睛　维生素A缺乏时视网膜杆状细胞的暗适应能力下降，在夜晚或微弱光线下视物不清，称为夜盲症；同时常有干眼症和角膜脱落细胞堆积形成的"毕脱斑"出现，是上皮细胞代谢障碍的结果。维生素B_2缺乏时，眼角膜四周充血、血管增生，患者怕光、不自主流泪，常伴有结膜炎和睑缘炎。

2. 嘴　口角炎和唇炎是维生素B_2缺乏时常有的症状。

3. 舌　维生素B_2和烟酸缺乏时，常见舌体肿大，失去正常颜色而呈紫红色。

4. 齿龈　维生素C缺乏时，齿龈发炎肿胀，颜色呈深红或紫红，极易出血，严重者可见齿龈与牙齿分离甚至牙齿脱落。

5. 颈部　缺碘时可见甲状腺肿大。

6. 皮肤　毛囊角化是维生素A缺乏的常见体征；维生素B_2缺乏则可能出现脂溢性皮炎或阴囊皮炎；维生素C缺乏严重者可出现皮下出血，常为毛囊周围出血；癞皮病皮炎是维生素PP缺乏的特异性表现。

7. 骨骼　婴幼儿中维生素C缺乏常引起骨膜下出血，小儿因疼痛而拒抱，下肢呈保护性屈曲位，行动受限，称为"假性瘫痪"；维生素D缺乏可以影响儿童的骨骼生长发育，临床随年龄不同出现方颅、肋串珠、肋外翻、鸡胸、X形腿和O形腿等表现。

(二) 膳食营养计算　询问患者或其家属，了解患者在某一段时间(常为最近1～3天)内的每日进餐次数、食物种类(包括点心和水果等)、具体数量等内容。然后根据食物

成分表计算出每人每日的热能和其他各种营养素的摄入量，以及三餐比例。必要时还可以计算出必需氨基酸、脂肪酸和胆固醇的摄入量。最后将结果与参考摄入量标准进行比较，判定膳食营养的状况。现在，此种计算工作已经用电脑取代了手工计算。

(三) 体格测量 体格测量(physical measurements)指标主要包括身高、体重和皮下脂肪厚度，还有在儿童中比较常用的头围、胸围、上臂围等。其中，身高(height)反映了骨骼生长发育的情况，为较恒定的指标，在成人期对判定营养状况的意义不大。体重(weight)包括了体内各组织、器官和体液的总重量，主要反映了蛋白质、脂肪和水的代谢状况，动态观察能比较准确及时地了解营养性疾病的变化趋势和治疗效果。在发育旺盛的儿童时期，营养对体格生长的影响非常明显，因此可以用体格生长的单项指标、综合指标或纵向观测曲线作为营养状况的评价指标。随着年龄增长，影响体格发育的因素逐渐增加，尤其是进入青春发育期后，这些方法的可靠性显著减少。体内脂肪的部位分布也是评价的重要方面，躯干部分的脂肪堆积常常伴随着心脑血管疾病、高血压和糖尿病。

由于体格测量的指标在一定程度上反映了人体的营养状态，因此在临床上常被用为营养评价的指标。在评价某个体的体格测量结果时需要有参考值作为对照，通常是在全国或某地区对正常人群进行大规模普查测量，然后将数据按不同年龄、性别进行统计学处理，得出各测量项目的平均值和分布范围作为正常参考值。应当指出，这里的平均值绝不是"标准值"，它仅仅是测量值分布范围的一个"中点"，在它上下相当范围里的测量值都应被视为正常范围，此点将在下面介绍的具体方法中谈到。比较常用的体格测量评价方法(physical measurement evaluation method)有以下数项：

1. 年龄-体重　为单项指标评价方法，主要应用于儿童和青少年。以不同年龄阶段为单位，列出不同性别儿童的体重正常范围以及平均值。由于人群中体重分布呈偏态分布，故目前多以百分位数法制定正常范围，以第50百分位数作为基准值，相当于离差法的平均值，以其余百分位数为离散距，通常以第3,5,10,20,25,50,75,80,90,95,97等几个百分位数划分评价等级来进行体格或营养评价。第3百分位数(P_3)相当于离差法的平均值减2个标准差，第97百分位数(P_{97})相当于离差法的均值加2个标准差，从P_3到P_{97}包括了约全部样本的95%，被视为正常范围。小于P_3要考虑营养不良等可能性，大于P_{97}要注意肥胖症等疾病。

2. 年龄-身高　为单项指标评价方法，主要应用于儿童和青少年。按不同年龄分组，得出不同性别儿童的身高正常范围，也以第50百分位数(P_{50})作为基准值，以第3,5,10,20,25,50,75,80,90,95,97等几个百分位数划分评价等级来进行营养评价。

3. 身高-体重　为综合指标评价方法。以身高为单位，按年龄、性别列出不同身高的相应体重均值和标准差，均数加减2个标准差包括95%的人群。也可以第3,5,10,20,25,50,75,80,90,95,97等几个百分位数划分评价等级来进行营养评价。

4. 体质指数(body mass index, BMI)　因其与体脂相关性密切而被世界卫生组织推荐为诊断肥胖症的有效指标，BMI是指体重与身高平方的比值，BMI＝体重(kg)/身高$(m)^2$。在成人中，BMI>25为体重过度，BMI>30可以诊断为肥胖症；在儿童中，由于不同年龄阶段儿童的BMI随性别和性发育程度而变化，因此要将BMI与同年龄、性别儿童的正常值进行比较，BMI大于等于同性别同龄儿的第95百分位数可诊断为肥胖症，大于85百分位数为危险范围。

5. Kaup指数　主要用于评价儿童的体格和营养状态。判断标准：指数15～18为正常；<15为消瘦；>18为肥胖。

$$\text{Kaup指数}=\frac{\text{体重(kg)}}{[\text{身高(cm)}]^2}\times 10^4$$

(四) 实验室测定　对于营养状态的实验室测定目前主要为生化学测定。其方法基本为以下几个方面。①直接测定血液中各种营养素的水平；②测定各种营养成分经尿排出的速率；③测定血液或尿液中各种营养素的代谢产物；④测定与各种营养素有关的酶活性；⑤给予大剂量营养素后测定尿中排出量，即负荷试验；⑥测定与某些营养素转运、储存有关的结合载体(蛋白质、多肽等)浓度。

应用以上实验室测定方法的结果时，应该注意：①血液中某些营养素的含量不一定准确反映组织中的总体水平，在这种情况下应考虑采取其他方法弥补，如应用负荷试验等。②尿液中营养素或其代谢产物的排出量受到全日尿量和肾脏功能的影响，因此首先要确定肾脏功能正常，并要尽量采集24小时的尿标本，如因各种原因不能实现时，可同时测定尿中肌酐含量作为参照，肌酐是全身肌肉的分解产物，正常情况下每天的排出量比较恒定。

附：蛋白质-热量测定方面比较常用的实验室测定指标

蛋白质-热量测定(protein caloric determination)方面比较常用的实验室测定指标如下：

1. 血浆白蛋白(albumin)　在肝脏中合成，是血浆中含量最高的蛋白(为血浆蛋白总量的55%～65%)，半衰期较长(为21天)。除维持血浆渗透压外，还是血浆中很多物质的非特异性转运载体。蛋白质营养不良严重时含量才明显下降，同时出现相应的功能障碍表现。与后面提及的微量蛋白质比较，血浆白蛋白不是一个反映体内蛋白质营养状态的敏感指标，但是一个比较可靠的指标。

2. 转铁蛋白(transferrin)　半衰期为8天，其血清水平除了能反映蛋白质营养状态外，主要受体内铁储存能力的影响，在储存铁减少时转铁蛋白合成显著增加。由于儿童时期铁缺乏的可能性较大，再加上转铁蛋白对蛋白质营养不良的敏感性并不比血浆白蛋白高多少，因此临床应用价值不高。

3. 甲状腺素结合前蛋白(thyroxin-binding prealbumin)

具有转运甲状腺素等多种功能，是与视黄醇结合蛋白在血清中结合的一种微量蛋白。其半衰期仅为2天，故对蛋白质营养缺乏非常敏感，是持续监测蛋白质营养状态的良好指标。但是因其血清含量很低，使用该指标筛查轻度蛋白质-热量营养不良时，难于区别来自急性炎症反应的影响。

4. C-反应蛋白(C-reactive protein)　尽管其确切功能至今尚不完全明了，但明确知道急性炎症或创伤早期C-反应蛋白的血清水平急剧升高。在蛋白质营养缺乏时C-反应蛋白血清含量会明显下降，但在临床工作中常难于分辨来自并存的炎症或创伤的干扰，其临床应用受到限制。然而，在治疗急性炎症或创伤(包括外科术后)患者时，C-反应蛋白能够非常灵敏地反映炎症反应的进程，指导营养治疗的适时介入，因此成为治疗此类患者的良好监测指标。临床经验已经表明，C-反应蛋白血清水平开始下降意味着体内炎症反应转入修复期，此时进行适当的营养治疗对患者的康复极其有利。值得注意的是，此时甲状腺素结合蛋白水平往往会明显上升。如前所述，甲状腺素结合蛋白的增加与蛋白质营养状态的改善呈正相关关系。C-反应蛋白和甲状腺素结合蛋白的联合应用对于选择营养治疗的时机和疗效监测非常有用。

5. 视黄醇结合蛋白(retinol-binding protein)　为视黄醇的血清转运蛋白。分子量很小，在转运视黄醇时与甲状腺素结合前蛋白结合成复合状，通过肾小球时不会被滤出。将视黄醇送达周围组织后，与甲状腺素结合前蛋白的结合解离，单体的视黄醇结合蛋白在肾小球被滤出，进入肾小管后分解。视黄醇结合蛋白的半衰期非常短，仅为12小时，从理论上看，应该能灵敏地反映蛋白质的营养状态。但是视黄醇结合蛋白水平主要受维生素A营养状态的影响，而且还受肾功能的影响，因此在维生素A缺乏和肾功能障碍时不能正确反映蛋白质营养状态。

6. 胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor-1)　也称作生长调节素C(somatomedin C)。为一种多肽，具有介导生长激素的功能。半衰期非常短，仅为4小时，因此能够非常灵敏地反映蛋白质-热量营养不良。由于其血清水平不受急性炎症期影响，因此是检测和持续监测蛋白质营养的良好指标。然而，实验室方法价格不菲，临床应用受到一定限制。

7. 纤维结合蛋白(fibronectin)　半衰期为24小时，具有介导细胞黏附、分化、创伤修复等调理作用。在急性疾病或损伤时血清纤维连接蛋白下降，在蛋白质-热量营养不良时纤维连接蛋白血清水平也下降，在上述情况得以治疗好转后则明显回升。在上述两种情况并存时，难于区别纤维连接蛋白水平的变化反映了哪一种病理状态。

8. 尿肌酐-身高指数(creatinine-height index，CHI)　肌酸是肌肉运动的供能物质，肌酐是肌酸供能后的代谢产物，主要由尿中排出。测定尿中肌酐的排出量可以简便地了解肌肉的容量和营养情况，间接反映体内蛋白质-热量营养状态。因尿中肌酐排出量不恒定，故须采集24小时尿样。另外，尿中肌酐排出量还受个体的肌肉净重、年龄等因素影响，故用肌酐-身高指数进行校正。此方法在临床并不常用，主要受到尿样采集不方便、膳食中肌酸含量干扰以及个体差异较大等影响。

$$\mathrm{CHI}=\frac{24\text{小时尿中肌酐(mg/dl)}}{\text{相同身高正常儿童}24\text{小时尿中肌酐(mg/dl)}}$$

9. 3-甲基组氨酸排出量(3-methylhistidine excretion)　3-甲基组氨酸仅存在肌肉组织的肌动蛋白和肌纤蛋白中，在肌肉组织的正常代谢过程中3-甲基组氨酸被释放，并不再被利用。测定24小时内3-甲基组氨酸排出量能了解肌肉组织的蛋白质转换率，间接反映总体蛋白质的营养状态。蛋白质-热量营养不良时，患儿肌肉减少，转换率降低，尿中3-甲基组氨酸排出量减少。这种变化较CHI更明显。

第三节　平衡膳食安排

许兰文

合理营养是健康的物质基础，而平衡膳食(balanced diet)是合理营养的唯一途径。平衡膳食是指不同类型的、各式各样的食物按一定比例组成的膳食，以保证供给符合机体的生理状况、劳动条件及生活环境所需要的能量和营养素。但首先必须了解摄入的各种营养素的数量，才能设计出合理的膳食。

本节首先介绍营养素供给量标准，其后推荐最简单易行的平衡膳食宝塔，主要根据中国营养学会先后颁布的有关标准或文件。

(一) 膳食营养素供给量标准及其应用　人体每天都需要从膳食中获取各种营养物质来维持其生存、健康和社会生活。为了指导人们合理摄入各种营养素，从20世纪早期，营养学家就开始建议制定营养素的参考摄入量。从20世纪40年代到80年代，许多国家都制定了各自的推荐膳食供给量(recommended dietary allowance，简称RDA)。我国1955年开始制定"每日膳食中营养素供给量"(RDA)，作为计划和评价膳食的质量标准，制订食物发展计划和指导食品加工的参考依据。其着眼点是防止营养缺乏病。

随着科学研究和社会实践的发展，特别是强化食品及营养补充剂的发展，国际上自20世纪90年代初期就逐渐展开了关于RDA的性质和适用范围的讨论，认为RDA未考虑到防止慢性病。欧美各国先后提出了一些新的概念和术语，逐步形成了比较系统的新概念，即"膳食营养素参考摄入量"(dietary reference intakes)，简称DRIs。

中国营养学会研究了这一领域的新进展，认为制定中国居民的DRIs的时机已经成熟，于2000年10月出版了《中国居民膳食营养素参考摄入量 Chinese DRIs》(见本章表13-1-1，表13-1-7至表13-1-11)。RDA和DRIs是合理营养的标准，每个具体数据均是针对不同生理状况的群体，亦即不同性别、年龄组、劳动强度组的群体，通过调查研究，找到平均的营养需要量，加上社会营养监测、生化检测、动物试验、母乳喂养等方法，再结合我国经济水平、传统的饮食文化而制定。有了这个标准，国家可以制定营养政策，开发食品资源，对消费者进行宣传指导，为行政部门提供咨询，以达到改善人民营养的目的。

表 13-1-7 常量和微量元素的 RNIs 或 AIs

年龄（岁）	钙（AI/mg）	磷（AI/mg）	钾（AI/mg）	钠（AI/mg）	镁（AI/mg）	铁（AI/mg）	碘（RNI/μg）	锌（RNI/mg）	硒（RNI/μg）	铜（AI/mg）	氟（AI/mg）	铬（AI/μg）	锰（AI/mg）	钼（AI/μg）
0～	300	150	500	200	30	0.3	50	1.5	15(AI)	0.4	0.1	10	—	—
0.5～	400	300	700	500	70	10	50	8.0	20(AI)	0.6	0.4	15	—	—
1～	600	450	1000	650	100	12	50	9.0	20	0.8	0.6	20	—	15
4～	800	500	1500	900	150	12	90	12.0	25	1.0	0.8	30	—	20
7～	800	700	1500	1000	250	12	90	13.5	35	1.2	1.0	30	—	30
						男　女		男　女						
11～	1000	1000	1500	1200	350	16　18	120	18.0　15.0	45	1.8	1.2	40	—	50
14～	1000	1000	2000	1800	350	20　25	150	19.0　15.5	50	2.0	1.4	40	—	50
18～	800	700	2000	2200	350	15　20	150	15.0　11.5	50	2.0	1.5	50	3.5	60
50～	1000	700	2000	2200	350	15	150	11.5	50	2.0	1.5	50	3.5	60
孕妇														
早期	800	700	2500	2200	400	15	200	11.5	50	—	—	—	—	—
中期	1000	700	2500	2200	400	25	200	16.5	50	—	—	—	—	—
晚期	1200	700	2500	2200	400	35	200	16.5	50	—	—	—	—	—
乳母	1200	700	2500	2200	400	25	200	21.5	65	—	—	—	—	—

注：凡表中数字缺如之处表示未制定该参考值

13

13

表 13-1-8　脂溶性和水溶性维生素的 RNIs 或 AIs

年龄（岁）	V_A（RNI/μgRE）	V_D（RNI/μg）	V_E（AI/mg α-TE*）	V_{B_1}（RNI/mg）	V_{B_2}（RNI/mg）	V_{B_6}（AI/mg）	$V_{B_{12}}$（AI/μg）	V_C（RNI/mg）	泛酸（AI/mg）	叶酸（RNI/μg DFE）	烟酸（RNI/mg NE）	胆碱（AI/mg）	生物素（AI/μg）
0～		10	3	0.2(AI)	0.4(AI)	0.1	0.4	40	1.7	65(AI)	2(AI)	100	5
0.5～	400(AI)	10	3	0.3(AI)	0.5(AI)	0.3	0.5	50	1.8	80(AI)	3(AI)	150	6
1～	400(AI)	10	4	0.6	0.6	0.5	0.9	60	2.0	150	6	200	8
4～	500	10	5	0.7	0.7	0.6	1.2	70	3.0	200	7	250	12
7～	600	10	7	0.9	1.0	0.7	1.2	80	4.0	200	9	300	16
11～	700	5	10	1.2	1.2	0.9	1.8	90	5.0	300	12	350	20
	男　女			男　女	男　女						男　女		
14～	700	5	14	1.5　1.2	1.5　1.2	1.1	2.4	100	5.0	400	15　12	450	25
18～	800　700	5	14	1.4　1.3	1.4　1.2	1.2	2.4	100	5.0	400	14　13	500	30
50～	800　700	10	14	1.3	1.4	1.5	2.4	100	5.0	400	13	500	30
孕妇	800												
早期	800	5	14	1.5	1.7	1.9	2.6	100	6.0	600	15	500	30
中期	900	10	14	1.5	1.7	1.9	2.6	130	6.0	600	15	500	30
晚期	900	10	14	1.5	1.7	1.9	2.6	130	6.0	600	15	500	30
乳母	1200	10	14	1.8	1.7	1.9	2.8	130	7.0	500	18	500	35

注：α-TE* 为生育酚当量；

凡表中数字缺如之处表示未制定该参考值

表 13-1-9 某些微量营养素的可耐受最高摄入量(ULs)(1)

年龄(岁)	钙(mg)	磷(mg)	镁(mg)	铁(mg)	碘(μg)	锌(mg)		硒(μg)	铜(mg)	氟(mg)	铬(μg)	锰(mg)	钼(μg)
0～	—	—	—	10	—	—		55	—	0.4	—	—	—
0.5～	—	—	—	30	—	13		80	—	0.8	—	—	—
1	2000	3000	200	30	—	23		120	1.5	1.2	200	—	80
4	2000	3000	300	30	—	23		180	2.0	1.6	300	—	110
7	2000	3000	500	30	800	28		240	3.5	2.0	300	—	160
						男	女						
11	2000	3500	700	50	800	37	34	300	5.0	2.4	400	—	280
14	2000	3500	700	50	800	42	35	360	7.0	2.8	400	—	280
18	2000	3500	700	50	1000	45	37	400	8.0	3.0	500	10	350
50	2000	3500*	700	50	1000	37	37	400	8.0	3.0	500	10	350
孕妇	2000	3000	700	60	1000	—	35	400	—	—	—	—	—
乳母	2000	3500	700	50	1000	—	35	400	—	—	—	—	—

注：* 60 岁以上磷的可耐受最高摄入量(ULs)为 3000mg；
凡表中数字缺如之处表示未制定该参考值

13

表 13-1-10　某些微量营养素的 ULs(2)

年龄 (岁)	维生素 A (μgRE)	维生素 D (μg)	维生素 B_1 (mg)	维生素 C (mg)	叶酸 (μgDFE#)	烟酸 (mgNE*)	胆碱 (mg)
0～	—	—	—	400	—	—	600
0.5～	—	—	—	500	—	—	800
1～	—	—	50	600	300	10	1000
4～	2000	20	50	700	400	15	1500
7～	2000	20	50	800	400	20	2000
11～	2000	20	50	900	600	30	2500
14～	2000	20	50	1000	800	30	3000
18～	3000	20	50	1000	1000	35	3500
50～	3000	20	50	1000	1000	35	3500
孕妇	2400	20	—	1000	1000	—	3500
乳母	—	20	—	1000	1000	—	3500

注：# DFE 为膳食叶酸当量；* NE 为烟酸当量；
凡表中数字缺如之处表示未制定该参考值

表 13-1-11　蛋白质及某些微量营养素的 EARs

年龄 (岁)	蛋白质 (g/kg)	锌 (mg)	硒 (μg)	维生素 A (μgRE#)	维生素 D (μg)	维生素 B_1 (mg)	维生素 B_2 (mg)	维生素 C (mg)	叶酸 (μgDFE)
0～	2.25～1.25	1.5	—	375	8.8*	—	—	—	—
0.5～	1.25～1.15	6.7	—	400	13.8*	—	—	—	—
1～	—	7.4	17	300	—	0.4	0.5	13	320
4～	—	8.7	20	—	—	0.5	0.6	22	320
7～	—	9.7	26	700	—	0.5	0.8	39	320
		男　女				男　女	男　女		
11～	—	13.1　10.8	36	700	—	0.7	1.0	—	—
14～	—	13.9　11.2	40	—	—	1.0　0.9	1.3　1.0	13	320
18～	0.92	13.2　8.3	41	—	—	1.4　1.3	1.2　1.0	75	320
50～	0.92	—　—	—	—	—	—	—	75	320
孕妇	—	—	—	—	—	1.3	1.45	66	520
早期	—	8.3	50	—	—	—	—	—	—
中期	—	+5	50	—	—	—	—	—	
晚期	—	+5	50	—	—	—	—	—	—
乳母	+0.18	+10	65	—	—	1.3	1.4	96	450

注：# RE 为视黄醇当量；* 0～2.9 岁南方地区为 8.88μg、北方地区为 13.8μg；
凡表中数字缺如之处表示未制定该参考值

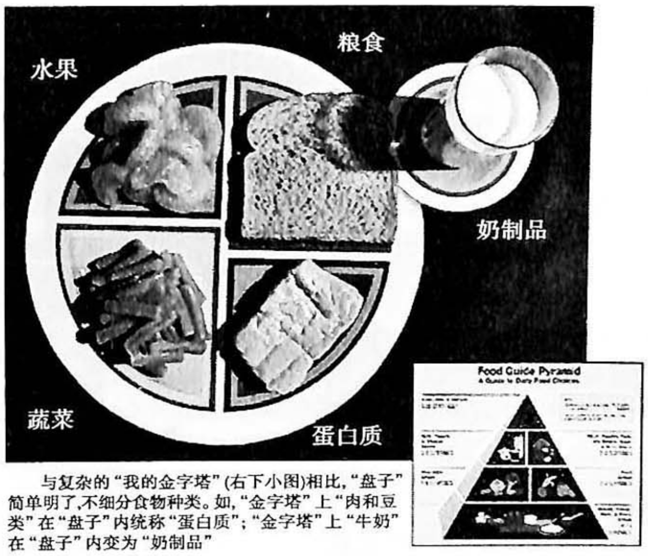
（二）中国居民膳食指南及平衡膳食宝塔（平衡膳食的实施） 合理营养是健康的物质基础，而平衡膳食是合理营养的唯一途径。

膳食指南（dietary guideline）或膳食目标是根据营养学原则，结合国情针对我国居民的营养需要及膳食中存在的主要缺陷而制定的指导性意见。用以教育人民群众采用平衡膳食，以改善营养，促进健康，这是一个有效的营养宣传普及材料。它和 RDA 一样，每隔几年，根据人群营养的新问题、新趋势进行修订。所不同的是：RDA 是用营养素表示，而膳食指南是用食物来表示。

1. 膳食指南的发展史 瑞典针对机械化后劳动强度下降而膳食中脂肪提供能量上升的状况于 1968 年提出了国际上第一部膳食目标。美国也于 1977 年提出了膳食目标，1980 年发布为膳食指南，成为膳食指南的里程碑，每五年由政府修订一次。针对日益严重的肥胖病、冠心病，美国政府于 2005 年以"走向健康第一步"为标题，全新修改了"食物金字塔"。以金字塔上部的顶点为中心，从左至右分为橙色、绿色、红色、黄色、蓝色、紫色 6 条彩带，依次分别代表谷类、蔬菜、水果、油脂和备用能量、奶和奶制品、肉及豆类的摄入量。彩带的宽度代表各类食品所占的比例。金字塔左侧有一个人正在向上攀登，意味着进行体育运动。体育运动量与饮食相结合指导每日膳食，是这个金字塔的特点。食物金字塔并不片面禁止食用任何食品，而是着重强调要吃得适度，要进行运动，强调摄入能量与进行的体力活动相平衡。

2011 年 1 月美国农业部又发布了新的健康膳食指南，这份健康膳食指南建议人们大幅减少食盐摄入量，继续控制饱和脂肪摄入量。根据这份新的健康饮食指南绘制了一个"我的盘子"，用以在图像上替代以前的"我的金字塔"。"我的盘子"以示意图的形式显现饮食中应该包含哪些类型的食物以及不同类别食物在饮食中大致应占的比例。图形像一个吃饭用的圆形大盘子，被分割成大小不等的四个部分（文末彩图 13-1-1），左侧两部分分别是水果和蔬菜，右侧两部分分别是粮食和蛋白质。盘子右上角是一个蓝色圆圈，标注"奶制品"。其中蔬菜和粮食两个色块最大。与以前使用的"我的金字塔"相比，"我的盘子"更为直观，更为简单明了，不细分食物种类。另外，"盘子"不再标注每天应吃多少盎司或多少杯某种食物。新的健康膳食指南倡导健康饮食，着力健康教育，希望从儿童入手提升国民整体健康状况，从消除儿童肥胖现象入手。"我的盘子"直观提醒人们什么是健康饮食。"家长们没有时间称量蛋白质，却会看一眼孩子的盘子"。"盘子"更方便、更吸引人。

每个人可以根据自己的需要，通过网站（www.MyPyramid.gov）进入食物金字塔，按其要求输入年龄、性别、体重、身高、每日进行体力活动的强度和时间，即可了解每人每日应该摄入的各类食品数量，方便可行。其他国家，如加拿大（1976）、法国、瑞典、挪威（1981）、新西兰（1982）、丹麦、英国（1983）、日本（1984）、德国（1985）、韩国、芬兰（1987）、印度（1988）、匈牙利、新加坡（1989）先后提出了各国的膳食指南，以后又陆续增加了预防营养缺乏病及各类人群的膳食指南。



与复杂的"我的金字塔"（右下小图）相比，"盘子"简单明了，不细分食物种类。如，"金字塔"上"肉和豆类"在"盘子"内统称"蛋白质"；"金字塔"上"牛奶"在"盘子"内变为"奶制品"

图 13-1-1 美国农业部发布的"我的盘子"

以示意图的形式显现食物类型及比例。图形分割成水果、蔬菜、粮食和蛋白质四部分，右上角是奶制品。其中蔬菜和粮食两个色块最大

2. 中国居民平衡膳食宝塔 中国营养学会于 1989 年制定了我国第一个膳食指南，并于 1997 年 4 月正式公布了《中国居民膳食指南》以及《特定人群膳食指南》。同时为了帮助消费者在日常生活中实施《中国居民膳食指南》，还进一步提出了食物定量指导方案，并以宝塔形式表示。对合理调配平衡膳食进行具体指导，故称之为《中国居民平衡膳食宝塔》（图 13-1-2）。近 10 年来，我国城乡居民的膳食状况明显改善，营养不良患病率下降，而某些慢性疾病如肥胖、高血压、糖尿病等的患病率增加，但在某些农村贫困地区仍以营养缺乏为主要问题。在大量调查研究的基础上，进行了全面修订，制定了《中国居民膳食指南（2007 版）》，并对《中国居民平衡膳食宝塔》的图像也进行了添加和修改。

新指南直观地告诉居民食物分类的概念及每天各类食物的合理摄入范围，即消费者每日应吃食物的种类及相应的数量，同时强调每日应有适宜的体力活动量。新的《中国居民平衡膳食宝塔》在明显的部位增加了饮水和体力活动的图像，并在《宝塔》第五层增加了食盐的适宜用量，以强调其重要性。

宝塔共分五层，包括我们每天应吃的主要食品种类。底层在膳食中应占的比重最大。依次各层逐渐减小，而塔尖则最小。

底层为谷类食物，每人每天应吃 250～400g；第二层为蔬菜和水果，每人每天应分别吃 300～500g 和 200～400g；

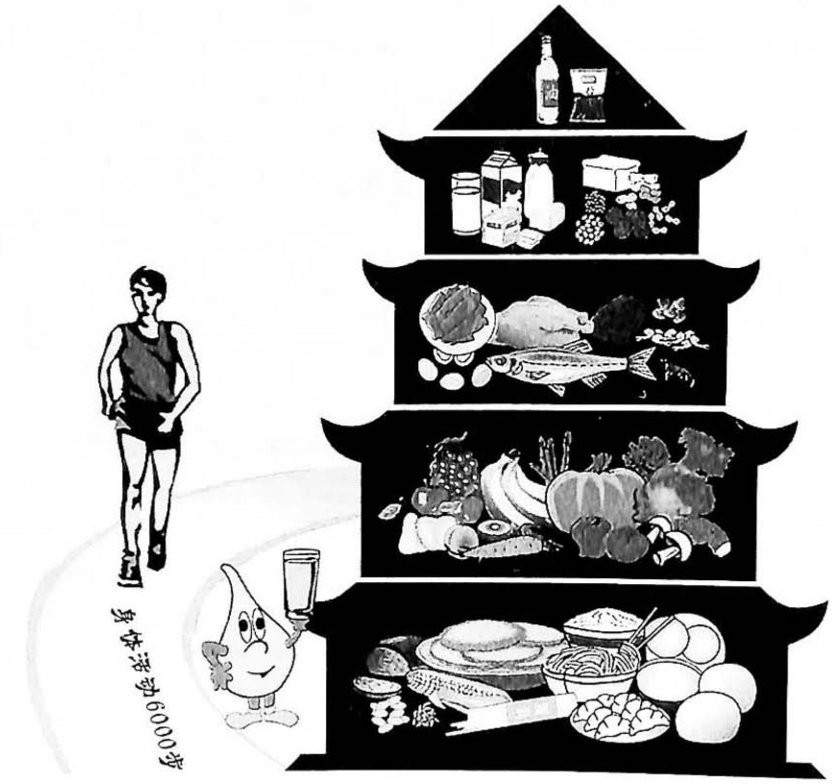


图 13-1-2　中国居民平衡膳食宝塔

第三层为鱼、禽、肉、蛋等动物性食物，每人每天应吃 125～225g，其中鱼虾类 50～100g，畜禽肉 50～75g，蛋类 25～50g；第四层为奶类和豆类，每人每天应吃相当于鲜奶 300g 的奶类及奶制品和相当于干豆 30～50g 大豆及豆制品；第五层塔尖是烹饪油和食盐，烹饪油每天不超过 25～30g，食盐不超过 6g。

此外，糖也以少吃为宜。

第四节　营养性疾病的病因、预防和处理

王卫平

从大体上讲，营养性疾病（nutritional disease）可以分成营养缺乏和营养过剩两种类型，以我国情况来看，目前以营养缺乏病为主，但是近年来营养过剩以及与此相关的代谢紊乱综合征的发生率已经呈现上升趋势。导致营养性疾病发生的因素有许多种，对某个个体而言，数种因素可能并存或互相影响。因此，对营养性疾病的预防往往要视具体情况有针对性地进行。然而，已经发生的营养性疾病则有很多共性，在治疗处理上有一些原则可以遵循。

（一）营养性疾病的原因和预防

1. 营养素的摄入不足　由于战争、饥荒、贫困等社会经济因素造成的食物供应短缺曾经是中国人群中营养不良的主要原因，目前已经非常少见了。然而，由于缺乏营养科学知识、受传统观念的束缚和饮食习惯的影响，在婴幼儿、孕产妇、乳母等特殊年龄阶段或生理状态的人群中，仍可能发生综合性或某些营养素的摄入不足。随着社会老龄化日趋明显，老年人群中存在的厌食现象值得注意，因其常是导致营养不良的直接原因。胃的容受性下降、缩胆囊素（可以产生饱感）和瘦素（由脂肪细胞产生的激素，具有产生厌食的作用）水平的升高以及味觉和嗅觉减退等是影响老年人食欲的重要因素。老龄期的厌食可能还有其他原因，例如孤独、失去购买和烹调食物的能力、老年性痴呆、某些慢性疾病以及使用某些药物的后果。牙齿疾病可以影响咀嚼功能并进一步影响消化功能。

此外，由于食物加工烹调不合理，可能破坏某些营养素，造成实际摄入的不足。偏食也会引起一些营养素摄入缺乏。防止以上原发性营养素摄入不足的根本措施是开展普遍的宣传教育，将科学的营养知识和适宜的烹调方法送到千家万户。对于口腔和消化道畸形、胃肠道梗阻、昏迷、神经性厌食等疾病因素造成的继发性营养素摄入不足，只要在临床工作中加以重视，采取适当的肠道内、外营养补给措施，可以有效地防止营养素摄入不足。

2. 营养素的吸收利用不良　影响各种营养素吸收利用障碍的原因主要有两类，包括脏器功能低下和药物副作用。

长期腹泻和胰腺功能低下可能造成消化道广泛的吸收不良，胃、十二指肠或回肠切除可引起部分小肠吸收不良，表现为脂肪、脂溶性维生素、维生素 B_1、维生素 B_2、叶酸和

铁等营养素的吸收障碍；肝脏功能低下可引起维生素A、叶酸、维生素B_6和维生素B_1、维生素B_2的利用和储存减少，导致这些营养素缺乏；肾衰竭时25-羟胆骨化醇不能转化成活性形式的1,25-二羟胆骨化醇，导致钙在肠道的吸收障碍。老年期由于胃容量减少，胃酸和内因子不足以及体内激素水平的改变，会明显影响铁和钙等营养素的吸收利用，导致贫血和骨质疏松等营养性疾病发生。因此，老年人应注意适当补充高质量的铁、钙和维生素D等营养素。

长期服用抗癫痫药（如苯妥英钠）可因加速维生素D及其活性产物的分解代谢而影响钙的吸收，高剂量的异烟肼和肼屈嗪能拮抗维生素B_6的吸收，大量的纤维素能减少β-胡萝卜素在肠道的吸收，很多药物都有阻止营养素吸收或影响其代谢过程的副作用，应在临床使用时加以注意，尤其是长期使用时。某些药物对营养的影响见表13-1-12。

表13-1-12 某些药物对营养的影响

作用	药 物
增进食欲	酒精，抗组胺药，皮质醇类，甲地孕酮，甲状腺激素，曲大麻酚，磺酰脲，胰岛素，米塔扎平等精神病科药物
减退食欲	抗生素，大分子抗原（甲基纤维素、胶质），环磷酰胺，地高辛，胰高血糖素，吲哚美辛（消炎痛），吗啡，氟西汀
降低脂肪吸收	奥利司他
提高血糖水平	奥曲肽，阿片类，吩噻嗪，苯妥英钠，丙磺舒，噻嗪类利尿剂，皮质醇类，丙酮苄羟香豆素
降低血糖水平	乙酰水杨酸，巴比妥酸盐，β受体阻断药，单胺氧化酶抑制剂，口服降血糖药物，非那西汀，保泰松，磺胺类药物
降低血脂水平	乙酰水杨酸和p-对氨基水杨酸，L-天冬酰胺酶，金霉素（氯四环素），秋水仙碱，右旋糖苷，胰高血糖素，烟酸，苯茚满二酮，药物他汀类，苯磺唑酮，三氟哌多（三氟哌丁苯）
提高血脂水平	肾上腺皮质激素类，氯丙嗪，乙醇，生长激素，口服避孕药（雌-孕激素型），硫脲嘧啶，维生素D
降低蛋白质代谢	氯霉素，四环素

3. 营养素的损耗增加　长期慢性消耗性疾病，如长期发热、结核病和糖尿病等明显地增加了体内各种营养素的消耗。大手术、大面积烧伤和各种创伤都会引起组织的分解代谢增加，导致营养物质的丢失和损耗。肿瘤本身就会增加营养素的消耗而随之采取的放疗和化疗则进一步加剧消耗并抑制蛋白质等营养物质的合成。大量的胸、腹腔引流也会造成营养素的损失。对于任何增加体内代谢或营养素丢失的疾病，都要重视对营养状态的监测并及早采取适当的营养补充治疗，防止营养不良发生。

4. 营养素的需要增加　儿童时期的基础代谢率较高，活动量也较大，同时还要提供生长发育的需要，因此营养素的需要量明显大于成人。有些营养素在儿童时期不能在体内自我合成称为“条件性必需营养素”，如牛磺酸、核苷酸等，有些营养素在儿童时期特别需要或容易缺乏，如赖氨酸、维生素D等，要特别注意补充。怀孕以及授乳期妇女要额外承担胎儿和乳儿生长发育的需要，营养的需求量显著增加。此外，某些营养素如叶酸、维生素B_{12}、铁和钙等对胎儿和婴幼儿的生长发育非常重要但又极易缺乏，应注意适当补充。老年人中平均每十年男性丢失骨质4%，女性丢失3%～10%；同时老年人的肝、肾和消化道功能下降，对维生素D和钙的吸收利用均减退，因此需要适当增加维生素D和钙的摄入量。高温作业下或运动员由于汗液排出较多，应当注意补充钠盐等电解质和水分。

5. 遗传因素的影响　有些营养性疾病的发生是先天性缺陷造成的，如维生素B_{12}吸收不良，是因为体内缺乏运送维生素B_{12}的球蛋白。低血磷性抗维生素D佝偻病多为性连锁遗传，也可为常染色体显性或隐性遗传，是肾小管再吸收磷及肠道吸收磷的原发性缺陷所致。肥胖病有明显的家族遗传倾向，60%～80%的严重肥胖病者有家族发病史。

（二）营养性疾病的治疗原则　首先，应尽快寻找和明确发生营养性疾病的原因或原发病，并有针对性地采取措施以消除之。对于轻度的营养缺乏病，如果患者意识清楚，吞咽和消化道功能基本正常，应尽量采用饮食治疗。在饮食配制时，应经常改变花式品种和烹饪方法，并注意保证营养的供应充分和平衡。对于中、重度营养缺乏病患者，如尚能接受膳食，应在其肠道功能可以负载的条件下尽量安排适量的基本膳食（如软食、半流质和流质等）；同时根据患者情况采取经肠道或肠道外营养途径给予各种营养素制剂以纠正营养不良。由于PEM可能损伤心、肾功能，因此补液不慎可以导致血管内液过多，因此在治疗的过程中，尤其是对中、重度营养缺乏病患者，应密切监测肝、肾等脏器的功能情况，防止超负荷代谢引起脏器的功能衰竭；此外，治疗过程中细胞外的钾和镁水平可能下降，钾和镁离子的丢失可以引起心率失常。治疗过程中糖代谢可以刺激胰岛素释放，继而促进磷离子进入细胞内，低磷血症可以导致肌肉无

力、皮肤感觉异常、癫痫发作、昏迷和心率失常。在静脉营养治疗期间，血磷浓度应该作为常规监测。在具体制订治疗方案时要遵循“先少后多，逐步正常”的配置原则。中国人膳食中各主要营养素的每日参考摄入量（DRIs）可参照本篇第一章第一节。

参考文献

1. 中国营养学会. 中国居民膳食指南. 拉萨：西藏人民出版社，2008.

2. Bowman BA，Russell RM. 现代营养学. 荫士安，汪之顼，王茵，等译. 第9版. 北京：人民卫生出版社，2008.

3. 何志谦. 人类营养学. 北京：人民卫生出版社，2008.

4. 杨月欣. 营养配餐和膳食评价实用指导. 北京：人民卫生出版社，2008.

5. 郭红卫. 医学营养学. 上海：复旦大学出版社，2009.

6. 蔡威，邵玉芬. 现代营养学. 上海：复旦大学出版社，2011.

7. Wardlaw GM. Perspectives in Nutrition. 8th ed. Boston：McGraw-Hill Higher Education，C2007.

8. Schiff W. Nutrition for healthy living. Dubuque，IA：McGraw-Hill，C2011.

第二章　蛋白质能量营养不良

刘湘云　徐秀

营养不足可由能量和各种营养素不足引起，在临床上通称营养缺乏病（nutritional deficiency），主要有蛋白质能量营养不良和维生素、矿物质、微量元素等缺乏病；营养素过剩则主要有脂肪积累过多引起的肥胖症和一些营养素过多引起的中毒。本章主要叙述蛋白质能量营养不良，其他维生素、矿物质及微量元素等缺乏和肥胖症则另有章节叙述。

蛋白质能量营养不良（protein energy malnutrition，PEM），是一种发展较缓慢的营养缺乏病，主要由于蛋白质和能量摄入不足引起，常伴有其他营养素缺乏，通常所谓“营养不良”即指此病而言。临床上出现体重下降、消瘦、皮下脂肪消失或有水肿、精神萎靡、容易疲乏，全身免疫力低下，常并发各类感染，全身组织器官发生代谢和功能紊乱，儿童患病影响生长发育，长期不愈可导致矮小身材和智力低下。本病世界各地，男女老少都可发生，但以婴幼儿和老人为多见。本病根据发病原因可分为原发性和继发性。原发性蛋白质能量营养不良主要因食物中蛋白质和能量摄入不足，长期不能满足人体生理需要所致，大都发生在发展中国家，因经济落后、食物缺乏、战乱饥荒引起，各年龄人群都可发生。继发性营养不良则多为疾病所诱发。在欧美等经济发达国家中，以及年长儿童和成人中发生的营养不良以继发性为多。

蛋白质能量营养不良的临床表现视蛋白质和能量缺乏之间的关系、缺乏程度、持续时间长短及患者年龄大小等而不同，主要可分为两类：以能量缺乏为主，伴有蛋白质摄入不足常引起消瘦型营养不良（marasmus）；而以蛋白质缺乏为主，能量摄入尚能勉强满足需要，则可表现为水肿型营养不良（kwashiorkor）。除这两类严重营养不良以外，还有一些轻型、中间型或混合型，则不易断然划分。

第一节　消瘦型营养不良

消瘦型营养不良（marasmus）是一种多见于婴幼儿期的极度消瘦症，又称婴幼儿萎缩症（infantile atrophy，inanition，athrepsia），成人也可发生本病。系由于长期摄食过少引起，虽然所进食物的各种营养素尚平衡，但是量太少，不能满足生理需要，由于长期能量摄入不足，只能消耗自身组织供给能量，以维持最低的生命代谢所需。多发生于食物匮乏、卫生状况极差，缺乏合理营养和喂养知识的地区，发生饥荒灾害时多见。

【病因】

1. 食物摄入不足　摄入的食物量不足，长期不能满足人体生理需要，各年龄人群都可发生，尤多见于母乳不足仍长期单纯喂哺母乳，不添加其他乳品或代乳品的婴儿，或因种种原因过早断母乳，又未合理添加断乳期食物，造成长期进食过少的婴幼儿。年长儿童和老人则多发生在贫困地区，食物缺乏，连年灾害地区。

2. 不良饮食行为习惯　如偏食、挑食、厌食等，以致长期食物摄入不足，总量摄取太少，长久不能满足人体生理需要。

3. 先天营养基础差　多见于胎儿营养不良引起的低出生体重儿，如双胎、早产、足月小样儿等，出生时本已瘦小，再加母乳不足，喂养不当，更易发生消瘦型营养不良。

4. 疾病常为诱发因素　①患先天性唇裂、腭裂影响进食或因疾病发生咀嚼困难，吞咽肌瘫痪，以及神志不清等造成进食困难，长期摄取食物不足；②因患胃肠炎、腹泻长期限制进食；③慢性代谢性疾病影响消化吸收利用，使长期营养供应不足；④各种感染性疾病，如病毒性肝炎、肺炎、慢性痢疾等，不但影响食物的消化吸收，又增加长期消耗，常常导致消瘦型营养不良。年长儿、成人、老人都可发生，尤其婴幼儿患病时因其生长速度快，一旦进食量不够，常在短期内发生体重下降，消瘦明显，出现消瘦型营养不良。

【发病机制与病理】

本病特点为能量极度不足和各种营养素摄入相对平衡，能量摄入不足最为突出。当体内有限的储存糖原用完后，机体首先利用自身脂肪组织分解所得的能量以供应生命所需的代谢过程；其次方动用体内组织蛋白供能，如肌细胞的蛋白质，致使肌肉细胞停止分裂和长大，并逐渐萎缩。其后才消耗体内各种组织器官、内脏的蛋白质供能，致使这些组织器官生长发育停滞，功能衰退，如大脑细胞生长分化受阻，影响神经系统功能；骨骼发育推迟，儿童骨龄延迟，发生矮身材。营养不足持续则各种组织进一步发生萎缩。胸腺及全身淋巴组织早期就受到损害，致使全身免疫功能低下，主要影响细胞免疫。各系统器官都有萎缩，总量减轻、体积缩小，但组织学改变却都不一定很明显。

【临床表现】

1. 体重及生长　体重下降，消瘦明显，皮下脂肪逐渐消失，小儿则开始体重增长落后，生长发育速度减慢，如进食量继续不足，体重不增长反减，生长可以完全停止，体重越来越轻，多半在正常同龄儿体重中位数减 1～3 个标准差以下。长期进食过少，营养不良也可使身高增长落后，出现身材矮小。

2. 全身状况　全身皮下脂肪全部丧失，脸颊两侧吸吮脂肪垫最后消失，面颊下陷，呈干瘪老人面容。全身无水肿，但皮肤松弛、光薄、起皱、毛发干细发黄，仅剩皮包骨头，骨骼突出处十分明显。

3. 精神改变　动作乏力，哭声低弱，常呻吟不安，不喜欢活动讲话。早期精神尚可，仍注意周围事物，有时显得焦虑；食欲尚属正常。病情加重后则反应慢慢迟钝，精神萎靡，体温和血压都偏低，心率减慢，四肢较冷，心音稍轻，腹部下陷，肝脾不大。

4. 消化紊乱　因长期进食过少，经常处于饥饿状态，消化系统可出现饥饿泻，排出多次少量暗绿色黏液，偶尔也可发生顽固性便秘。更多见的为肠道感染引起的迁延性腹泻，常可由于反复呕吐腹泻而导致脱水和酸中毒，加重病情。

5. 免疫功能低下　很容易并发各种感染，尤以呼吸道感染为多。由于全身反应差，临床常不出现相关症状，如得病菌感染时不发热，血象白细胞无上升现象等，以致延误早期诊断和及时处理，常为致死原因。

6. 实验室检查　血象血红蛋白和红细胞比值可轻度下降，但一般贫血并不严重，血浆蛋白、白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白、β-脂蛋白和氨基酸量都可接近正常，空腹血糖一般较低，可随时发生自发性低血糖，甚至休克，要及时发现予以纠治。血中游离脂肪酸、甘油三酯可增高，胆固醇则维持正常。

【治疗】

应采取综合措施，包括增加营养，细心护理照顾和防止并发症。但最主要的是给予营养丰富、易消化吸收的食物。因长期饥饿，不易耐受食物质与量的骤然改变，故饮食应避免突然增加和改变食物的量和成分，要做到慢慢递增。一般认为婴幼儿的牛乳、配方奶或乳粉（消化功能差者可用脱脂或低脂乳粉）加蔗糖和植物油为最好的供能食品基础，以供给充足的能量蛋白质，不能耐受乳糖者可用豆浆或豆粉代替乳制品（不含乳糖的乳制品或豆浆、豆粉代替），1 岁以上儿童和成人可应用针对营养不良的高能量营养配方粉，效果更佳。此外也要供给充足的维生素和微量元素。

年长儿及成人，可根据食欲、消化功能好坏、病情严重程度，酌情添加当地习惯的半固体、固体食物，如米粥、烂面、软饭以提高能量供应，辅以鱼泥、肉末、蛋花、牛奶、豆泥等易消化食物，补充优质蛋白质，以及菜泥、果泥等供给维生素和矿物质。少量多餐进食以满足增长的需要。

如无腹泻、呕吐、也无感染、食欲佳，婴幼儿患者早期可逐渐每天供给每千克体重 0.5MJ（120kcal）能量的食物。若无不良反应，必要时可增至 0.8MJ（200kcal）/（kg・d）。如体重增加良好，临床恢复满意，小儿身长（高）和体重已达到正常，食物能量供给可恢复到该年龄生理需要量。除调整饮食、补充增加营养外，加强护理，控制感染，防治并发症也非常重要。

13

【预后】

相对比水肿型营养不良为好，住院病死率约在 1%～2%。年长儿稍高，恢复较慢。婴幼儿时期患消瘦型营养不良，若持续数月以上，可留下远期不良后果。身材矮小和大脑生长发育受影响。

第二节　水肿型营养不良

水肿型营养不良（kwashiorkor）是一种由于蛋白质严

重缺乏而能量供应却尚可维持最低水平的极度营养不良症。多见于断乳期后5岁以下的婴幼儿,较少见于年长儿和成人。有人认为水肿型营养不良和消瘦型营养不良都有能量和蛋白质缺乏,但消瘦型营养不良为一种更慢性过程,水肿型营养不良却都由于感染或创伤等因素发生应激反应,而导致营养不良状况急剧恶化,呈现较急性的恶化过程。

【病因】

1. 蛋白质摄入不足　摄入的食物中供给的蛋白质总量和优质蛋白质均长期不能满足需要,而能量供应却尚能保持低水平。贫困地区食物以植物性为主,很少吃到肉、鱼、乳、蛋等含丰富优质蛋白质的食物,摄入蛋白质的量和质均差为主要原因。婴儿期母乳不足,又未添加其他乳制品,或人工喂养者采用米糊类谷物为主,使婴儿蛋白质摄入长期不足,或婴儿仓促断奶,小儿不习惯进食母乳以外食物,断乳后以谷物为主食,造成长期缺乏蛋白质。成人尤其老人患水肿型营养不良则多发生于因病长期不能进食或进食极少;而突患急性感染或经大手术或严重创伤,可在短期内就出现典型的水肿型营养不良。其人体测量指标可仍在正常范围内,脂肪储备和肌肉消耗不多,但内脏蛋白质迅速下降,血浆白蛋白减少明显,而出现水肿,伤口修复延迟,免疫力下降严重,易于反复发生感染。

2. 疾病诱发　感染性疾病,尤其是肠道和呼吸道感染,由于患病时食物营养素摄入减少,而消耗增加,常使轻度营养不良发展为水肿型营养不良。反复感染如:肠炎、肺炎等常与水肿型营养不良互为因果,形成恶性循环,加重病情。影响营养食物摄入及消化吸收代谢的先天性疾病如唇裂、腭裂、先天性肥厚性幽门狭窄、贲门失迟缓症等,以及慢性迁延性消化道疾病如慢性肠炎、细菌性痢疾、严重肠寄生虫病、肠吸收不良综合征、婴儿肝炎综合征等,和慢性消耗性疾病如结核病、恶性肿瘤等都是引起水肿型营养不良的原因。

【发病机制与病理】

由于长期缺乏蛋白质,使细胞DNA合成受阻,各种组织和器官生长发育迟缓,甚至停止,并发生严重萎缩和脂肪变性,造成功能低下和障碍。

1. 消化系统改变　胃肠黏膜萎缩变薄,皱襞消失,肠绒毛变短,黏膜上皮细胞成扁平,不仅细胞数量减少,DNA含量也下降,唾液腺、肠壁消化腺均有严重萎缩退化,胰腺变小、空泡萎缩,内含脂肪粒减少,肝脂肪变性。各种消化酶活力低下,消化吸收功能显著减退,肠蠕动减少,大便中出现乳糖和蔗糖,可引起高张性腹泻,严重者连单糖也不能耐受。

2. 中枢神经系统改变　脑体积缩小,重量减轻,脑细胞不仅数目减少,成分也有改变,类脂质、卵磷脂、胆固醇量都下降。如营养不良发生在胎儿或新生儿,甚至在2岁以内,可引起不可回逆的改变,影响智力。

3. 免疫系统　全身淋巴系统和胸腺可受损害而呈萎缩,使免疫功能低下,尤其细胞免疫受影响较大,淋巴细胞增殖分化低下,淋巴免疫因子如白细胞介素和肿瘤坏死因子均低,免疫球蛋白IgM,IgA,IgG量较少,肠道、呼吸道局部sIgA分泌也少,致使患者反复发生感染,白细胞吞噬功能和血清补体活力均显著低下,干扰素量也减少。

4. 其他系统　心肌细胞虽萎缩不明显,但有肌纤维浑浊肿胀,心肌收缩能力减弱,心搏出量少,心电图呈低电压,脉搏细弱、血压偏低。肾脏出现肾小管浑浊肿胀,脂肪变性,致使尿比重降低。蛋白质缺乏也引起血红细胞寿命缩短。以上各脏器的改变大多为可逆性,及时早期补充营养,增加蛋白质摄入量后可望逐渐恢复正常。

5. 体液和电解质改变　体内水分过多,细胞内、外液及血液呈低张性,而以细胞外液水分增加为主,故患者表现有水肿。严重者常有钠滞留和钾、钙、镁、磷等缺乏,钠过多主要在细胞外液,但因水分过多,仍表现为低张性;而钾、镁等降低主要在细胞内液,离子透过细胞膜从细胞内渗漏至细胞外。细胞内也缺乏有机磷,能量代谢降低。细胞内离子缺乏常引起血钾下降。

6. 蛋白质代谢异常　由于蛋白质长期供应不足,体内形成负氮平衡。血浆总蛋白质量、白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白、铜蓝蛋白、视黄醇结合蛋白等均显著下降,而α_1球蛋白相对上升,反复感染时免疫球蛋白也可增高。血浆氨基酸量也下降,尤以必需氨基酸的异常为主。血及尿中尿素均下降,而尿中嘌呤类氮排出增加,表示体内组织蛋白消耗增多。有时出现氨基酸尿。蛋白质代谢障碍也导致抗体合成和体内各种酶合成减少,使机体免疫功能低下,酶活力减低,如肠道脂酶、胰蛋白酶及淀粉酶活力完全消失,血清中胆碱酯酶、淀粉酶、转氨酶,碳酸酐酶及碱性磷酸酶也明显低下。由于蛋白质极度缺乏,使运铁过程中携带维生素A和维生素E的结合蛋白也大大减少,从而使血浆中上述两种维生素含量下降,而B族维生素的血浆水平则不受影响。

7. 脂肪代谢改变　由于肠道黏膜上皮细胞萎缩,脂肪酶活力降低,对脂肪的消化吸收功能低下,患者对脂肪耐受性差,可引起脂肪泻,也可影响脂溶性维生素A、D、E的吸收。血浆中性脂肪、脂肪酸、磷脂、胆固醇、甘油三酯和脂溶性维生素都有所下降,但在水肿型营养不良早期,由于动用体内脂肪,有时血浆脂肪和游离脂肪酸反见上升。

8. 糖代谢异常　由于微绒毛萎缩,引起肠壁上皮细胞刷状缘形态和功能异常,导致双糖酶尤其乳糖酶降低明显,使患者对乳糖不能耐受,引起腹泻。严重者其他双糖酶等也受影响,甚至连单糖吸收也降低,故可伴发低血糖,而使糖耐量曲线呈糖尿病样曲线。

9. 内分泌异常　①低血糖和低氨基酸血症使体内胰

岛素分泌下降，高血糖素和去甲肾上腺素增高，进一步促胰岛素降低；②低氨基酸血症促进生长激素分泌，从而降低生长调节素分泌，血中低胰岛素和高皮质醇也可减少生长调节素分泌。生长激素和去甲肾上腺素可降低尿素合成，有利于氨基酸再循环；③应激反应刺激去甲肾上腺素释放和糖皮质激素分泌，与生长激素一起产生脂解作用，增加血浆中非酯化脂肪酸；④5′-单脱碘酶活性下降，使甲状腺素水平低下，从而减少生热作用与氧耗，达到节约能量目的；⑤保留了下丘脑垂体轴、肾上腺垂体轴和肾上腺髓质功能。

【临床表现】

病初常表现精神差、易疲乏，木呆不爱活动，食欲减退，体重减轻，若此时发生感染，有腹泻或肺炎，则迅速出现水肿型营养不良症状。

1. 凹陷性水肿（pitting edema）　为本病重要表现，主要因血浆白蛋白低下，致血浆渗透压下降所致，抗利尿激素增加，醛固酮分泌增加，也是引起水肿的原因之一。水肿轻者仅见于下肢踝部，呈凹陷性，不红痛。病情进展可延至躯干腹壁、面部眼睑水肿甚至两眼不能睁开。严重患者可出现腹水等，水肿为水肿型营养不良特征性表现。

2. 一般表现　全身消瘦但较消瘦型营养不良为轻，有时因伴全身性水肿，反而体重不减，肌肉变薄萎缩，肌张力低下，但仍存留少许皮下脂肪。体温常低于正常，甚至体温不升，四肢冰冷而发绀。神情呆板，反应淡漠，活动少，不喜欢与人交往，哭声低弱单调呈呻吟状，有时会烦躁不安。胸部狭小而腹部膨大，因腹部气胀腹肌无力松弛，或伴有腹水所致。肝脏亦常增大。患病时间短者，对生长发育影响常不明显，持续时间长则使生长发育受阻而落后。

3. 皮肤病变　常见于重症患者，非本病所必有，如出现皮肤病变，则具有特征性。皮肤干燥，失去光泽，过度角化变硬，失去弹性，并发生色素沉着，可先有小块分散的皮肤红斑，继而融合成片。或开始即呈大片红斑，逐渐颜色加深，由紫红色转为棕红色，伴鳞状脱皮。多见于面部和四肢，尤以下肢、会阴受压和水肿部位为甚。此与糙皮病相异，后者多见于日晒暴露部位。皮肤病变可扩大至全身，易合并继发感染，而发生溃疡，加重病情，重症可见瘀点、瘀斑。

4. 毛发指（趾）甲改变　毛发干枯，脆细，失去光泽，易折断脱落，变得稀疏，卷发者会变直。深色头发颜色逐渐变浅，呈枯黄浅红，甚至变白。头发颜色随着营养好坏而变，常深浅分段明显。指（趾）甲生长缓慢，脆薄易断。

5. 消化吸收功能改变　食欲越来越差，甚至完全拒食，经常发生腹泻、呕吐，迁延不愈，使营养不良越发加重。对食物耐受性较差，尤其对脂肪不能耐受，蛋白质消化吸收尚可。对乳糖，甚至蔗糖都发生不耐受，十分严重者连单糖都不能接受，血糖低下易发生低血糖而引起休克，肝功能尚属正常。

6. 心、肾功能改变及神经系统症状　心音低钝，心率缓慢，血压偏低，心电图各导联电压全面降低，有时出现T波低平或倒置。肺部感染或输液速度过快会增加心脏负担，可出现心力衰竭，肾脏血流量及肾小球滤过率均减少，肾脏浓缩功能差，尿量增多，出现低渗尿。水肿型营养不良对婴幼儿早期发育迅速的脑组织危害颇大，患儿补充营养后发育可迅速改善，有时仍会留下智力发育迟滞后遗症。

7. 并发症

（1）水电解质紊乱：患者常有低蛋白血症，全身总液体量增多，使细胞外液呈低张性，当发生呕吐、腹泻时易引起低张性脱水及电解质严重紊乱，出现低血钠、低血钾、低血钙和低血镁，引起相应症状，也有报告发生低血磷者。

（2）伴有其他营养缺乏症：多见维生素A缺乏症，可出现眼角膜干燥软化，甚至穿孔，也常伴有因维生素B族缺乏引起的口角炎。营养不良患儿一般生长发育滞缓，故少见佝偻病，常伴发营养性贫血。

（3）感染和传染病：全身免疫功能低下极容易并发各种急、慢性感染和传染病，特别好发呼吸道和肠道感染。儿童易传染麻疹、结核等传染病和寄生虫病，消化系统或全身性真菌感染也不少见。一旦发生感染常迁延不愈，患革兰阴性杆菌肠炎、败血症或泌尿道感染常不易治愈。

【诊断】

根据饮食和营养调查以及以上水肿型营养不良典型症状体征，诊断并不困难。但营养不良是一个逐步发展过程，必须及时尽早发现营养不足情况，及时予以处理，才能防止其发展到水肿型营养不良，故早期诊断营养缺乏十分重要。结合临床上发现体重不增或减少、消瘦、精神不佳等症状，对不同时期的蛋白质能量营养不良尚可采取各种评价营养状况的方法。当摄食食物量减少后，体内发生一系列代谢适应过程，首先影响患儿全身生长发育，使之减慢或停止，成人则体重减轻瘦下来，继而出现身体细胞、组织、器官的功能改变，以及各类酶的活力及代谢异常等（表13-2-1）。对生长发育期中的儿童定期进行系统体格测量，有助于早期发现营养不良（表13-2-2），青少年及成人患蛋白质能量营养不良可测体重身高，根据表13-2-3体质指数指标判定其严重程度。

【治疗】

应综合治疗水肿型营养不良，而以调整饮食、补充足够的能量和优质蛋白质最为重要，但急性期必须首先紧急抢救，进行水电解质调整，积极抗感染治疗，有心力衰竭等情况必须紧急处理，待病情稳定后才逐渐调整饮食，尽力促进消化代谢功能，精心护理，去除病因以及积极防治并发症都不应忽视。

表 13-2-1　不同时期营养不良评价方法

机体变化类型	评价方法举例	营养不良时期
代谢适应期	生化：血尿素氮下降	蛋白质摄入减少(早期)
体格指标变化	体格测量：体重、身高、中上臂围、皮褶厚度下降，比正常标准低下，如按年龄测体重、身高小于 WHO 推荐值中位数 3 个标准差为重度	持续营养不足引起，可标记不同程度营养不良(表 13-2-2)
影响组织储存	生化：血清白蛋白、转铁蛋白、血浆氨基酸下降，血清脂肪、游离脂肪酸上升(动用体内脂肪)	营养不良早期
组织损伤	生化：尿肌酸、肌酐下降，由于肌肉萎缩，羟辅氨酸下降	水肿型营养不良组织病变的敏感指标
组织结构改变	临床及组织学检查：水肿、皮炎、毛发改变，空肠微绒毛细胞萎缩病变	水肿型营养不良，重度
器官功能减弱	生理及生物物理变化：如头发抗张强度减弱、易折断，免疫功能低下等	水肿型营养不良中、重度

表 13-2-2　人体测量评价营养不良

测量指标	营养不良程度		
	重　度	中　度	轻　度
1　按年龄测体重(体重降低 under weight)(反映近期急性营养不良)正常均值	<中位数−3SD以上* <60%正常均值	中位数−2.1SD~−3SD 60%~79%	中位数−1SD~−2SD 80%~89%
2　按年龄测身高(长)(发育迟缓或矮身材 stunting)(反映过程)正常均值	<中位数−3SD <P_3 <85%正常均值	中位数−2.1SD~−3SD P_3~P_{10}** 85%~89%	中位数−1.1SD~−2SD P_{10}~P_{25} 90%~95%
3　按身高测体重(消瘦 wasting)正常均值(反映近期急性营养不良)	<中位数−3SD <70%正常均值	中位数−2.1SD~−3SD 70%~79%	中位数−1.1SD~−2SD 80%~89%
4　按年龄测头围	<P_3	P_3~P_{10}	P_{10}~P_{25}
5　皮褶厚度(腹型)(评价目前营养情况)	消失	<0.4cm	<0.8cm
6　中上臂围(评价目前营养情况)正常均值	<70%正常均值	70%~79%	80%~84%

注：*与 WHO 0~18 岁推荐参考值同年龄同性别相比较，SD 为标准差，本表主要用于评价儿童；** P_3~P_{10}表示第 3 百分位~第 10 百分位值

表 13-2-3　体质指数评价营养不良

		体质指数(BMI)(kg/m²)	营养不良程度
成人		>18.5	正常
		17.0~18.4	轻度 PEM
		16.0~16.9	中度 PEM
		<16.0	重度 PEM
青少年	14~17 岁	<16.5	尚正常~轻度 PEM
		<14.5	重度 PEM
	11~13 岁	<15.0	尚正常~轻度 PEM
		<14.0	重度 PEM

1. 调整饮食　补充能量和优质蛋白质。婴儿患儿应尽量维持母乳喂养，如已断乳，可给予挤出人乳、牛乳或其他乳制品，如已强化各种维生素和矿物质、微量元素的婴儿配方乳，也可采用蒸发乳、脱脂乳及乳粉等。视患儿病情轻重、食欲好坏、消化代谢功能而决定其饮食方案。一般患儿消化吸收功能较差，故任何食物都应从少量开始，无不良反应，才可逐渐增量。为增加能量可在乳制品基础上再增加一定量蔗糖和植物油，供应的总能量可从每天每千克体重 0.2MJ(50kcal)开始，逐渐增加至每天每千克体重 0.63MJ(150~200kcal)，蛋白质每天每千克体重 3~5g，电解质每天每千克体重约需钾 4~6mmol，镁 2~6mmol，钠则应少于 2mmol。

2～3岁以上患者除主食米、面等谷物外，应给予大量易消化、富于优质蛋白质的食物，如乳类、蛋类、鱼、肉、肝、禽、血及大豆制品。从少量半流质开始，逐渐过渡到正常饮食。供给总能量最高时可达每天每千克体重0.50～0.63MJ(120～150kcal)，蛋白质每天每千克体重达2～4g。青少年和成人患者则能量和蛋白质供给逐渐增至生理需要量。

重症患者胃纳极差，拒绝进食时可暂时采用鼻饲或口饲管喂法进食。将每日液体膳食等分为6～12次，每次缓慢喂入，除乳、蛋类食物制成流质供应优质蛋白质外，必要时可给予水解蛋白10～20g滴于果汁中喂饲，每天2～4次，以补充蛋白质，或采用肠道内营养。重危者需要先给予静脉内多次少量输血或血浆，每天婴幼儿不超过10ml/kg体重。必要时可采用肠外营养，详见本篇第五章肠道内营养及第六章肠外营养章节。

除能量和蛋白质补充外，还应注意供给足量的各类维生素和微量元素。一般可用多种维生素及矿物质，微量元素制剂口服，有维生素A缺乏引起的眼角膜混浊、穿孔时应紧急肌注维生素A制剂，防止病情进展引起失明。有营养性贫血时应给予铁剂和叶酸、维生素B_{12}等。

对于恢复期的营养补充，患者2～3周急性期治疗后，水肿消退，体重渐增，食欲逐渐恢复，可慢慢以常用膳食如半流质、软食代替流质膳食。供应能量小儿可逐渐增至每天每千克体重0.50～0.63MJ(120～150kcal)，甚至每天每千克体重0.8MJ，蛋白质每日每千克体重3～4g。在补充营养同时，开始增加体力活动，如走路、体育活动、游戏等，增强心肺功能和肌肉锻炼，并使情绪开朗良好，精神活跃。恢复期应定期监测体重身高，以及血浆白蛋白等指标。

2. 纠正失水和电解质紊乱　应及时处理伴有脱水和电解质紊乱的患者。对水肿患者失水程度常估计不足，而极度消瘦者则易估计过高。静脉补液过度或太快可使营养不良患者因心力衰竭而死亡，故计算补液量宜偏低。一般小儿每天按50～80ml/kg计算，以平均速度较缓慢地输入，钠盐量也不宜过多，以输入半张溶液为适宜。营养不良者补液和纠正酸中毒后常出现低血钾，故应给予氯化钾及氯化钙。出现酸中毒症状时应给予5%碳酸氢钠加以纠正，钾与钠分别不得超过6mmol/(kg·d)，和3mmol/(kg·d)。待病情略稳定后，可给予患儿改用口服补液，参见表13-2-4。

3. 促进消化代谢功能　可给予各类消化酶，如胃蛋白酶、胰酶、多酶片等，也可采用中医中药、推拿捏脊疗法等促进消化吸收。食欲严重减退者，可短期试用泼尼松(强的松)，每天0.5～1mg/kg，食欲改善后即停用。

4. 精心护理　居室应阳光充足，空气新鲜，清洁卫生，重症患者应卧床休息。按医嘱耐心喂食，防止呕吐、呛咳，食欲差时避免强迫进食，尽力做到心情愉悦时进食。长期卧床者应勤翻身，防止发生褥疮。体温低、肢端寒冷时要注意保暖，但注意防烫伤。治疗中应每周测体重，儿童每月测身高、头围，监测身体恢复情况。

5. 积极治疗并发症　合并感染时要积极采取抗感染治疗，控制肺炎、腹泻、泌尿道炎症的发展，伴有寄生虫病者病情稳定后即可及早驱虫，有先天畸形的唇裂、腭裂、幽门肥大症，也应尽早加以矫治，去除营养不良病因。

表13-2-4　重度蛋白质-能量营养不良患儿口服补液成分

成分	浓度	
	mmol/L	mg/L
葡萄糖	125	2250
钠	45	103.5
钾	40	156.4
氯化物	70	248.5
柠檬酸盐	7	1.45
铁	3	72.9
锌	0.3	19.62
铜	0.04	2.54
渗透压	300	

【预后】

病情重危者病死率高，但一般治疗及时，预后良好，改善食欲、进食增加后1～2周即可显示效果，水肿消退，食欲大增，体重逐渐增加，全身情况好转，精神活泼，皮肤病变改善，大多完全恢复。

【预防】

营养不良绝大多数是能预防的，但营养不良与社会经济、文化、战争、饥荒灾害等情况密切相关，故非单纯医学问题，要大力宣传营养与健康息息相关，尤其对正处于迅速生长发育的婴幼儿时期，充足的营养更是健康的基础，提倡母乳喂养，适时合理添加辅助食物，为断乳作好充分准备，以及从小培养良好饮食行为，全程完成计划免疫，防止传染病和感染性疾病也很重要。系统生长发育检测，定时健康检查，以便及时发现营养问题，随时予以纠正，是防止营养不良继续发展，防止水肿型营养不良的重要措施。

第三节　继发性蛋白质能量营养不良

由于各种疾病所引起的营养不良称作继发性蛋白质能量营养不良(secondary protein-energy malnutrition)，可发生于不同年龄的患者，在年长儿童、少年和成人中发生的营养不良大多由疾病诱发，即使在经济发达国家中也不少见。

成人发生蛋白质能量营养不良时，主要表现为体重减轻、消瘦，而不影响身高。由于疾病影响以及环境、心理和药物等各种因素的影响，住院患者中继发性蛋白质能量营养不良的发生率常常很高，且随着住院时间延长发生率还可上升，故对住院患者应进行营养监测，以便及时进行营养支持。

【病因】

1. 食物摄入不足　患病时食欲缺乏，恶心、呕吐、吞咽困难，口腔牙齿疾病影响咀嚼，以及腹痛肠梗阻等进食障碍，因长期采用流质等稀薄食物或长期应用静脉滴注葡萄糖等维持生命，都可造成营养食物摄入不足。老年体弱，孤单忧虑，精神忧郁，贫困缺乏食物，以及神经性厌食症，少女为减肥而减食禁食，儿童少年自幼养成不良饮食行为习惯等心理行为障碍等原因，都可使患者进食量和质大大减少，饮食进入量越来越少，品种少，质量差，使蛋白质能量长期摄入不足。

2. 营养素吸收障碍和长期丧失　胃肠道消化吸收障碍，各类吸收不良综合征，慢性肠炎，腹泻，肠道漏管，胃肠道大部分切除后等都大大影响食物中营养吸收；患有长期肠寄生虫病、慢性消化道出血、胸水、腹水、蛋白尿以及在溃疡病、糖尿病、肾病综合征、慢性肾炎或者烧伤时，蛋白质、糖及各类营养素长期持续大量丢失，使全身营养状况低下。

3. 机体对营养的需要增加　如患病时发热、慢性感染（如结核病）、恶性肿瘤、白血病、甲状腺功能亢进、糖尿病、肾上腺功能亢进等疾患都可促使机体分解代谢加速，对营养需求较平时增加。此外，处于生长发育时期的儿童和孕妇、乳母以及受伤后组织恢复阶段的患者需要更多的能量和蛋白质，如摄食营养不足容易导致营养不良。

以上三方面原因往往在患病时同时存在，如患慢性感染性肠炎时，因厌食、呕吐食物摄入量大减，腹泻又使进食的营养素从大便大量流失，发热感染引起能量蛋白质需求消耗增加，都极易造成患者发生营养不良。疾病和营养不良常互为因果，形成恶性循环加重病情。患蛋白质能量营养不良常与多种维生素及微量元素缺乏并存，也易伴有水盐代谢紊乱，应引起足够重视。

13

【病理生理】

人体能量、蛋白质摄入不足，饥饿或禁食初期，首先动员储存的肝糖原、肌糖原分解为葡萄糖供能，以保证某些重要组织如脑组织、周围神经、骨髓、肾脏、心脏等所需能量，但机体储存的糖原有限，只够12～24小时基础代谢所需，如饥饿状态持续，则须动员体内脂肪以供能，某些组织如心、肾、骨骼肌等的能量可来自脂肪及酮体，骨骼肌此时也可释放氨基酸（主要为丙氨酸），经肝脏的葡萄糖异生作用转化为葡萄糖，供给中枢神经系统组织必需的能量，在葡萄糖高度不足时脑组织也可利用酮体供能。

当饥饿状态持续时，人体进一步调整能量代谢以适应之。不但可减低能量消耗，如减少活动，而且静态代谢率（resting metabolite rate，RMR）也可下降10%左右。为了保留蛋白质，机体的蛋白质利用率、周转率和氨基酸再利用率都有所上升，还减少蛋白质从尿中流失，使尿氮减低达65%以上。当上述代谢适应机制仍不能代偿能量和蛋白质缺乏之时，则发生蛋白质负平衡。患感染、创伤、炎症时极易发生PEM，因患者RMR增高，如烧伤面积大于40%时RMR增加2倍，败血症时增加1.5倍，此时能量消耗大大增加。正常成人禁食时每日尿氮流失约12g，患败血症或创伤时可增加50%～100%。流失1g尿氮等于损失30g肌肉组织。肌肉蛋白质分解可增加氨基酸释出2～6倍。重病时肌肉组织每日可减少0.6kg。释出的氨基酸除供能以外，尚有一部分被肝脏及其他器官所摄取，以维持生命器官的功能，此即蛋白质由骨骼肌转移至内脏器官。这种转移受内分泌激素调控，血液中肾上腺皮质激素、肾上腺素、胰高血糖素、生长激素等都有提高，人体持久性应激状态无法调整时，器官组织的蛋白质分解以供能量，致使所含蛋白质量下降，细胞DNA减少，使各系统组织发生病变，引起功能障碍。当全身体重下降时，首先脂肪组织减少，继而瘦体重也大减，重症PEM时，器官也缩小，重量减轻，甚至萎缩。各系统发生的病理变化基本上与上述水肿型营养不良时相仿。

【临床表现】

临床表现轻重程度变化较大，继发轻症PEM时在儿童首先出现体格生长落后，成人则以体重减轻为主，可以是除原发疾病症状以外的唯一表现。PEM加重时可呈现易疲乏、精神不振、反应迟钝，临床表现皮下脂肪减少或消失，皮肤干枯，失去弹性，毛发细脆，水肿开始见于下肢，继而发展为全身水肿。当血浆蛋白减低，总蛋白降至50g/L以下，白蛋白少于20～30g/L，水肿明显，有时尿量增多，尤以夜尿为多。重症各系统的表现与水肿型营养不良相似。

【诊断】

根据详细的饮食史，特别是近期摄食情况恶化，血浆蛋白低等可做出初步诊断，但原发病的症状体征常可掩盖PEM的早期表现，易被忽视，故慢性疾患者尤应注意其全身营养状况，监测其体重和血浆白蛋白变化等。

每个临床医师都应对患者进行营养状况评定，以便确定其是否需要进行营养支持和补充，因为营养不良常影响疾病的发展和其预后，如发生并发症的可能性和手术耐受性和危险性等。营养状况的评估指标，除人体测量：体重、身高、头围、胸围、上臂围、皮褶厚度外，实验室生化指标如营养素的血浓度、尿排出量及其代谢产物，代谢存在的酶和产物测定，也可提供营养素和能量缺乏的客观评价指标，如血清蛋白的测定，有助于评估蛋白质缺乏的存在和程度，参见表13-2-5，也有采用人体免疫功能指标和迟发性超敏皮肤试验等了解是否存在PEM。

表 13-2-5　血清蛋白评定指标

血清蛋白	正常值	轻度缺乏	中度缺乏	重度缺乏
白蛋白(g/L)	35～45	28～34	21～27	<21
前白蛋白(mg/L)	167～296	100～150	50～100	<50
转铁蛋白(g/L)	2.5～3	1.5～2	1～1.5	<1
视黄醇结合蛋白(mg/L)	21～76			

目前认为采用单一指标评定营养状况不够合理，故提出应综合评估，可采用以下方法：

1. 主观全面评定法(subjective global assessment，SGA)　或称全面临床评定(global clinical assessment，GCA)，有经验的医务人员(医师、营养师、护士等)都可根据详细病史、饮食史和仔细检查进行评定，适宜基层医院推广(表 13-2-6)，SGA 结果与以身体组成评定法的结果完全符合，故有一定参考价值。

表 13-2-6　主观全面评定法(SGA)指标及评定标准

指标	A 级(轻度)	B 级(中度)	C(重度)
体重改变(近 2 周)	无/升高	减少<5%	减少>5%
饮食改变	无	减少	不进食/低能量,流质
胃肠道症状(持续 2 周)	无/食欲差	轻度恶心、呕吐	严重恶心、呕吐
活动能力改变	无/减退	能下床活动	卧床
应激反应	无/低度	中度	高度
肌肉消耗	无	轻度	重度
三头肌皮褶厚度	正常	轻度减少	重度减少
踝部水肿	无	轻度	重度

2. 营养评定指数(nutritional assessment index，NAI)计算公式如下：NAI＝64(AMC)＋0.6(PA)＋3.7(RBP)＋0.017(PPD)－57.8

式中：NAI——营养评定指标；

AMC——上臂围(cm)；

PA——血清前白蛋白(mg%)；

RBP——维生素 A 结合蛋白(mg%)；

PPD——延迟超敏皮试。

评定结果：硬结>5mm PPD 为 2，<5mmPPD 为 1，无反应为 0。评定标准：NAI≥60 为营养良好，<60 中等，<40 为营养不良。

上述营养评定综合方法可供参考。

【防治】

治疗目的是供给适当的营养素以补充机体蛋白质和能量缺乏，纠正代谢紊乱，同时治疗引起 PEM 的原发疾病。重症患者应首先纠正水和电解质紊乱，调整酸碱平衡如低血钾、低血镁、低血钙、低血磷和酸中毒等。并积极治疗感染、腹泻、创伤、烧伤、肠梗阻、休克等需要紧急处理的疾病，其次进行营养补充、纠正蛋白质和能量缺乏。病情严重、老年体弱者、消化吸收功能差等需要紧急处理疾病，其次进行营养补充，纠正蛋白质和能量缺乏。调整饮食不能操之过急，要逐渐进行。成人开始时可按每日每千克实际体重供给 0.8g 蛋白质和 0.125MJ(30kcal)能量，待病情稳定好转后可逐渐增至每日每千克实际体重 1.0～1.5g 蛋白质和 0.167～0.20MJ(40～50kcal)能量。同时应注意供给足够的维生素、矿物质、微量元素。饮食加量不宜过快，以防引起消化紊乱、呕吐、腹泻等。开始可供流质或半流质饮食，无反应可逐渐改食软饭等。消化功能极差，不能主动进食者用管饲缓滴少量多次水解蛋白、氨基酸溶液等肠内营养，或采用静脉营养，必要时反复输血或白蛋白。

轻症则以膳食调整为主，给予易消化高营养优质食物，动物蛋白质占总蛋白质量 1/2 以上，同时积极治疗原发疾病及并发症，待病情好转体重稳步上升后可安排适当活动量，促肌力恢复。

治疗过程中要警惕出现并发症，如过食引起消化紊乱，发生腹泻、呕吐等，静脉补液时液体量不宜过多，速度避免过快，钠盐适量限制以免发生充血性心力衰竭、肺水肿等。血容量恢复、酸中毒纠正后易发生低血钾，应引起注意，及时补钾。

为防止患者发生 PEM，应对其随时进行营养评估，尤其老年人、体弱者、消耗性疾病者要重视营养和饮食安排，

进行营养情况监测，以便早期发现 PEM 可能，及早采取可行的营养干预，以免 PEM 进一步发展。

参考文献

1. 蔡威，邵玉芬. 现代营养学. 上海：复旦大学出版社，2011：636-640.

2. 顾京范，程义勇. 营养缺乏病//顾景范，杜寿玢，宣良铭，等. 现代临床营养学. 北京：科学出版社，2003：428-448.

3. 董承钰. 蛋白质-能量营养不良//葛可佑. 中国营养科学全书. 北京：人民卫生出版社，2004：1448-1453.

4. Collins S, Dent N, Binns P, et al. Management of severe acute malnutrition in children. Lancet, 2006, 368: 1992-2000.

第三章　维生素缺乏与过多

第一节　维生素 A 缺乏症

王卫平

维生素 A 缺乏(vitamin A deficiency)目前仍是不发达国家中威胁人类健康，尤其是儿童健康的主要疾病之一。其临床表现除了皮肤、黏膜改变(如毛囊角化、角膜软化等)和影响视网膜上视紫红质更新引起夜盲外，还能在此之前出现免疫功能损伤，导致易感性上升。我国维生素 A 缺乏病的发生率已明显下降，但在边远农村地区仍有群体流行，亚临床状态缺乏现象还相当普遍。

【食物来源与代谢】

维生素 A 在动物性食物如乳类、蛋类和动物内脏中含量丰富，在不发达地区由于此类食物供应较少，往往要依靠以植物来源的胡萝卜素(carotene)作为维生素 A 的重要供应来源。胡萝卜素在深色蔬菜中含量较高，其中最具有维生素 A 生物活性的是 β-胡萝卜素，但其在人类肠道中的吸收利用率很低，大约仅为维生素 A 的六分之一，其他胡萝卜素的吸收率更低。无论胡萝卜素还是维生素 A，在小肠细胞中转化成棕榈酸酯后均与乳糜微粒结合通过淋巴系统入血行然后转运到肝脏。在肝脏中再酯化为棕榈酸酯后储存。当周围靶组织需要维生素 A 时，肝脏中的维生素 A 棕榈酸酯经酯酶水解为醇式后，与视黄醇(retinol)结合蛋白结合，再与前白蛋白结合，形成复合体后释放入血，经血行转运至靶组织。进入靶组织后，维生素 A 立即与细胞内视黄醇结合蛋白结合。维生素 A 在体内氧化后转变为视黄酸(retinoic acid)，视黄酸是维生素 A 在体内发生多种生物作用的重要活性形式，如维持上皮细胞活性、调节淋巴细胞功能等。

【病因】

1. 原发性因素　维生素 A 缺乏症在 4 岁以下儿童中的发生率远高于成人，其主要原因是维生素 A 和胡萝卜素都很难通过胎盘进入胎儿体内，因此新生儿血清和肝脏中的维生素 A 水平明显低于母体，如在出生后不能得到充足的维生素 A 补充则极易出现维生素 A 缺乏症。

维生素 A 主要储存在肝脏，当组织细胞需要时，维生素 A 被释放入血并同血浆中的视黄醇结合蛋白(retinol binding protein, RBP)结合以复合体形式被转运至靶细胞。血浆中视黄醇结合蛋白的水平低下会导致血浆维生素 A 的下降，引起维生素 A 缺乏，新生儿的血浆视黄醇结合蛋白只有成人的一半左右，要到青春期才逐步达到成人水平。这也是小年龄儿童容易导致维生素 A 缺乏的原因之一。

2. 消化吸收影响因素　维生素 A 为脂溶性维生素，它和胡萝卜素在小肠的消化吸收都依靠胆盐的帮助，膳食中脂肪含量与它们的吸收有密切的联系。膳食中脂肪含量过低，胰腺炎或胆石症引起胆汁和胰腺酶分泌减少，一些消化道疾病如急性肠炎、粥样泻等造成胃肠功能紊乱都可以影响维生素 A 和胡萝卜素的消化吸收。

3. 储存利用影响因素　任何影响肝脏功能的疾病都会影响维生素 A 在体内的储存量，造成维生素 A 缺乏。一些消耗性传染病，尤其是儿童中的麻疹、猩红热、肺炎和结核病等都会使体内的维生素 A 存储消耗殆尽，摄入量则往往因食欲减退或消化功能紊乱而明显减少，二者的综合结果势必导致维生素 A 缺乏病发生。

【生理与病理】

维生素 A 是调节糖蛋白合成的一种辅酶，对上皮细胞

的细胞膜起稳定作用，维持上皮细胞的形态完整和功能健全。维生素A是构成视觉细胞内的感光物质，视网膜上对暗光敏感的杆状细胞含有感光物质视紫红质，是11-顺式视黄醛与视蛋白结合而成，为暗视觉的必需物质。维生素A具有促进儿童生长发育和维护生殖功能的作用，维生素A参与细胞的RNA、DNA的合成，对细胞的分化、组织更新有一定影响。参与软骨内成骨，缺乏时长骨形成和牙齿的发育均受障碍。维生素A缺乏时还会导致男性睾丸萎缩，精子数量减少、活力下降，也可影响胎盘发育。目前已经明确，维生素A对许多细胞功能活动的维持和促进作用是通过其在细胞核内的特异性受体——视黄酸受体实现的。视黄酸受体可以形成异源性二聚体后与视黄酸反应元件结合从而调控靶细胞基因的相应区域。这种对基因的调控结果可以促进免疫细胞产生抗体的能力，也可以促进细胞免疫的功能，以及促进T淋巴细胞产生某些淋巴因子。维生素A缺乏时，免疫细胞内视黄酸受体的表达相应下降，因此影响机体的免疫功能。

【临床表现】

1. 眼部表现　眼部的症状和体征是维生素A缺乏病的早期表现。夜盲或暗光中视物不清最早出现，但往往不被重视，婴幼儿常常因不会叙述而被忽略。上述暗适应力减退的现象持续数周后，开始出现干眼症的表现，外观眼结膜、角膜干燥，失去光泽，自觉痒感，泪液减少，眼部检查可见结膜近角膜边缘处干燥起皱褶，角化上皮堆积形成泡沫状白斑，称结膜干燥斑或毕脱斑(Bitot spots)。继而角膜发生干燥、浑浊、软化，自觉畏光、眼痛，常用手揉搓眼部导致感染。严重时可发生角膜溃疡坏死引起穿孔，虹膜、晶状体脱出，导致失明。这些表现多见于小年龄儿童罹患消耗性感染性疾病如麻疹、疟疾等之后，多数为双侧同时发病。

2. 皮肤表现　开始时仅感皮肤干燥、易脱屑，有痒感，渐至上皮角化增生，汗液减少，角化物充塞毛囊形成毛囊丘疹。检查触摸皮肤时有粗砂样感觉，以四肢伸面、肩部为多，可发展至颈背部甚至面部。毛囊角化引起毛发干燥，失去光泽，易脱落，指(趾)甲变脆易折、多纹等。

3. 生长发育障碍　维生素A缺乏会影响儿童的生长发育，主要是骨骼系统的生长发育。表现为长骨增长迟滞，同时齿龈发生增生和角化，影响成釉质细胞发育。临床表现为身高落后，牙齿釉质易剥落，失去光泽，易发生龋齿。由于颅骨、脊椎骨发育受阻而神经系统发育照常，使二者不相称，引起脑和脊髓组织受压，导致颅内压增高和脊神经萎缩。

4. 易感性增高　在维生素A缺乏早期甚或亚临床状态缺乏时，免疫功能低下就可能已经存在，表现为消化道和呼吸道感染性疾病发生率增高，且易迁延不愈。

5. 其他　维生素A可促进肝脏中储存铁释放入血后的转运，使铁能正常地被红细胞摄入利用。因此维生素A缺乏时会出现贫血，其表现类似缺铁性贫血，血红蛋白、血细胞比容和血清铁水平降低，血清铁蛋白正常，肝脏和骨髓储存铁反而增加。维生素A缺乏能使泌尿器官的上皮发生角化脱屑，并形成一个中心病灶，钙化物以此为中心不断沉淀而形成尿道结石。

【诊断】

1. 临床检查　长期动物性食物摄入不足，各种消化道疾病或慢性消耗性疾病史，急性传染病史等情况下应高度警惕维生素A缺乏病。如出现夜盲或眼干燥症等眼部特异性表现，以及皮肤的症状和体征，诊断本病困难不大。为了进一步早期确诊，应根据当地条件进行实验室检查。

2. 实验室诊断

(1)血浆维生素A测定(measurement of plasma vitamin A)：婴幼儿血浆维生素A正常水平为300～500μg/L，年长儿和成人为300～800μg/L，低于200ug/L可诊断为维生素A缺乏，200～300μg/L为亚临床状态缺乏可疑。血浆维生素A水平并不能完全反映全身组织的维生素A营养状态，因此在高度怀疑时可以使用相对剂量反应试验(RDR)进一步确定。其方法是在空腹时采取静脉血(A_0)，然后口服视黄醇制剂450μg，5小时后再次采取静脉血(A_5)，测定两次血浆中维生素A的水平并按公式(如下)计算RDR值，如RDR值大于20%为阳性，表示存在亚临床状态维生素A缺乏。

$$RDR\% = \frac{A_5 - A_0}{A_5} \times 100$$

(2)尿液脱落细胞检查：加1%龙胆紫于新鲜中段尿中，摇匀计数尿中上皮细胞，如无泌尿道感染，超过3个/mm^3为异常，有助于维生素A缺乏诊断，找到角化上皮细胞具有诊断意义。

(3)眼结膜上皮细胞检查：用小棉拭子浸少量生理盐水，轻刮眼结膜，涂于载玻片上，显微镜下找到角质上皮细胞有诊断意义。

(4)暗适应检查：用暗适应计和视网膜电流变化检查，如发现暗光视觉异常，有助诊断。

【预防】

平时注意膳食的营养平衡，经常食用富含维生素A的动物性食物和深色蔬菜，一般不会发生维生素A缺乏。小年龄儿童是预防维生素A缺乏的主要对象，孕妇和乳母应多食上述食物，以保证新生儿和乳儿有充足的维生素A摄入。母乳喂养要优于人工喂养，人工喂养婴儿应尽量选择维生素A强化的配方乳。儿童的每日参考摄入量按年龄和性别而不同，少年和成人为800μg视黄醇当量(RE)，孕妇为1000μgRE，乳母为1200μgRE(1IU维生素A＝0.3μgRE＝6μg β-胡萝卜素)。在维生素A缺乏的高发地区，可以采取每隔半年给予一次口服维生素A的预防措

施，大于1岁的儿童每次66 000μgRE(20万IU)，6～12个月的婴儿33 000μgRE(10万IU)，小于6个月的小婴儿每次17 000μgRE(5万IU)。对患感染性疾病如麻疹、疟疾和结核病等，以及慢性消耗性疾病的患者应及早补充维生素A制剂。有慢性腹泻等维生素A吸收不良者可短期内肌注维生素A数日后再改为口服，或采用水溶性维生素A制剂。采用大剂量维生素A作预防时应注意避免过量造成中毒。

【治疗】

无论临床症状严重与否，甚或是无明显症状的亚临床状态维生素A缺乏，都应该尽早进行维生素A的补充治疗，因为多数病理改变经治疗后都可能逆转而恢复。

1. 调整饮食去除病因　提供富含维生素A的动物性食物或含胡萝卜素较多的深色蔬菜，有条件的地方也可以采用维生素A强化的食品如婴儿的配方奶粉和辅食等。此外，应重视原发病的治疗。

2. 维生素A制剂治疗　轻症维生素A缺乏病及消化吸收功能良好者可以每日口服维生素A制剂7500～15 000μg(相当于2.5万～5万IU，浓鱼肝油丸含2.5万IU/丸)，分2～3次服用。如有慢性腹泻或肠道吸收障碍者或重症患者，可先采用深部肌注维生素AD注射剂(每支含维生素A 7500μg和维生素D 62.5μg)0.5～1ml，每日1次。3～5天后，病情好转即改口服。经维生素A治疗后临床症状好转迅速，夜盲常于2～3天后明显改善，干眼症状3～5日消失，结膜干燥、毕脱氏斑1～2周后消失，角膜病变也渐好转，皮肤过度角化需1～2月方痊愈。

3. 眼局部治疗　除全身治疗外，对比较严重的维生素A缺乏病患者常有眼部的局部治疗。为预防结膜和角膜发生继发感染，可采用抗生素眼药水(如0.25%氯霉素)或眼膏(如0.5%红霉素或金霉素)治疗，1日3～4次，可减轻结膜和角膜干燥不适。如果角膜出现软化和溃疡时，可采用抗生素眼药水与消毒鱼肝油交替滴眼，约1小时1次，每日不少于20次。治疗时动作要轻柔，勿压迫眼球，以免角膜穿孔，虹膜、晶状体脱出。

附：维生素A过多症和胡萝卜素血症

维生素A摄入过多可以引起维生素A过多症，分为急性和慢性两种。维生素A过量会降低细胞膜和溶酶体膜的稳定性，导致细胞膜受损，组织酶释放，引起皮肤、骨骼、脑、肝等多种脏器组织病变。脑受损可使颅内压增高；骨组织变性引起骨质吸收、变形、骨膜下新骨形成、血钙和尿钙都上升。肝组织受损则引起肝大，肝功能改变。

(一) 急性维生素A过多症　儿童1次剂量超过90mg(30万IU)即可能发生急性中毒。从曾发生的急性维生素A过多症病史看，成人和大年龄儿童多为食用大量富含维生素A的食物如北极熊、鲨鱼和鳕鱼等的肝而发生中毒，婴幼儿则多因意外服用大量维生素A、D制剂引起。

临床表现在摄入后6～8小时，至多在1～2天内出现。主要有嗜睡或过度兴奋，头痛、呕吐等高颅压症状，12～20小时后出现皮肤红肿，继而脱皮，以手掌、脚底等厚处最为明显，数周后方恢复正常。婴幼儿以高颅压为主要临床特征，囟门未闭者可出现前囟隆起。脑脊液检查压力增高，细胞数正常，蛋白质量偏低，糖正常。血浆维生素A水平剧增，可达1000μg/L以上。

(二) 慢性维生素A过多症　多因不遵医嘱长期摄入过量维生素A制剂引起。从已发生的病案看，成人每天摄入24～30mg(8万～10万IU)，持续半年；或每天9～12mg(3万～4万IU)，超过8年可引起慢性中毒。婴幼儿每天摄入15～30mg(5万～10万IU)，超过6个月即可引起慢性中毒；也有报道每天仅服7.5mg(2.5万IU)，一个月即出现中毒症状。这种情况常见于采用口服鱼肝油制剂治疗维生素D缺乏性佝偻病时，由于许多鱼肝油制剂既含有维生素D又有维生素A，当口服途径使用较大治疗剂量的维生素D时极易造成维生素A的过量。

临床表现不似急性维生素A过多症那样迅速出现高颅压和皮肤损害的症状体征，首先出现的常是胃纳减退，体重下降，继而有皮肤干燥、脱屑、皲裂、毛发干枯、脱发、齿龈红肿、唇干裂和鼻出血等皮肤黏膜损伤现象，以及长骨肌肉连接处疼痛伴肿胀，体检可见贫血、肝脾大。X线检查长骨可见骨皮质增生，骨膜增厚。脑脊液检查可有压力增高。肝功能检查可出现转氨酶升高，严重者可出现肝硬化表现。有时可见血钙和尿钙升高。

根据过量摄入维生素A的病史，临床的表现，血浆维生素A浓度明显升高以及X线检查等其他实验室检查结果，对于急、慢性维生素A过多症的诊断并不困难。慢性维生素A过多症的早期临床表现可能只是个别症状或体征，容易误诊，应注意同佝偻病、坏血病等鉴别。

维生素A过多症一旦确诊，应立即停止服用维生素A制剂和含维生素A的食物。急性维生素A过多症的症状一般在1～2周内消失，骨骼改变也逐渐恢复，但较缓慢，约需2～3个月。一般不需其他治疗。高颅压引起的反复呕吐以及因此发生的水和电解质紊乱应给予对症治疗。本病预后良好，个别病程长病情严重者可留下身材矮小后遗症。

第二节　维生素B_1缺乏症

王卫平

维生素B_1缺乏症(vitamin B_1 deficiency)又称脚气病(beriberi)，是因食物中维生素B_1(vitamin B_1)，即硫胺素(thiamine)摄入不足引起的全身性疾病，临床主要累及消

化系统、神经系统和循环系统。本病发生率相对较低，但在我国以谷类为主食的地区仍经常发生。

【病因与发病机制】

导致维生素 B_1 缺乏的病因如下：

1. 摄入不足 全麦、糙米、豆类、新鲜蔬菜、肉类和动物肝肾等食物中富含维生素 B_1。食物是人体维生素 B_1 的主要来源，肠道内的细菌可合成少量维生素 B_1，但其量甚微不能满足需要。维生素 B_1 在体内储存时间不长，储存量也不多（约为 30mg），摄入不足时很容易发生本病。维生素 B_1 缺乏常常发生在谷类为主食的地区，其原因在于在去除麸皮和糠的过程中，维生素 B_1 的损失很大；维生素 B_1 是水溶性维生素，过度淘洗会使其大量损失；维生素 B_1 在高温下，尤其在碱性溶液中非常容易破坏，煮饭时加碱和丢弃米汤也会造成其严重丢失，常常是我国部分农村地区儿童发病的主要原因。此外，各种原因引起的食欲减退，都可造成维生素 B_1 摄入不足。

2. 需要量增加 儿童处于生长发育旺盛期，对维生素 B_1 的需要相对增加，是本病容易发生的年龄阶段。患有代谢率增加的疾病，如甲状腺功能亢进、长期发热和一些慢性消耗性疾病等，都会使维生素 B_1 的需要量增加，如不给予适当补充，可造成相对缺乏。

3. 吸收利用障碍 长期腹泻或经常服用泻药以及胃肠道梗阻都可造成吸收不良。

4. 分解排泄增加 某些食物中含有可使维生素 B_1 结构改变、活力降低的因子，如在淡水鱼和贝类中的硫胺素酶以及在咖啡、茶叶等植物中的耐热因子。因此在维生素 B_1 已经不足的情况下过多进食此类食物容易促使维生素 B_1 缺乏症的发生。使用利尿剂、进行腹膜或血液透析都可能加快维生素 B_1 排出体外，导致维生素 B_1 缺乏。

在酗酒者中，维生素 B_1 缺乏的原因可以是综合性的，包括摄入减少、吸收和利用障碍、需求量增加以及脱辅基酶蛋白的缺陷等。

维生素 B_1 在肠道吸收后，通过酶的作用磷酸化生成硫胺素焦磷酸盐（thiamine pyrophosphate，TPP），是丙酮酸氧化脱羧酶系的辅助因子，又是磷酸己糖氧化支路中转羟乙醛酶的辅酶。组织中，特别是代谢旺盛的脑和心肌组织中葡萄糖和丙酮酸代谢必须要有足够的维生素 B_1 参加，否则会由于 TPP 缺乏导致丙酮酸难于进入三羧酸循环而氧化，多量的丙酮酸滞留在血液中，导致周围小动脉扩张、外周阻力下降、静脉回流量增加，造成心脏排出量和心脏工作量都增加。此外，乳酸盐和丙酮酸盐使心肌对氧的利用率降低，易使心脏功能趋于衰竭。维生素 B_1 还对分解乙酰胆碱酯酶有抑制作用，乙酰胆碱能增加肠道蠕动，维生素 B_1 缺乏时胆碱酯酶活性增强，分解乙酰胆碱增多，引起肠蠕动缓慢、肠壁松弛。乙酰胆碱又是神经传导的递质，维生素 B_1 缺乏造成胆碱酯酶活性增强、分解递质增多，最后也会影响神经的传导。维生素 B_1 缺乏所引起的病理生理改变见图 13-3-1。

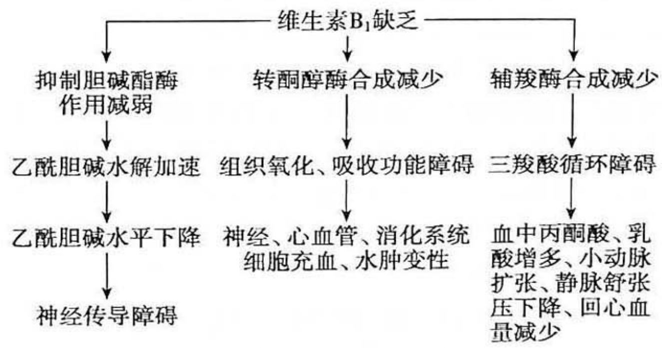


图 13-3-1 维生素 B_1 缺乏所引起的病理生理改变

【临床表现与诊断】

临床上习惯以神经系统受损为主的称为“干性脚气病”，以水肿和心脏受损为主的称为“湿性脚气病”。此外，常将以神经系统症状为主者称为脑型，突然发生急性心力衰竭者称为心型。

维生素 B_1 缺乏的早期表现为乏力、头痛、肌肉酸痛、食欲减退、恶心、呕吐，时有腹痛、腹泻或便秘、体重减轻等非特异性症状，随病情加重可出现典型的症状和体征。

1. 神经系统症状 周围神经系统病变表现为上升性对称性的感觉、运动和反射功能障碍，起病常从肢体远端开始，下肢多见于上肢，有灼痛或异样感，呈袜套样分布，逐渐向肢体近端进展，肌肉有明显压痛。进而原先感觉过敏处渐趋迟钝，痛、温觉渐次消失，伴肌力下降、肌痛（以腓肠肌为著），上下楼梯困难，继而出现足、趾下垂，膝腱反射减退或消失。重者上臂也可同样受累。

小年龄患儿则先表现出烦躁不安，进而对周围反应迟钝、嗜睡甚至昏迷，时有惊厥。有神经炎者表现为上升性周围性瘫痪，吃奶呛咳，腱反射消失，可有皮肤感觉减退，但脑脊液常规检查正常。

2. 循环系统症状 常为急性心力衰竭的前驱期或发作期的表现。表现端坐呼吸、发绀、出冷汗、咳嗽伴气急、小年龄儿童则表现为不明原因的突然哭叫。查体可见心率加速，心音低弱、心浊音界扩大，以右心扩大为主，心前区有收缩期杂音，舒张压多降低，故脉压增大。心衰可导致肺水肿、肝大。心电图可见低电压、S-T 段低下、T 波平坦、双相或倒置、Q-T 间期延长。本病的循环系统病变为急症，如不及时抢救，严重者可致死。

3. 水肿和浆液渗出 不同程度的水肿可发生于不同的部位，下肢先出现，严重者可波及全身，并可出现心包、胸腔、腹腔积液。

4. 实验室检查

（1）血液维生素 B_1 水平测定：全血维生素 B_1 水平 $<40\mu g/L$ 提示缺乏。血液中维生素 B_1 含量较稳定，不能准

确反映组织中的维生素 B_1 水平，仅在临床症状显著时方降低，故很少实际应用。

（2）尿中克肌酐硫胺素排出量测定（urinary secretion of thiamine per gram of creatinine and thiamine intake）：全日尿中维生素 B_1 排出量是评价和诊断维生素 B_1 缺乏的较好指标，但需收集 24 小时尿液，实际操作困难，全日维生素 B_1 排出量在 40～100μg 为正常。采用克肌酐硫胺素排出量测定，只要测定一次空腹尿中维生素 B_1 和肌酐量的相对关系即可评价体内维生素 B_1 的营养状态，既比较准确又不必收集 24 小时尿液，在临床比较实用。评价标准见表 13-3-1。

表 13-3-1 尿中克肌酐硫胺素排出量评价标准(μg/g 肌酐)

年龄	缺乏	低水平	正常
1～3 岁	＜120	120～175	≥176
4～6 岁	＜85	85～120	≥121
7～9 岁	＜70	70～180	≥181
10～12 岁	＜60	60～180	≥181
13～15 岁	＜50	50～180	≥181
成人	＜27	27～65	≥66

（3）红细胞转酮酶活性（erythrocyte transketolase activity，E-TKA）测定：E-TKA 测定是评价体内维生素 B_1 营养状态的有效指标，可在维生素 B_1 缺乏的临床症状出现前作出诊断。维生素 B_1 部分以转酮酶的辅酶形式存在于红细胞内，维生素 B_1 缺乏会导致转酮酶活力下降，E-TKA 是通过加入外源性硫胺素焦磷酸盐（TPP）来测定转酮酶的活性，以 TPP 效应百分率作为指标判定，结果比较准确和灵敏。评价标准见表 13-3-2。

表 13-3-2 E-TKA 测定结果评价表

分级	TPP 效应%
正常	0～15
低水平	16～20
缺乏	＞20

根据病史和上述典型临床表现，诊断并不困难。但如遇不典型病例，诊断常基于接受维生素 B_1 治疗后的有效反应，对于长期便秘、不明原因水肿等可疑表现者，应立即给予试验性治疗，治疗后迅速好转，可作为诊断依据。如停止维生素 B_1 治疗后，症状常复发，需考虑丙酮酸羧化酶遗传性缺陷所致的维生素 B_1 依赖症（如枫糖尿症等）。

【预防与治疗】

不宜长期吃精白米、面的食物，避免采用可能使维生素 B_1 丢失的烹调方法，以保证获得足够的维生素 B_1。孕妇和乳母应进食富含维生素 B_1 的食物，对人工喂养儿或离乳后婴儿应适当添加辅食。

明确患有维生素 B_1 缺乏症的患者应及时给予治疗。一般情况下口服维生素 B_1 片 15～30mg/d，分 3 次口服。重症患者或有消化道疾病影响吸收者，可肌肉或静脉注射维生素 B_1，50～100mg/d，静脉注射时勿用葡萄糖溶液稀释，以免血中丙酮酸堆积。一般注射维生素 B_1 后 1～2 天症状消失，好转后改用口服，疗程 1 个月左右。治疗患儿的同时应对乳母也进行维生素 B_1 的补充，可给予维生素 B_1 每日 60mg，分 3 次口服。因维生素 B_1 缺乏患者常伴随其他维生素 B 族缺乏，所以应同时加以补充。

第三节 维生素 B_2 缺乏症

王卫平

维生素 B_2 又名核黄素（riboflavin），在体内以游离核黄素、黄素单核苷酸（flavin mononucleotide，FMN）和黄素腺嘌呤二核苷酸（flavin adenine dinucleotide，FAD）三种形式存在于组织中。FMN 和 FAD 均为辅酶，与各种不同酶蛋白结合生成各种黄素酶类，参与三大营养素代谢中许多复杂的过程。人类肠道中的细菌可以合成少量维生素 B_2，但主要供应依赖食物摄入。牛奶、鸡蛋中维生素 B_2 的含量比较丰富，绿色蔬菜中也有，但含量不高。维生素 B_2 对热较稳定，但在光的照射下易于破坏。维生素 B_2 缺乏症（vitamin B_2 deficiency）在临床上主要表现为皮肤黏膜受损的改变。

【病因与发病机制】

1. 摄入不足 由于经济条件、供应困难和偏食等原因造成富含维生素 B_2 的动物性食物（如乳类、肉类、蛋类等）和新鲜蔬菜摄入不足，如每日摄入量低于 0.55mg，数月后即可出现症状。

2. 需要增加 妇女怀孕和哺乳期、婴幼儿和青少年青春发育期、重体力劳动或精神紧张、外科手术或创伤后恢复期对于维生素 B_2 的需求量都明显增加，如不及时补充容易导致缺乏。

3. 吸收利用障碍 维生素 B_2 主要在小肠上段吸收，腹泻、节段性回肠炎、慢性溃疡性结肠炎和肝硬化的患者维生素 B_2 的吸收利用会受到影响。

由维生素 B_2 生成的黄素酶有 40 多种，对人体生理功能的影响较大。某些黄素酶在生物氧化中起递氢体的作用，其在组织中的缺乏会造成多种脱氢酶活性的下降，同时黄素酶也是许多氧化酶的催化剂和辅酶，因此维生素 B_2 缺乏可以显著影响组织细胞内糖和脂肪的代谢，导致氧化不全、能量利用率降低，以及细胞线粒体超微结构的改变。动物试验和临床研究结果表明，维生素 B_2 与蛋白质代谢关系密切。尿中维生素 B_2 排出量明显受氮平衡影响，组织生长旺盛时，尿中维生素 B_2 排出减少，负氮平衡时则排出量增

多。维生素 B_2 缺乏可导致赖氨酰氧化酶活性下降，从而影响胶原蛋白交联形成，以致细胞间胶原支持减弱，可能是皮肤受损的重要原因。

【临床表现与诊断】

维生素 B_2 缺乏引起的临床表现是多种多样的，其具有特征的症状和体征主要为口腔和阴囊的皮肤黏膜病变。

1. 阴囊炎　阴囊瘙痒为始发症状，尤以夜间为甚，重者影响睡眠。皮肤损害分为三种类型。

（1）红斑型：阴囊两侧对称性分布的片状红斑，大小不等，直径在 2～3cm 以上，范围大者可在阴茎根部融合。红斑边缘明显而整齐，其上覆以灰色或白色鳞屑，重者边缘处有棕色而粘连的厚痂，揭去后露出微红的皮肤。一般无浸润以及皮肤变厚或纹理加深的变化。

（2）丘疹型：略高出阴囊皮表的红色扁平丘疹，米粒至黄豆大小，不对称分布于阴囊两侧，数个至数十个不等，其上覆盖干燥而粘连的厚痂或白色鳞屑，少数表现为苔藓样皮肤改变。

（3）白色丘疹银屑型：比较少见。阴囊前由瓜子大小扁平丘疹融合而成的大片皮损，呈银白色，抓之有白色银屑脱落。

2. 舌炎　自觉舌疼痛，尤以进食酸、辣、热食物时为甚。舌体肿胀，呈红紫相间或紫红色。舌蕈状乳头充血肥大，先在舌尖部，后波及其他部位。病程长者舌乳头消失，以舌中、前部明显，伴以舌面裂隙。

3. 唇炎　早期为唇红肿，纵裂纹加深，继而出现唇黏膜干燥、皲裂和色素沉着，主要见于下唇。

4. 口角炎　口角有糜烂、裂隙和湿白斑，多为双侧对称，常有小脓疱和结痂，有痛感。

5. 脂溢性皮炎　多见于皮脂分泌旺盛处，如鼻唇沟、下颌、眉间及耳后等，有脂性堆积物覆于暗红色基底皮损上。

6. 实验室检验　血浆中游离核黄素、FAD 和 FMN 都较恒定，测定无诊断价值。常以测定尿中维生素 B_2 排出量作为诊断依据。由于收集 24 小时尿液比较困难，目前常采用尿核黄素/肌酐测定和尿排泄负荷试验两种方法。此外，红细胞谷胱甘肽还原酶（erythrocyte glutathion reductase，EGR）的活性系数（activity coefficient，AC）测定，因其灵敏、准确和简便的优点已广泛用于临床。

（1）尿核黄素/肌酐测定：收集任意尿样，用每克肌酐相对量表示尿中维生素 B_2 的排出量。结果＜27μg/每克肌酐者为缺乏，27～79μg/每克肌酐者为不足。

（2）尿排泄负荷试验：口服核黄素 5mg 后，收集 4 小时尿液测定排出量。结果＜400μg/4 小时尿者为缺乏，400～799μg/4 小时尿者为不足。

（3）红细胞谷胱甘肽还原酶的活性（erythrocyte glutathione reductase activity，EGR）系数测定：EGR 是一个以 FDA 为辅基的黄素蛋白，维生素 B_2 缺乏时活性下降，如在体外把 FDA 加入含 EGR 的红细胞溶血液中，可使活性回升。回升后活性与原有活性的比值即为 EGR 的活性系数 AC。AC 值＞1.20 者为缺乏。

维生素 B_2 缺乏往往是伴随其他维生素 B 族缺乏共同存在的，根据膳食缺乏病史、临床表现和实验室检验结果，诊断并不困难。集体发生口腔-生殖器综合征时要特别注意本病的可能。

【预防与治疗】

平时注意选择含核黄素丰富的食物，使膳食的摄入量达到供给量的标准。进行营养科普知识教育，纠正偏食习惯是有效的预防措施。对易缺乏的特殊人群应给予强化食品进行预防。

治疗一般用口服核黄素片，每次 5mg，每日 3 次。同时服用复合维生素 B 效果更好。阴囊炎局部干燥者，可薄涂保护性软膏；有渗液、流黄水者可用 1%硼酸湿敷。一般阴囊炎 1 周内可以痊愈，口腔病变需 2～3 周。个别不能口服者，可改用肌注维生素 B_2，每日 5～10mg。药物治疗同时，应根据病因去除原发因素，巩固疗效。

第四节　烟酸缺乏症

郭志平

烟酸通常是指烟酸（尼克酸，nicotinic acid）、烟酰胺（尼克酰胺）和其他具生物活性的吡啶衍生物。烟酸缺乏症（aniacinosis）又称尼克酸缺乏症（nicotinic acid deficiency），也称糙皮病（癞皮病）（pellagra）和陪拉格拉病（pellagra）。属于一种慢性消耗性疾病，以皮炎、痴呆、腹泻为主要临床症状。

【烟酸的代谢与生理功能】

烟酸和烟酰胺几乎全部在胃和小肠吸收，低浓度时依赖 Na^+ 的易化吸收，高浓度时则以被动扩散为主。在血流中的主要形式是烟酰胺。烟酸存在于所有细胞中，仅少量可在体内储存，过多的烟酸在肝中甲基化成为 N′-甲基烟酰胺（N′-mononucleotide，N′-MN）和 2-吡啶酮自尿排出，排出量的多少取决于摄入烟酸的量和体内烟酸的营养状况。

膳食中约 15%的色氨酸可转化为烟酸，60mg 食物色氨酸可转变为 1mg 体内的烟酸，因此饮食的烟酸摄入量应同时包括烟酸和色氨酸的含量。色氨酸转化为烟酸的效率受到各种营养素的影响，当维生素 B_6、核黄素和铁缺乏时，其转化率变慢，当蛋白质、色氨酸、能量和烟酸的摄入受限时，色氨酸的转化率增加。烟酸在体内以辅酶Ⅰ（nicotinamide adenine dinucleotide，NAD）、辅酶Ⅱ（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NADP）形式作为脱氢酶的辅酶在生物氧化中起递氢体的作用，参与葡萄糖酵解、丙酮

酸盐代谢、戊糖的生物合成，以及脂肪、氨基酸、蛋白质及嘌呤的代谢。动物实验显示，烟酸缺乏时锌吸收率、肠道锌、血红蛋白和肝内铁的储量都明显低于膳食中烟酸适当的小鼠，提示在提高锌和铁的利用中烟酸起重要作用。烟酸缺乏也可能有潜在的致癌作用。

【病因】

（一）摄入不足　见于以玉米为主食者，由于玉米所含的烟酸大部分为结合型，不能为机体利用，加之玉米蛋白质中缺乏色氨酸。

（二）酗酒　酗酒时膳食摄入不足，进食不规律，当存在其他营养素摄入不足时易影响烟酸的吸收和代谢。

（三）药物　一些药物可干扰烟酸的代谢，其中了解最清楚的是异烟肼，有干扰吡哆醇的作用，而吡哆醇是色氨酸、烟酰胺代谢途径中的重要辅酶。某些抗癌药物，特别是巯嘌呤长期服用可导致烟酸缺乏。

（四）胃肠道疾患　包括各种原因引起的长期腹泻、幽门梗阻、慢性肠梗阻、肠结核等可引起烟酸的吸收不良。

（五）先天性缺陷　如 Hartnup 病，由于小肠和肾小管对色氨酸和其他几种氨基酸的转运缺陷引起。

（六）类癌综合征　由于大量色氨酸转变为 5-羟色胺而不转化为烟酸引起。

【临床表现】

烟酸缺乏的临床表现可用 4 个英文字母 D 来描述：即皮炎（dermatitis）、腹泻（diarrhea）、痴呆（dementia）和死亡（death）。

可发生于任何年龄，早期表现不明显，有食欲减退、倦怠乏力、体重下降、腹痛不适、消化不良、容易兴奋、注意力不集中、失眠等非特异性病症。当病情进展时，可以出现较典型的症状，表现为夏秋季日光照射时发作，有时也可因辐射及皮肤物理性损伤而诱发。

（一）皮肤　皮炎为本病最典型症状，常在肢体暴露部位对称出现，以手背、足背、腕、前臂、手指、踝部等最多，其次则为肢体受摩擦处。急性者皮损初起时颜色绯红发痒，与周围皮肤有一清晰界限，边缘略高起，中心部病损较明显；其后肤色迅速转变为红褐色，有明显水肿，可伴有疱疹及表皮破裂，形成渗出创面，易诱发继发性感染。痊愈时有大块脱皮，其后出现新生的粉红色皮肤增厚；也可变薄呈萎缩状，边缘有色素沉着。慢性病例水肿较轻或不显著，但色素沉着更深，在易受磨损处如肘、指节、膝等部位的皮肤往往增厚，呈角化过度，肤色棕黑，与其周围不同，并有干燥、脱屑现象。另一表现为小腿前部及外侧有鱼鳞样皮肤变化，病变部位常有色素沉着。

（二）消化系统　以舌炎及腹泻最为显著。

1. 舌炎　早期舌尖及边缘充血发红，并有蕈状乳头增大。其后全舌、口腔黏膜、咽部及食管均呈红肿，上皮脱落，并有表浅溃疡，引起舌痛及进食下咽困难，唾液分泌增多。患病较久时舌乳头萎缩、全舌光滑干燥，常伴核黄素缺乏的口角炎。

2. 腹泻　早期多患便秘，其后因肠壁、消化腺体及黏膜、绒毛的萎缩和肠炎的发生常有腹泻，大便呈水样或糊状，量多有恶臭，也可带血，如病变接近肛门可出现里急后重。腹泻往往严重和难治，可合并吸收障碍。

（三）神经精神系统　早期症状较轻，可有头昏、眼花、烦躁、焦虑、抑郁、健忘、失眠及感觉异常等表现，之后可进展到神经错乱、定向障碍、癫痫发作、紧张性精神分裂症、幻觉、意识模糊、谵妄，甚至导致死亡。周围神经炎的症状如四肢麻木、烧灼感、腓肠肌压痛及反射异常等均可出现，有时有亚急性脊髓后侧柱联合变性症状，可能与其他维生素 B 族缺乏有关。但本病与脚气病有所不同，本病多影响中枢神经系统，而后者以周围神经系统为主。

（四）其他症状　女性可有阴道炎及月经失调、闭经；男性排尿时有烧灼感，性欲减退。本病常与脚气病、核黄素缺乏症及其他营养缺乏同时存在。

【诊断】

由于缺乏一个好的功能测试来评估烟酸的状况，通常对于本病的诊断来自于舌炎、胃肠道症状和对称性皮炎等体征，或对烟酸治疗的迅速临床反应也是重要的诊断方法。在缺乏典型临床征象时则需结合实验室检查做出诊断。

（一）烟酸尿代谢产物测定　烟酸的主要代谢产物 N′-甲基烟酰胺（N′-MN）在 24 小时尿中排出量低于 5.8μmol/d 为缺乏，5.8μmol/d 至 17.5μmol/d 为低水平。

尿中 2-吡啶酮与 N′-MN 的比值曾用作评价指标，1.3～4.0 为正常，＜1.3 为不足，但受蛋白质摄入水平影响。

（二）4 小时尿负荷试验　患者口服 50mg 烟酸后，收集 4 小时尿，测定 N′-MN 排出量。2.0～2.9mg/g 为不足，小于 2.0mg/g 为缺乏。

（三）红细胞辅酶Ⅰ/辅酶Ⅱ比值　由于红细胞中的烟酸主要以辅酶Ⅰ（NAD）形式存在，因此辅酶Ⅰ在红细胞中的含量是反映体内烟酸缺乏的敏感指标。红细胞辅酶Ⅰ/辅酶Ⅱ比值小于 1.0 时，显示存在烟酸缺乏的危险。

【预防】

烟酸缺乏的关键在于膳食配制不合理。根据中国营养学会 2000 年出版的“中国居民膳食营养素参考摄入量”一书中提出烟酸的参考摄入量＜6 个月 2mg，6～12 个月 3mg，1～3 岁 6mg，4～7 岁 7mg，7～11 岁 9mg，11～12 岁 12mg。成人 13～14mg，重体力劳动者、孕妇、哺乳者则更高。以玉米为主食的地区可在玉米粉中加入 0.6%的碳酸氢钠，烹饪后结合型的烟酸可转化为游离型易为人体利用。在玉米中加入 10%黄豆可使其氨基酸比例改善，也可达到

预防烟酸缺乏的目的。同时应进食烟酸和色氨酸丰富的膳食如肝、肾、牛、羊、猪肉、鱼、花生、黄豆、麦麸、米糠、小米等,含量中等的有豆类、硬果类、大米、小麦等,而玉米、蔬菜、水果、蛋、奶中含量较低。由于大多数蛋白质均含有1%的色氨酸,因此能保持丰富优质的膳食就有可能维持良好的烟酸营养。

【治疗】

可采用下列治疗措施:

(一) 一般治疗 治疗膳食应以高热量、高蛋白、高维生素为宜,蛋白质的质量要好。

(二) 烟酸治疗 治疗以口服为佳,常用 50～250mg 烟酸或烟酸胺,分次口服,通常治疗效果甚显著,几天内症状可明显改善,再给以维持量。重症患者尤其是严重腹泻和痴呆者应抢救,迅速纠正水、电解质紊乱,每日服烟酰胺2～3 次,每次 200～300mg,直到急性症状消失。

(三) 对症治疗 有口腔炎者应注意口腔卫生,经常漱口,避免继发感染,症状明显可给予维生素 B_2 口服。有皮炎者应避免日光照射,并作局部处理。

附: 烟酸过剩和毒性

大剂量的烟酸被用来治疗高胆固醇血症和偶然用于其他用途。当剂量≥3～6g/d,会出现烟酸过剩和毒性(nicotinic acid excess and toxicity)表现,引起组胺的释放,外周血管扩张和面部潮红(在治疗一些日子后潮红往往不再发生,或在服烟酸前先服一片阿司匹林改善潮红)、皮肤干燥、瘙痒、色素沉着增加、胃肠功能紊乱,也可加重哮喘发作,引起血清尿酸和空腹血糖升高,大剂量也能引起肝脏的毒性反应,包括胆汁淤积性黄疸。有些迹象证明,缓释烟酸胶囊可能比结晶烟酸更具毒性。

第五节 叶酸缺乏症

郭志平

叶酸缺乏症(folate deficiency)是指由于叶酸摄入不足或吸收不良引起的以巨幼红细胞性贫血为特征的临床综合征。

【叶酸的代谢与生理功能】

天然食物中的叶酸以多谷氨酸形式存在,由空肠微绒毛黏膜上皮细胞的 rL-谷氨酰羧肽酶催化,将其水解成双谷氨酸和单谷氨酸,通过被动(高浓度时)和主动(低浓度时)吸收。进入肠细胞后单谷氨酸被还原和甲基化成 N′-甲基四氢叶酸进入血浆,与血浆中的白蛋白松散结合,转运到肝脏和其他组织,并与对叶酸有高度亲和力的叶酸受体结合。在这些组织细胞内 N^5-甲基四氢叶酸在维生素 B_{12} 的作用下脱去甲基重新结合成聚谷氨酸盐,储存在细胞内或起辅酶作用。

胆汁中的单谷氨酸可经重新循环被小肠重吸收。叶酸在尿中降解和排泄。食物中叶酸进入人体后被还原成具有生理作用的活性形式四氢叶酸(tetrahydrofolic acid,THFA),它是体内生化反应中一碳基团的传递体。叶酸携带一碳基团形成 N^5-甲基 THFA,亚甲基 THFA 等参与嘌呤和胸腺嘧啶的合成,进一步合成 DNA 和 RNA。参与氨基酸之间的相互转换,如甘氨酸和丝氨酸之间,组氨酸和谷氨酸之间,半胱氨酸和蛋氨酸之间的相互转化等。参与许多重要物质的合成,如血红蛋白、肾上腺素、胆碱、肌酸等。

【病因】

(一) 摄入不足 常见于营养不良、偏食、挑食或喂养不当的婴幼儿中。叶酸衍生物不耐热,食物烹调时间过长或重复加热都可使其破坏引起摄入不足。

(二) 吸收障碍 影响空肠黏膜吸收的各类疾病如短肠综合征、热带口炎性腹泻和某些先天性疾病时的酶缺乏使小肠吸收叶酸受影响。

(三) 治疗药物干扰叶酸代谢 如抗惊厥药、磺胺嘧啶在部分人群中可引起叶酸吸收障碍。氨甲蝶呤等抑制二氢叶酸还原酶,使二氢叶酸不能转化成有生物活性的四氢叶酸。口服避孕药、氟尿嘧啶、阿糖胞苷、异烟肼、乙胺嘧啶、环丝氨酸等药物可影响叶酸的吸收和代谢。乙醇也影响叶酸代谢。

(四) 需要量增加引起的吸收相对缺乏 妊娠时尤其是最初三个月,叶酸需要量可增加 5～10 倍,此外,乳母、婴幼儿、感染、发热、甲状腺功能亢进、白血病、溶血性贫血、伴有细胞转化率高的疾病,如镰性红细胞贫血、银屑病、恶性肿瘤和血液透析时叶酸需要量也增高,若不增加叶酸的摄入量则引起缺乏。

【临床表现】

(一) 引起巨幼红细胞贫血(megaloblastic anemia) (见第二十篇第二章贫血)

(二) 引起胎儿神经管畸形(fetal neurotubule malformation) 随机对照的临床试验表明,在受孕前给予含叶酸的营养补充剂进行干预,能有效和明显地降低婴儿神经管畸形(脊柱裂和无脑儿)的发生。其他随机对照试验也表明,如果以前生过神经管畸形孩子的妇女,当她再次怀孕前给以大剂量叶酸(4mg/d),能有效地预防下一个孩子发生神经管畸形。增加叶酸摄入量预防神经管畸形的机制至今还不明确,但可以肯定神经管畸形是由于复杂的基因和营养因素相互作用的结果。

(三) 叶酸与宫内生长迟缓的关系 妊娠妇女体内的叶酸水平和婴儿的出生体重显著相关,有报道妊娠妇女第三个月时血清和红细胞叶酸的水平(尤其是红细胞叶酸水平)

可以作为新生儿出生体重的预测指标。同时孕母的叶酸水平和流产、早产的发生率相关，叶酸水平高，发生率则低。

（四）叶酸和心血管疾病　叶酸形成 N^5-甲基 THFA 后，将甲基转移至同型半胱氨酸上合成蛋氨酸。叶酸缺乏时蛋氨酸合成受阻，血中同型半胱氨酸增高，高浓度同型半胱氨酸对血管内皮细胞产生损害，并可激活血小板的黏附和聚集，成为心血管病的危险因素，充足的叶酸摄入对心血管病发生有一定的预防作用。

【诊断】

（一）血清叶酸含量　反映近期膳食叶酸摄入情况。小于 6.8nmol/L(3ng/ml)为缺乏。

（二）红细胞叶酸含量(red blood cell folate)　反映体内叶酸存储情况，小于 318nmol/L(140ng/ml)为缺乏。

（三）组氨酸负荷试验　在口服组氨酸负荷剂量 8 小时或 24 小时后，尿中亚胺甲基谷氨酸排出量增加，但此指标特异性差，应用不普遍。

（四）血浆同型半胱氨酸测定　当受试者维生素 B_6 和 B_{12} 营养适宜而叶酸缺乏时同型半胱氨酸水平增高。

【预防与治疗】

自然界中叶酸广泛存在于动物性和植物性食物中，如肉类、肝、肾、酵母、蘑菇、新鲜蔬菜(菠菜、莴苣、芦笋)、豆类和水果中，应多吃该类食物。根据中国营养学会 2000 年出版的“中国居民膳食营养素参考摄入量”一书中提出的叶酸参考摄入量为：<6 个月 65μg DFE*，6～12 个月 80μg DFE，1～3 岁 150μg DFE，4～10 岁 200μg DFE，11～13 岁 300μg DFE，14 岁后为 400μg DFE，乳母和孕母为 500～600μg DFE。

治疗主要补充叶酸 5～10mg/d，口服至贫血纠正，以后视病情确定治疗时间和剂量。

* DFE(膳食叶酸当量，dietary folate equivalent)=[膳食叶酸 μg+(1.7×叶酸补充剂 μg)]

第六节　维生素 B_6 缺乏症

郭志平

维生素 B_6 是一种含氮的化合物，主要以三种天然形式存在：吡哆醇(pyridoxine，PN)、吡哆醛(pyridoxal，PL)、吡哆胺(pyridoxamine，PM)和它们的磷酸衍生物(PLP、PNP、PMP)。维生素 B_6 缺乏症(vitamin B_6 deficiency)包括狭义的维生素 B_6 缺乏症和维生素 B_6 依赖症两种，前者是指从食物中摄入的维生素 B_6 不足或因服用某种药物使维生素 B_6 失去活性或排泄增多所引起的综合征。维生素 B_6 依赖症则指患者摄取健康人所需的维生素 B_6 量，但仍出现维生素 B_6 不足的病症，多属遗传性疾患。

【维生素 B_6 代谢与生理功能】

维生素 B_6 的活性是三种维生素 B_6 和它们的 5′-磷酸脂来体现，其有活性的辅酶形式是 5′-磷酸吡哆醛(pyridoxal 5′-phosphate PLP)。

维生素 B_6 以被动吸收的方式很容易在空肠进行有效吸收，吸收后的维生素 B_6 在肝脏通过吡哆醇激酶转化为各自的磷酸化形式，然后各个 5′-磷酸盐通过黄素单核苷酸氧化酶转化为 PLP。过量的维生素 B_6 被代谢为 4-吡哆酸，并以其他的非磷酸化形式从尿排出。

除了参与神经递质、糖原、神经鞘磷脂、血红素、类固醇和核酸的代谢外，维生素 B_6 还参与所有氨基酸代谢。磷酸吡哆醛 PLP 在氨基酸代谢中是 100 多种酶的辅酶，包括转氨酶、脱氢酶、脱羧酶、消旋酶和脱水酶等。这些酶在蛋白质代谢中起重要作用，因此其需要量与代谢的氨基酸总量有关。PLP 也是丝氨酸羟甲基转氨酶的辅酶，参与一碳基团和维生素 B_{12} 与叶酸的代谢，缺乏时可引起巨幼红细胞贫血，它可和血红蛋白结合，改变对氧气的亲和力。维生素 B_6 对免疫反应有影响，可促使淋巴细胞增殖，通过参与 1-碳单位代谢和 DNA 合成，维持适宜免疫功能，并可降低心血管疾病等的发病率。

【病因】

（一）维生素 B_6 摄入不足或吸收不良　尽管食物维生素 B_6 的来源广泛，偶尔仍可发生因食物摄入不足引起的缺乏，或患有 Crohn 病或腹腔疾病引起吸收不良。

（二）需要量增加　婴幼儿生长发育迅速或因高蛋白膳食需相应增加维生素 B_6 的摄入。

（三）长期应用某些药物　最重要的是异烟肼，它与磷酸吡哆醛形成的复合物使其失去作用。其他有环丝氨酸、青霉胺、口服避孕药、左旋多巴等均能使维生素 B_6 失去活性或排泄增多而引起维生素 B_6 缺乏。

（四）酗酒　由于乙醇可加速磷酸吡哆醛的分解代谢，可引起维生素 B_6 缺乏。

（五）维生素 B_6 依赖综合征(vitamin B_6 dependency syndrome)　属于少见的常染色体隐性遗传的代谢异常疾病，因先天性代谢酶——犬尿氨酸酶的结构和功能缺陷所致，其酶活性仅为正常的 1%。

【临床表现】

严重的维生素 B_6 缺乏比较罕见，但临界性的轻度缺乏较为常见。当人体缺乏维生素 B_6 时常伴有其他水溶性维生素的缺乏，主要表现为皮肤和黏膜炎症，如脂溢性和脱屑性皮炎、口腔炎、舌炎等与核黄素、烟酸缺乏相似。其次为精神和神经系统症状，如抑郁、嗜睡、末梢神经炎，感觉与运动功能均可受损、抽搐，6 个月内的婴儿可因频繁癫痫样抽搐引起智力发育迟缓。婴儿期常表现为生长速度减慢，神

经兴奋性增高。由于抗体形成减少，易引起继发感染。成人有时表现为小细胞性贫血，但血清铁蛋白水平升高，主要由于铁的利用不充分引起，表现虚弱、易激惹、体重下降。维生素 B_6 依赖综合征的患者可出现惊厥、贫血、支气管哮喘和胱氨酸尿症等。

【诊断】

维生素 B_6 缺乏症的诊断依据是根据病史、症状、体征和必要的实验室检查。后者包括直接法(血浆、血红细胞或尿中维生素 B_6 水平及其代谢产物的测定)和间接法或功能测定。

(一) 直接测定

1. 测定维生素 B_6 的代谢产物　最常用的是测定血浆中 5′-磷酸吡哆醛(PLP)，它与组织维生素 B_6 的相关性好，但对摄入量的反应缓慢，约 10 天才能达到稳定状态，目前是评价维生素 B_6 营养状况的最好指标，以血浆 PLP 大于 20nmol/L 为正常。但在评价时应考虑影响 PLP 浓度的各种因素，当蛋白质摄入增加、碱性磷酸酶活性升高、吸烟和年龄增长等都可使 PLP 水平下降。

2. 测定尿中排泄的代谢产物　4-吡哆酸如每天排泄少于 1.0mg，常提示维生素 B_6 缺乏。4-吡哆酸的排出量几乎能立即对膳食维生素 B_6 摄入量反应，以大于 3μmol/d 为适宜营养状态的指标。

(二) 间接测定

1. 红细胞天门冬氨酸转氨酶(α-erythrocyte aspartic acid transaminase, α-EAST)和丙氨酸转氨酶(α-erythrocyte alanine transaminase, α-EALT)的活性　α-EAST 和 α-EALT 经 PLP 活化已被广泛用于评价长期维生素 B_6 营养状况。α-EAST 低于 1.6 和 α-EALT 低于 1.25 作为适宜维生素 B_6 营养状态的指征。此方法目前已取代了色氨酸负荷试验。

2. 色氨酸降解产物的测定　色氨酸降解的主要途径是需要 PLP 依存的尿氨酸酶。给予 2g 色氨酸口服剂量后 24 小时尿排出黄尿酸大于 65μmol，考虑维生素 B_6 缺乏。

【预防与治疗】

几乎所有的食物均含有维生素 B_6，吡哆醇主要来自于植物性食物，吡哆醛和吡哆胺则来自动物性食物，特别以瘦肉、肝、蔬菜和所有粮食含量最多，应鼓励多吃。

中国营养学会 2000 年出版的“中国居民膳食营养素参考摄入量”一书中规定维生素 B_6 的摄入量为：<6 个月，0.1mg；6～12 个月，0.3mg；1～3 岁，0.5mg；4～6 岁，0.6mg；7～10 岁，0.7mg；11～13 岁，0.9mg；14～17 岁，1.1mg；18 岁后为 1.2～1.5mg；孕妇、乳母 1.9mg。因服用抑制吡哆醇代谢的特殊药物(如异烟肼、环丝氨酸和青霉胺)引起的吡哆醇缺乏患者则需要较大剂量(可能每天高达 100mg)以改善周围神经病变。一般在开始服用维生素 B_6 拮抗药物即应该同时服用维生素 B_6，以防止副作用发生。对于接受左旋多巴治疗的患者则禁忌用大剂量的维生素 B_6，因为大剂量维生素 B_6 可影响左旋多巴的效能。对维生素 B_6 依赖综合征如维生素 B_6 依赖癫痫、维生素 B_6 依赖贫血则需要大剂量维生素 B_6，通常的使用范围为每天 300～500mg。

附：维生素 B_6 毒性

大量摄入食物来源的维生素 B_6 没有副作用，但补充维生素 B_6 达到 2g/d 或更高时则可引起严重副作用，表现为感觉神经症状。当每日剂量低于 1g 时发生感觉神经症状的危险性迅速降低。补充量在 250mg/d 以下对大多数人是安全的。

第七节　维生素 C 缺乏症

吴　玥

维生素 C 缺乏症(vitamin C deficiency)又称坏血病(scurvy)因缺乏维生素 C(抗坏血酸)引起，临床特征为出血和骨骼病变。我国普通膳食中有大量新鲜蔬果，婴儿又多为母乳喂养(母乳约含维生素 C 227.2～397.5μmol/L)，大多均能维持维生素 C 生理需要量，因此本病少见。

【维生素 C 代谢与生理功能】

(一) 来源与性质　人类由于缺乏葡萄糖内酯氧化酶，不能将葡萄糖-γ 内酯转变为维生素 C，故需从食物中摄取维生素 C。维生素 C 广泛存在于蔬菜水果中，以橘、柚、柠檬、番茄、山楂、绿叶蔬菜等新鲜果、菜含量最丰富；动物类食品中以肝、肾等含量较多，谷类及乳制品中含量甚少。维生素 C 是无色结晶体，水溶性，在干燥和避光条件下颇稳定。快速冷冻食物中不受破坏，溶液中的维生素 C，遇铁、铜等金属或在 pH7.6 以上碱性液中易氧化分解，所以洗煮蔬菜时间不宜过长，并不宜倾倒菜汤，泡、腌蔬菜时维生素 C 丧失亦甚多。

(二) 代谢　维生素 C 在小肠各部分均可以吸收，以空肠吸收为主。其主动吸收过程和葡萄糖相似；胃酸缺乏时吸收减少；口服 1～1.5 小时后，血浆浓度达高峰。维生素 C 蛋白结合率低，在代谢旺盛的组织中含量丰富，但体内贮存少，体内半衰期为 16 天。成年男性机体维生素 C 储量约 1500mg，每日分解代谢速率约占机体储量的 3%。维生素 C 由肝内代谢，极少量以原形或代谢产物经肾排泄。健康人血液含量约为 48.3～79.5μmol/L。每日摄入 10～130mg 维生素 C 时，血浆水平与摄入呈正比，每日摄入维生素 C 100mg、1g 或 5g 时，吸收比例依次为 95%、75% 及 20%。摄入过多维生素 C 时肠黏膜吸收量有限，且肾阈较低，血浆维生素 C 水平受摄入量影响波动不大。血中维生素 C 超过饱和量(平均 79.5μmol/L)时，尿中排出增多，如

低于11.4μmol/L时，尿中不再排出维生素C。我国不同年龄人群维生素C每日推荐摄入量(RNIs)及可耐受最高摄入量(UIs)见表13-3-3。出生一周内早产儿因饮食中含大量酪氨酸，应增加维生素C至每日100mg。

表13-3-3　不同年龄人群维生素C的每日推荐摄入量及可耐受最高摄入量

年龄(岁)	0～		0.5～		1～		4～		7～		11～		14～	
	RNI (mg)	UI	RNI (mg)	UI	RNI (mg)	UI	RNI (mg)	UI	RNI (mg)	UI	RNI (mg)	UI	RNI (mg)	UI
	40	400	50	500	60	600	70	700	80	800	90	900	100	1000

年龄(岁)	18～		50～		孕早期		孕中期		孕晚期		乳母	
	RNI (mg)	UI	RNI (mg)	UI	RNI (mg)	UI	RNI (mg)	UI	RNI (mg)	UI	RNI (mg)	UI
	100	1000	100	1000	100	1000	130	1000	130	1000	130	1000

（三）生理功能　维生素C具有广泛生理功能，现将其主要方面分述于下：

1. 参与体内羟化反应　体内许多物质的合成与分解，都需经过羟化反应，如胶原生成、皮质激素或其他皮质激素化合物的合成和分解代谢，及多种药物或毒物的生物转化等，例如维生素C是脯氨酸及赖氨酸羟化酶的辅因子，催化胶原蛋白肽链上脯氨酸与赖氨酸，成为羟脯氨酸及羟赖氨酸，是组成胶原蛋白四级结构的重要物质。维生素C缺乏时胶原蛋白合成障碍，使骨、牙、毛细血管间壁组织的间质形成不良，发生出血现象，影响伤口愈合。维生素C还参与酪氨酸及色氨酸羟化，脱羧合成5-羟色胺、去甲肾上腺素、肾上腺皮质激素。坏血病患者由于上述神经递质合成障碍，可因血管舒缩功能不稳定而致猝死。大量维生素C能促使胆固醇转化为胆汁酸，使高胆固醇血症患者血胆固醇含量下降。

2. 维生素C在治疗贫血中的作用　维生素C促进肠道中非血红素铁的吸收，促进血浆转铁蛋白中的铁转移到铁蛋白，储存体内；并对网状内皮细胞释放铁起重要作用；维生素C参与Fe^{3+}还原为Fe^{2+}，使亚铁络合酶的SH基处于活性状态，充分发挥作用；参与叶酸在体内还原为四氢叶酸，并防止甲基四氢叶酸变为不可逆的氧化产物(甲酰叶酸)，因此维生素C是治疗贫血的重要辅助药物，但大剂量维生素C可使维生素B_{12}失活。

3. 维生素C与抗体形成　免疫球蛋白中的二硫键(S-S)，均由两个半胱氨酸组成。机体摄入的食物蛋白质含大量胱氨酸，需体内高浓度的维生素C将胱氨酸还原成半胱氨酸，以利免疫球蛋白的合成。维生素C能增强中性粒细胞和吞噬细胞趋化与吞噬能力。

4. 大量维生素C可提高细胞内环-磷酸腺苷(cAMP)和环-磷酸鸟苷(cGMP)的含量　近年有人发现癌瘤病毒能使正常细胞内cAMP含量下降，而致细胞发生恶变，提高细胞内的cAMP含量，可使恶变细胞再转为正常。但临床应用维生素C预防与治疗癌症的作用尚未被证实。维生素C的抗氧化作用与维生素E、β-胡萝卜素有协同效应，癌症易感者应用抗氧化剂有降低癌症发生率的可能。维生素C能抑制亚硝酸和二级胺转化为可致癌的亚硝胺。

5. 维生素C参与氧化还原反应和氢离子转移　是强还原剂或抗氧化剂。在体内可防止低密度脂蛋白氧化，延缓动脉粥样硬化形成，参与脂肪和维生素代谢，是药物代谢酶系成分之一。

【病因与病理】

食物中长期缺乏新鲜水果蔬菜(嗜酒、偏食等)，人工喂养婴儿，未补充维生素C，或长期感染对维生素C需要量增多，可患本病。基本病理改变是出血和骨骼变化，结缔组织细胞增生，细胞间质胶原蛋白形成不良，导致毛细血管壁通透性增加，产生皮肤、黏膜、骨膜下、关节腔、肌肉和齿龈出血。由于硫酸软骨素形成障碍，成骨细胞不能生成正常的骨样组织，软骨骨化生成障碍，钙盐在基质内沉着，形成临时钙化带，骨骺端骨质脆弱，易发生干骺端分离、脱位、普遍性骨质疏松与萎缩。牙龈充血、水肿，齿质细胞退化、齿龈乳头增生及肉芽组织生长，并渐坏死。人体维生素C储量约1.5～3g，如无维生素C摄入，每日储量下降3%～4%。当体内含量<0.1g时，可产生呼吸困难、水肿、少尿、神经病变，病情发展迅速。

【临床表现】

维生素C缺乏后数月，患者感倦怠、全身乏力、精神抑郁、多疑、虚弱、厌食、营养不良、面色苍白、反复牙龈出血、鼻出血，并可因牙龈肿胀及齿槽坏死而致牙齿松动、脱落，骨关节肌肉疼痛，皮肤瘀点、瘀斑，毛囊过度角化、周围出血，小儿可因骨膜下出血而致下肢假性瘫痪、肿胀、压痛明显，髋关节外展，膝关节半屈，足外旋，蛙样姿势。

【诊断与鉴别诊断】

除根据病史体检进行诊断外尚可采用以下辅助检查：

（一）X线检查 长骨先期钙化带增宽，向两旁突出形成骨刺（图 13-3-2），钙化带下方出现局灶性或带状密度减低区，称坏血病区或坏血病线。普遍性骨质疏松，骨皮质变薄，骨小梁细小稀少，甚至消失呈毛玻璃状，严重时引起骨折及骨骺分离和移位。长骨骨骺区因骨膜下出血，可使松弛的骨皮质与骨膜分离。

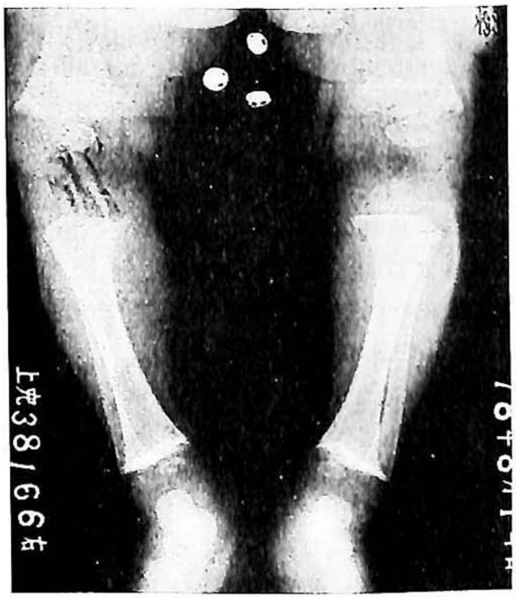


图 13-3-2 坏血病患儿下肢X线摄片

示股、胫骨骺端先期钙化带变密增厚，左股骨及胫骨上端增厚的骨骺盘分别向腓侧及胫侧于骨骺端边缘外，形成骨刺状

（二）白细胞维生素C含量 为反映机体维生素C营养状况有价值的指标，正常值 11～15μg/10^8白细胞。

（三）血清维生素C浓度 正常空腹≥56.8～68.2μmol/L，＜11.4μmol/L 提示维生素 C 不足，＜5.7μmol/L 提示维生素 C 缺乏症。如血清维生素 C＞34μmol/L 可排除维生素C缺乏症。血清与血浆维生素C浓度与临床症状可不符合。血清和血浆维生素C含量低于正常不能作为维生素C缺乏的诊断指标。血清、血浆维生素C测定应用滴定分析法、分光光度测定法或荧光测定法。

（四）维生素C耐量试验 静脉注射维生素C 20mg/kg，4小时后尿液维生素C含量＞80μmol/L，可排除维生素C缺乏症。

诊断依据为：①长期未摄入新鲜水果蔬菜或不适当烹调史、慢性消耗性疾病患者，或为人工喂养婴儿；②较典型临床及X线表现；③毛细血管脆性增加；④治疗试验：经维生素C治疗效果迅速；⑤血清、白细胞维生素C浓度减低；⑥凝血酶时间延长。

本病应与一般牙龈出血及其他毛细血管脆性增加所致的出血、类似结缔组织病体征——关节痛、关节肿胀及Sjogren综合征（干性角膜结膜炎、口腔干燥）等鉴别。幼儿下肢肿胀及假性瘫痪应与骨髓炎、关节炎、脊髓灰质炎、先天性梅毒和骨软骨炎鉴别。

【预防与治疗】

（一）补充维生素C 选择含维生素C丰富食物，改进烹调方法，减少维生素C在烹调中的损失。防止盲目追求时尚膳食及不科学延寿行为等。人工喂养儿应添加富含维生素C食物或维生素C。疾病、手术前后、吸烟者、口服避孕药时，南北极地区工作者应适当增加维生素C摄入量。

轻症患者每日维生素 C 200～300mg，重症 300～500mg，感染时剂量增加，分3次饭前或饭后服用。如患者不能口服或胃肠道吸收不良时，可予肌肉或静脉注射，每日一次，一般疗程3周左右，症状明显好转时，减至 50～100mg，一日3次口服。

（二）对症处理 如保持口腔清洁，预防或治疗继发感染、止痛，有严重贫血者，可予输血，补给铁剂。重症病例如有骨膜下巨大血肿或有骨折，应予制动固定，不需手术治疗，用维生素C治疗后，血肿可渐消失，骨折能自愈，但需时往往1月以上，如有骨骼错位，恢复较慢。

附：维生素C过多

长期大量服用维生素C，可能产生维生素C过多（vitamin C excess），引起以下不良反应：①尿中排出的草酸显著增高，可能发生尿路草酸盐结石。在肾结石、痛风、半胱氨酸尿症等患者应慎用。透析患者反复应用维生素C（每次均＞1g）可出现高草酸血症。②可能降低妇女生育力，影响胚胎发育。故主张妇女服用维生素C量不超过每日2g；生长期儿童服用大量维生素C，易致骨病。③每日服用维生素C 1g以上可引起胃肠道不适、恶心、呕吐、腹痛、腹泻及尿频；快速静脉注射可引起头晕、晕厥；长期大量服药后停用，可引起停药后维生素C缺乏症。④下列疾病时慎用：G-6-PD缺乏，镰状红细胞贫血（可引起溶血加剧）；抗凝治疗时（可干扰抗凝效果）；糖尿病（可致尿糖假阳性）；胃肠道出血患者可致粪便潜血假阴性；血红蛋白沉着症、珠蛋白合成障碍贫血患者可致铁吸收增多。

13

第八节 维生素D缺乏症

郭志平

维生素D缺乏引起钙、磷代谢紊乱，骨样组织钙化不良，导致骨骼生长障碍，在儿童时即骨骺尚未联合以前发病的称佝偻病（rickets），在骨骺板已闭的成人中则发生骨钙化障碍，引起骨软化病（osteomalacia）。

【代谢与生理功能】

（一）维生素D来源 维生素D即是一种皮质激素，

其来源有两方面：

1. 内源性　人体皮肤含7脱氢胆固醇，经波长290～320nm的紫外线照射首先转化为维生素D_3前体，以后在体温的作用下逐渐转化成维生素D_3（胆固化醇 cholecalciferol）。

2. 外源性　从摄入的食物获得，动物肝脏、奶油、蛋黄、鱼子、海鱼如鲱鱼、鲑鱼、沙丁鱼及其鱼肝油是维生素D_3的良好来源。植物性食物如蘑菇、蕈类中含麦角固醇，经紫外线照射后变成维生素D_3（麦角骨化醇 ergocalciferol）。

（二）维生素D代谢　维生素D_2与维生素D_3虽然在生化和生理上有精细的差别，但对人体的作用和作用机制完全相同，在以下的论述中如果在D后没有注明的话，所指的即包括两种维生素D。维生素D在小肠中以乳糜微粒形式吸收，胆盐促进其吸收。维生素D在血液中与α-球蛋白（又称维生素D结合蛋白 vitamin D binding protein，DHP）结合后转运，先在肝脏线粒体经25-羟化酶系统作用转变为25-羟维生素D[25-(OH)D]。肝脏中维生素D 25-羟化酶的作用受循环中25-(OH)D浓度反馈调节。25-(OH)D转运至肾脏近曲小管上皮细胞在线粒体内经1-羟化酶作用生成1,25-二羟维生素D[1,25-$(OH)_2$D]，它是活性最强的维生素D代谢衍生物。1,25-$(OH)_2$D的生成直接受血磷浓度、甲状旁腺素与降钙素的调节，间接受血钙浓度调节。低血磷和甲状旁腺素可促进1,25-$(OH)_2$D生成；高血钙促进降钙素分泌，抑制1,25-$(OH)_2$D合成；低血钙促使甲状旁腺素分泌增加1,25-$(OH)_2$D的合成。

（三）维生素D作用　1,25-$(OH)_2$D对肠、骨、肾等靶器官的作用有以下几方面：

1. 肠道　近年的研究认为维生素D作用的最原始点在肠细胞的刷状缘表面，钙进入刷状缘是一个需要能量的主动过程，使钙在肠腔中逆着电化学能的梯度进入细胞内，细胞质内有高度特异的1,25-$(OH)_2$D受体，这种维生素-受体复合物可以激活基因的转录，促进肠黏膜上皮细胞合成钙结合蛋白，对肠腔中钙离子有较强的亲和力，可促进小肠腔内钙转运，维生素D也能激发肠道对磷的转运过程，这种转运是独立的，与钙的转运不相互影响。

2. 骨骼　与甲状腺协同使未成熟的破骨细胞的前体细胞转变为成熟的破骨细胞，促进骨质吸收，使旧骨质中的骨盐溶解，钙、磷转运到血内以提高血钙、血磷浓度；另一方面刺激成骨细胞促进骨样组织成熟和骨盐沉着。在组织培养中发现1,25-$(OH)_2$D的作用比25-(OH)D大1000～5000倍，而Vit D对钙的动员仅有极少甚至没有作用。

3. 肾脏　促进肾近曲小管对钙、磷的重吸收，以提高血钙、血磷浓度。

【病因】

维生素D缺乏的主要原因为：

（一）日光照射不足　如果有充足的紫外线照射，人的皮肤能产生足够的维生素D。产生维生素D的量与紫外线的强度、大气环境、照射时间和皮肤暴露的面积成正比。在冬春季节因寒冷缺少户外活动或多雾地区、工业城市空气污染严重、高楼林立都可使紫外线照射不足。

（二）维生素D摄入不足　多见于在2岁前未进食有维生素D强化奶制品的婴幼儿和长期母乳喂养又没有及时补充鱼肝油的孩子。小儿由于生长速度迅速易引起相对缺乏，尤其在早产儿、双胎和低出生体重儿出生时体内维生素D、钙、磷储存少，出生后生长快易患佝偻病。多次妊娠和长期哺乳的母亲体内储备钙大量消耗，若维生素D摄入不足很快出现骨软化病。

（三）维生素D吸收不良及活化障碍　慢性乳糜泻、肝、胆、胰疾病影响维生素D的吸收利用。在老年人由于皮肤合成维生素D的效率降低和肠道维生素D的吸收率下降使骨质疏松症加剧。肝、肾严重病变影响维生素D羟化为活性的25-(OH)D和1,25-$(OH)_2$D。

（四）遗传因素　维生素D依赖性的佝偻病为常染色体隐性遗传综合征。Ⅰ型为25-(OH)D1α羟化酶的功能受损。Ⅱ型系基因突变致1,25-$(OH)_2$D受体损害。

（五）药物　苯巴比妥药物可诱导肝微粒体酶改变，使维生素D-25羟化酶的活性下降，并促进胆汁分泌，使维生素D降解加快。从而降低血清中维生素D和25-(OH)D的浓度。

【发病机制】

维生素D缺乏时肠道内钙磷吸收减少，使血钙、血磷下降促使甲状旁腺分泌增加，后者有促进破骨细胞溶解骨盐作用，使旧骨脱钙，骨钙进入血中维持血钙接近正常。但甲状旁腺素可抑制肾小管磷的再吸收，以致尿磷增加，血磷降低。血液中钙磷乘积降低（<40），使体内骨骼成骨过程钙化受阻，成骨细胞代偿性增生，造成骨骺端及骨膜下骨样组织堆积，引起佝偻病及骨软化病。

如果甲状旁腺反应迟钝，骨钙不能很快游离到血中，则血钙下降。如血总钙下降到1.75～1.87mmol/L（7～7.5mg/dl），血游离钙低于0.88～1.0mmol/L（3.5～4.0mg/dl）以下，出现手足搐搦低钙惊厥。（图13-3-3）

【临床表现】

佝偻病和骨软化病是维生素D缺乏症在临床特有的表现。佝偻病发生于生长发育中的婴幼儿及儿童时期，骨软化症发生于成年人，临床表现存在明显的差别。

（一）佝偻病

1. 症状　主要为精神神经症状，见于佝偻病的活动初期和极期。小儿易激惹、烦躁、睡眠不安、夜惊、夜哭、多汗，由于汗水刺激，睡时经常摇头擦枕，以致枕后脱发（枕秃）。随着病情进展，出现肌张力低下，关节韧带松懈，腹部膨大如蛙腹。患儿动作发育迟缓，独立行走较晚。但这些症状

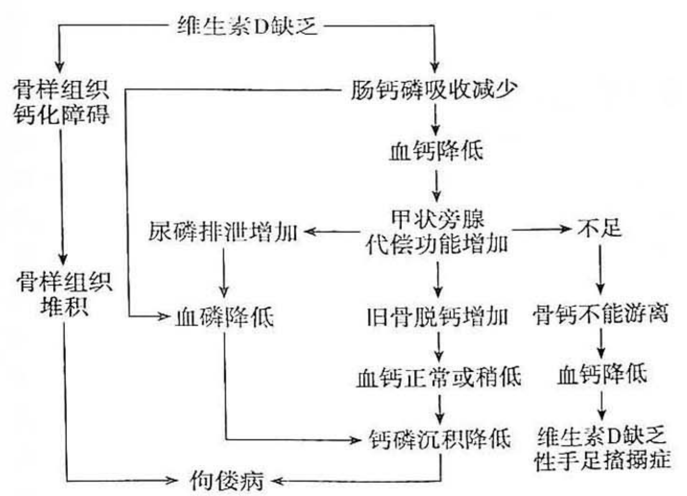


图 13-3-3　维生素 D 缺乏性佝偻病和手足搐搦症发病机制

都属于非特异性，很难同生理现象区别，仅作为早期诊断参考，不能作为诊断主要依据。重症佝偻病常伴贫血、肝脾大，营养不良，全身免疫力减弱，易患腹泻、肺炎，且易成迁延性。患儿血钙过低。可出现低钙抽搐（手足搐搦症），神经肌肉兴奋性增高，出现面部及肌肉抽搐或全身惊厥，发作短暂约数分钟即停止。但亦可间歇性频繁发作。严重的惊厥可因喉痉挛引起窒息。

2. 骨骼改变　随着病情进展，出现骨骼改变，多见于佝偻病活动极期。骨骼的改变与年龄、生长速度与维生素 D 缺乏程度等因素有关：①头部颅骨软化多见于 3～6 个月婴儿，以枕骨或顶骨为明显，手指压迫时颅骨凹陷，去掉压力即恢复原状（如乒乓球感觉）；6 个月后颅骨增长速度减慢，表现为骨膜下骨样组织增生，额骨隆起成方颅，严重时可呈十字颅、鞍状颅。此外尚有前囟迟闭，出牙迟，齿质不坚，排列不整齐。②胸部两侧肋骨与肋软骨交界处呈钝圆形隆起称"肋串珠"，以第 7～10 肋为显著；肋骨软化，受膈肌牵拉，其附着处的肋骨内陷形成横沟（称为赫氏沟，Harrison 沟）；严重佝偻病胸骨前突形成鸡胸；胸骨剑突部内陷形成漏斗胸，由于胸部畸形影响肺扩张及肺循环，容易合并重症肺炎或肺不张。以上畸形多见于 6 个月～1 岁。③脊柱及四肢可向前后或侧向弯曲。四肢长骨干骺端肥大，腕及踝部膨大似"手镯"、"脚镯"，常见于 7～8 个月，一岁后小儿开始行走，下肢长骨因负重弯曲呈"O"形或"X"形腿。O 形腿中两足靠拢时两膝关节距离在 3cm 以下为轻度，3～6cm 为中度，6cm 以上为重度。X 形腿两膝靠拢时两踝关节距离及轻、中、重判定标准同 O 形腿。

早期轻型佝偻病如能及时治疗，可以完全恢复，不留下骨骼畸形。重型至恢复期可遗留轻重不等的骨骼畸形，如方颅、鸡胸、"O"形或"X"形腿，大多见于 3 岁以后。

（二）骨软化病

常见的症状是骨痛，肌无力、肌痉挛和骨压痛。早期症状可不明显，常见背部及腰腿疼痛，活动时加剧，肌无力是维生素 D 缺乏的一个重要表现，开始患者上楼梯或从坐位起立时很吃力，骨痛与肌无力同时存在。患者步态特殊，被称为"鸭步"，最后走路困难，迫使患者卧床不起。体检时患者胸骨、肋骨、骨盆及大关节处，往往有明显压痛。骨骼畸形有颈部缩短、头下沉、脊柱后侧凸等。不少患者发生病理性骨折。

（三）其他临床类型

1. 先天性佝偻病　多见于北方寒冷地区（如黑龙江省）。本病多见于早产儿、多胎、低体重儿、冬春季出生婴儿。母孕期有维生素 D 缺乏史，缺少动物性食品，少见阳光；或孕妇体弱多病，患肝肾或其他内分泌疾病。孕妇经常发生手足搐搦、腓肠肌痉挛、骨痛、腰腿痛等症状，重者可有骨软化病。新生儿临床可不明显，部分有易惊、夜间睡眠不安、哭吵，体征以颅骨软化，前囟大，直通后囟，颅骨缝宽，边缘软化为主，胸部骨骼改变如肋软沟、漏斗胸较为少见。X 线检查腕部正位片是诊断本病的主要依据，先天性佝偻病显示典型佝偻病变化。血液生化改变仅能供诊断参考。

2. 晚发型佝偻病　多见于北温带地区。好发于冬末春初季节，5～15 岁儿童。日晒不足，维生素 D 摄入不足，与生长速度较快或身高剧增等因素有关。临床表现为行走乏力、下肢疼痛，尤其是膝、踝关节或足跟痛，常诉腓肠肌痉挛。此外，尚有多汗、睡眠不安等症状。病程长者可有下肢变形（O 形或 X 型腿），少数可见肋外翻或鸡胸等胸廓畸形。实验室检查显示 25-(OH)D 降低（<24～96nmol/L），碱性磷酸酶增高（>30 金氏单位），血钙、血磷减低。X 线腕部摄片可显示轻重不等的维生素 D 缺乏性佝偻病变化。根据实验室与 X 线检查可除外生长痛、风湿病、类风湿病等。

【诊断】

应根据有维生素 D 缺乏的病史、临床表现、血液生化检查及 X 线骨骼检查。后两者检查对非典型病例及佝偻病分期更有诊断意义。

（一）血液生化检查　佝偻病、骨软化病活动期血钙可正常或偏低[正常 2.2～2.7mmol/L(9～11mg/dl)]；血磷降低[成人正常 0.9～1.3mmol/L(2.8～4mg/dl)，儿童正常 1.3～1.9mmol/L(4～6mg/dl)]，钙磷乘积<30（正常 40）。血碱性磷酸酶增高（正常 15～30 金氏单位），此法是诊断佝偻病常用的指标，但缺乏特异性，且受肝脏疾病影响较大。血清 25-(OH)D 正常 12～200nmol/L(5～80ng/ml)；如果低下可确诊为佝偻病。血清 1,25-$(OH)_2$D 正常 40～160pmol/L(16～65pg/ml)，由于 25-(OH)D 的浓度比 1,25-$(OH)_2$D 高三个等级，即使 25-(OH)D 处于低水平的维生素 D 缺乏患者也有足够的 25-(OH)D-1 羟化酶的基质，因此血清 1,25-$(OH)_2$D 浓度对评价维生素 D 缺乏的价值不大。恢复期血液生化检查均恢复至正常。

（二）X 线骨骼检查　佝偻病早期仅表现长骨干骺端

临时钙化带模糊变薄，活动激期的典型改变为临时钙化带消失，骨骺软骨增宽呈毛刷样，杯口状改变，骨骺与干骺端距离加大，长骨骨干脱钙，骨质变薄，骨质明显稀疏，密度减低，骨小梁增粗、排列紊乱。可有骨干弯曲或骨折。恢复期临时钙化带重现，渐趋整齐、致密，骨质密度增加。

骨软化病早期X线可无特殊变化，大部分患者有不同程度骨质疏松、骨密度下降、长骨皮质变薄，有些伴病理性骨折。严重者X线表现脊柱前后弯及侧弯，椎体严重脱钙萎缩，呈双凹型畸形，骨盆狭窄变形，假性骨折（亦称Looser带）；可认为成人骨软化病X线改变的特征，为带状骨质脱钙，在X线片上出现长度从几毫米到几厘米不等的透光带，透光带一般与骨表面垂直。这些透光带常为双侧性和对称性，尤以耻骨、坐骨、股骨颈、肋骨和肩胛腋缘处为典型。

骨矿物质含量目前成为研究骨代谢病的各种病理因素所致骨矿化异常的一项重要指标。目前国内较普遍采用的有单光子吸收法。用此法测定不同病期佝偻病骨矿含量，发现佝偻病初期和极其骨矿含量均下降，对佝偻病及软骨软化病的诊断有较大意义。

【鉴别诊断】

首先应与其他原因引起的佝偻病鉴别。对临床诊断为维生素D缺乏性佝偻病，经用足量维生素D 30 000μg（120万IU）治疗后效果不佳，应考虑抗维生素D佝偻病，常与肾脏疾病有关。这类疾病包括：

（一）维生素D依赖性佝偻病　有家族史，Ⅰ型发生于1岁以内婴儿，身材矮小，牙釉质生长不全，佝偻病性骨骼畸形。血液生化的特点有低钙血症，低磷酸盐血症，血碱性磷酸酶活性明显增高，氨基酸尿症。Ⅱ型发病年龄早，其特征有生后几个月脱发，皮肤损害同时具有Ⅰ型的临床特点。

（二）低血磷性抗D佝偻病　为伴性连锁遗传，亦可为常染色体显性或隐性遗传，故常有家族史。多见于1岁以后，2～3岁后仍有活动性佝偻病表现。常伴骨骼严重畸形。血液生化特点为血磷特低，尿磷增高。这类患者需终身补充磷合剂。

（三）远端肾小管酸中毒　为先天性远曲肾小管分泌氢离子不足，以致钠、钾、钙阳离子从尿中丢失增多，排出碱性尿，血液生化改变，血钙、磷、钾低，血氯高，常有代谢性酸中毒。该类患者有严重的骨骼畸形，骨质脱钙，患儿身材矮小。

（四）肾性佝偻病　可由于先天或后天原因引起肾脏功能障碍，导致血钙低，血磷高，1，25-$(OH)_2D$生成减退及继发性甲状旁腺功能亢进，骨质普遍脱钙，多见于幼儿后期，有原发性疾病及小便、肾功能改变。

佝偻病的骨骼系统改变如头大，前囟大、迟闭，生长发育缓慢应与呆小病、软骨营养不良等鉴别。呆小病有特殊面容，下部量特短，伴智力低下，血钙、磷正常，X线检查骨化中心出现迟缓，但钙化正常。软骨营养不良，四肢粗短，血钙磷正常，X线显示长骨短粗和弯曲，干骺端变宽呈喇叭状，但轮廓光整。

【预防与治疗】

维生素D缺乏病的预防应从围生期开始，以1岁以内的婴儿为重点，系统管理到3岁，做到“抓早、抓小、抓彻底”，孕妇应有户外活动，多晒太阳，供应丰富的维生素D、钙、磷和蛋白质等营养物质。妊娠后期7～9个月可每日服维生素D 25μg（1000IU）或给维生素D 2500～5000μg（10万～20万IU）1次口服，每日应由膳食中补充1000mg元素钙，不足的需用钙剂补充。新生儿期应提倡母乳喂养，尽早开始户外活动，接触日光，由于紫外线不能穿透玻璃，因此应开窗晒太阳。目前认为新生儿即有维生素D缺乏或亚临床维生素D缺乏的危险。从出生两周后，即开始补充维生素D 10μg/d（400IU/d），即使母乳喂养的新生儿也应补充维生素D。我国的维生素D膳食推荐量为10μg/d（400IU/d）。婴幼儿需采取综合性预防措施，如提倡母乳喂养，及时添加辅食，每天1～2小时户外活动、补充维生素D、增加维生素D强化奶制品的摄入等。对于早产儿、双胎、体弱儿生后即应补充维生素D 20～25μg/d（800～1000IU/d），3个月后改为10μg/d（400IU/d）。

青少年、成年人、老年人和绝经期妇女亦应摄入维生素D和钙剂，以预防骨软化病和骨质疏松症的发生。

【药物治疗】

（一）维生素D的应用

1\. 口服法　治疗原则以口服为主，维生素D制剂选择、剂量大小、疗程长短、单次或多次、给药途径均应根据患者具体情况而定，强调个体化治疗。一般剂量为50～100μg/d（2000～4000IU/d），1个月后改为10μg/d（400IU/d）。成人每日服维生素D 250～500μg（1万～2万IU），治疗量持续用1个月后改为预防量。为防止同时摄入大量维生素A，宜用单纯维生素D制剂（维生素D_2片或胆维丁乳剂）。

2\. 肌内注射　凡有吸收不良或婴幼儿不能坚持口服者可考虑采用肌内注射维生素D_3 7500μg（30万IU）作为突击疗法。活动早期或轻度患儿可肌内注射维生素D_3 7500μg（30万IU）1次。中度至重度者，可肌注维生素D_3 7500μg（30万IU）2～3次，每次间隔1～2个月。上述剂量完成后1个月，仍以预防量口服维持至2岁。成人在活动极期也可肌注维生素D_3 15 000μg（60万IU）；根据病情用1～2次，每次间隔1个月。以后继续用预防量。治疗3个月后疗效不显著者，应查明原因，除外抗维生素D佝偻病。

（二）钙剂　中国营养学会推荐每日膳食钙的参考摄入量为：0～6个月300mg，7个月～1岁400mg，1岁～3岁600mg，4岁～10岁800mg，青少年为1000mg，孕妇和乳母、绝经期妇女和老年人则需要1000～1200mg，奶制品是钙的最好来源，其他有小鱼、小虾、豆制品、海藻和绿叶蔬菜。在补充维生素D时应适量给予钙剂。应选用含元素钙高、胃肠道刺激性小、无杂质污染和价格适中的钙剂。如

钙尔奇 D、金乳钙都是较理想的钙剂。

6 个月以下婴儿曾有过手足搐搦症病史者，肌注维生素 D_3 前 3 天宜先口服 10%氯化钙 5ml，1 日 3 次，稀释后口服，以免刺激胃黏膜，由于氯化钙易引起高氯性酸中毒，服用 3～5 天后应改用葡萄糖酸钙 0.5mg，每日 3 次，维持 2 周后减量。如因血钙过低引起手足搐搦症，应即刻以 10%葡萄糖酸钙 5～10ml 加入 25%葡萄糖液 20ml 中缓慢静脉推注，防止由于血钙骤升而引起呕吐或心搏骤停。

附：维生素 D 中毒

正常情况下维生素 D 的代谢和血清钙、磷浓度的变化有一系列的反馈调节，所以一般不致使人中毒。长期服用大剂量维生素 D，由于维生素 D 及其代谢物在血中过饱和可引起维生素 D 中毒（vitamin D intoxication）。对维生素 D 敏感者也可导致中毒。一般认为超过正常生理需要量 50～100 倍，如小儿每日用维生素 D 500～1250μg（2 万～5 万 IU），连服数周或数月即可发生中毒，关于维生素 D 的耐受量和中毒量个体差异颇大。误服大量维生素 D 制剂也可引起急性中毒。

维生素 D 中毒的表现主要是高血钙症，异位性钙化及纤维性骨炎。异位性骨化可发生于多种脏器如主动脉、心脏、软组织，较严重的为肾脏钙化导致肾衰竭，发生于骨髓使骨硬化。临床表现为厌食、恶心、呕吐、头痛、乏力、低热、嗜睡、口渴、多尿，尿中出现糖、蛋白质、红细胞和管型、尿钙阳性。血钙>3mmol/L（12mg/dl）。X 线检查长骨干骺端临时钙化带密度增加及增宽，骨干皮质增厚，骨质疏松或骨硬化。

如考虑有维生素 D 过量，应立即停药，限制钙和维生素 D 摄入。口服泼尼松每天 2mg/kg，也可使用降钙素每天 50～100IU 肌内注射或使用二磷酸盐及补充水分，大部分患儿能恢复。儿保工作者应宣传勿滥用维生素 D 制剂，在应用突击疗法前，应询问以往用药情况，避免重复导致过量。

第九节　维生素 E 缺乏症

郭志平

维生素 E 是一种脂溶性维生素，包括 8 种生育酚，其中作用最强的是 D（右旋）α-生育酚（α-tocopherol）。当各种原因引起血浆 D（右旋）α-生育酚水平低于正常时就引起维生素 E 缺乏症（vitamin E deficiency）。

【代谢与生理功能】

食物中的维生素 E 在小肠中段以微胶粒的形式吸收，必须溶解于胆汁中才能达到肠吸收细胞的表面，通过被动扩散进入肠黏膜细胞。中链甘油三酯可促进维生素 E 吸收，而多不饱和脂肪酸则抑制其吸收。血中的维生素 E 可和各种脂蛋白结合转运，部分也通过红细胞转运。维生素 E 存在于脂肪细胞的脂肪滴、所有细胞的细胞膜和血循环的脂蛋白中，存储于脂肪组织、肌肉和肝脏。维生素 E 主要从粪便排出，少量经尿排出。

维生素 E 的生理功能为抗氧化作用，它保护细胞膜中的多不饱和脂肪酸、细胞骨架及其他蛋白质的巯基和细胞内的核酸免受自由基的攻击。维生素 E 缺乏使细胞内的抗氧化机制发生功能障碍，引起细胞损伤。其次维生素 E 通过促进核 RNA 更新的蛋白质合成而促使某些酶蛋白合成。维生素 E 可调节血小板的黏附力和聚集作用，保护红细胞完整性，还能维持生殖器官的正常功能。

【病因】

由于膳食不适当引起缺乏在发达国家已很少见，缺乏主要发生在：

（一）早产儿　体内维生素 E 储存少，肠道吸收能力差，易引起缺乏。

（二）长期和严重脂肪吸收不良　任何损害膳食脂肪消化和吸收的病理过程，如囊性纤维化使胰酶分泌减少、胆汁淤积性肝脏疾病、肠切除、肠细胞内乳糜微粒的合成或组合缺陷、遗传性无β脂蛋白血症等疾病使维生素 E 不能在小肠吸收，也无法在血清中转运。

（三）先天性维生素 E 代谢异常　为家族性单纯维生素 E 缺乏，患者有神经病学的异常表现，尽管食物中维生素 E 充足，也不存在吸收不良的证据，但仍表现为维生素 E 的缺乏。

【发病机制与临床表现】

维生素 E 缺乏至今未能作为一个有明确定义的综合征来认识。成年人由于体内有维生素 E 储存，即使膳食缺乏或吸收不良，也需要数年才使血浆维生素 E 水平降至缺乏范围，且成年人已成熟的神经系统对维生素 E 缺乏的耐受力较强，常在 5～10 年后才出现神经方面异常。而在儿童则相反，如在婴儿期即有维生素 E 吸收不良者，很易发生重度维生素 E 缺乏，如不及时治疗，则可迅速发生神经症状，主要影响脊髓后束和脊髓小脑束。表现为深层肌反射消失、本体感觉、振动感觉异常、共济失调。眼肌麻痹（眼移动障碍）、视野障碍、肌肉疲软。尤其在早产儿体内维生素 E 储存更少，肠道吸收能力低，生长速率快，更易发生缺乏。常出现溶血性贫血、血小板增多、脑室内出血、水肿、晶状体后纤维组织形成和肺支气管发育不良的危险增加。

目前正研究正常偏低的维生素 E 营养状态对动脉粥样硬化、癌、白内障生成以及涉及老龄化的其他退行性过程的影响，研究提示补充维生素 E 和抗氧化剂可能降低上述疾病的发生率。

【诊断】

除病史和临床表现外，血清维生素 E 的浓度测定是最常用的方法。正常血清维生素 E 平均值为 1mg%，0.5mg%～0.7mg%为不足，<0.5mg%为缺乏。但在血清类脂水平高时，血清维生素 E 的水平会升高，即使在维生

素E缺乏时也是这样。因此最好的方法是测定维生素E与血清类脂的比例，比例<0.8mg/g为异常。维生素E/胆固醇<2.2也有诊断价值。

红细胞溶血试验（red blood cell haemolysis assay）：红细胞与2%～2.4% H_2O_2保温3小时后溶血率>5%提示有维生素E缺乏。

【预防与治疗】

人类由于维生素E摄入不足引起缺乏症状是极为罕见的，因维生素E普遍存在于各种食物中，其最丰富的来源是植物油，如大豆油、玉米油、棉籽油和红花油等，在麦胚、坚果类及其他骨类和绿叶蔬菜中亦有。在肉类、鱼类、动物脂肪、乳类和多种水果中含量较少。在2000年我国营养学会制定的推荐每日膳食维生素E适宜摄入量为婴幼儿3～4mg（一个国际单位维生素E的定义是1mg全消旋α生育酚乙酸脂的活性），学龄前儿童为5mg，学龄期为7～10mg，自14岁起到成人以及孕妇、乳母和老年人为14mg。由于多不饱和脂肪酸易发生脂质过氧化作用，因此当多不饱和脂肪酸摄入量增高时，维生素E的需要量也增高。对成年人有人建议每克多不饱和脂肪酸约需要0.4mg的维生素E。

治疗剂量差别很大，成人可耐受每日200～800mg，而不出现有害作用。严重吸收不良患者和β-脂蛋白缺乏时需给予大剂量维生素E，每天200～600mg是适当的。一般认为大剂量维生素E是安全的，但也有报道每天800mg的剂量使脑出血的发病率有轻微增加，摄入1000mg时可有视觉模糊、恶心、胃肠胀气和腹泻。在早产儿维生素E大剂量静脉注射使早产儿患脓毒血症的危险增高，可能是抑制了中性粒细胞的杀伤力，当口服大剂量时易引起早产儿患坏死性小肠结肠炎。

第十节　维生素K缺乏症

吴　玥

维生素K于1929年被发现。天然维生素K为脂溶性，包括：维生素K_1（叶绿醌）来源于植物，菠菜、花椰菜中含量丰富；维生素K_2（甲萘醌）由动物肠道细菌合成，肝内含量丰富；人工合成的水溶性维生素K包括维生素K_3（亚硫酸氢钠甲萘醌）及K_4（乙酰甲萘醌）。维生素K缺乏症（vitamin K deficiency）导致的临床表现主要为不同程度和部位的出血。

【代谢与生理功能】

维生素K_1于远端小肠主动转运吸收，维生素K_2在末端回肠及结肠被动扩散吸收，均需胆汁、胰液参加，并与乳糜微粒结合，由淋巴系统转运至全身，储存于肝脏、肾上腺、肺、骨髓、肾等器官，储存量不多。以葡萄糖醛酸衍生物的形式自尿中排泄。影响肠道吸收因素较多，液体状石蜡、其他脂溶剂、轻泻剂可明显减少维生素K的吸收，长期腹泻脂肪吸收障碍，或胆管阻塞患者，常致维生素K缺乏；长期抗生素治疗抑制肠道合成维生素K的菌群，亦可引起维生素K缺乏。维生素K复合物活性易被紫外线和碱破坏。

维生素K是维生素K依赖凝血因子（Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ）、血浆凝血抑制物（蛋白C、蛋白S）谷氨酸残基γ-羧基化的重要辅酶，维生素K缺乏时，上述凝血因子的合成、激活受到显著抑制，引起各种出血表现。维生素K辅助的谷氨酸残基γ-羧化还发生于骨、牙、肾、皮肤、肝和乳腺等组织的蛋白质分子，在骨骼中即为调节钙在骨基质中沉积的骨钙蛋白——骨钙素（osteocalcin），并可能参与肾小管对钙的重吸收。我国维生素K每日参考摄入量，成人120μg，青少年2μg/kg。

【病因与发病机制】

（一）摄入、吸收不足　婴儿长期纯母乳喂养，阻塞性黄疸，胆盐缺乏，各种肠道病变，长期服用广谱抗生素等引起。

（二）利用障碍　严重肝功能损害，口服抗凝药如苄丙酮双香豆素（warfarin），新抗凝（sintron）及双香豆素（dicoumarol）等化学结构与维生素K类似物，可抑制维生素K参与合成活化有关凝血因子的作用。维生素K缺乏或口服上述抗凝药均可致血中维生素K缺乏诱导蛋白（protein induced by VitK absence Ⅱ，PIVKA-Ⅱ）形成，PIVKA-Ⅱ谷氨酸残基未γ-羧化，不能与Ca^{2+}结合，不能黏附磷脂，不能激活，无凝血功能。

【临床类型与表现】

（一）维生素K缺乏症　主要表现为轻重不一的出血症状，常见表浅的皮肤紫癜和瘀斑、鼻出血、齿龈渗血、黑粪、月经过多、痔疮出血和创面术后渗血等，深部组织血肿、关节腔出血等罕见，偶有颅内出血，危及生命。

（二）新生儿及婴儿晚发维生素K缺乏症　母孕期使用双香豆素等口服抗凝药、阿司匹林、磺胺、苯妥因钠、利福平、异烟肼、长期纯母乳喂养（人乳含维生素K 15μg/L、牛乳60～80μg/L）等均为病因，足月新生儿体内凝血酶原含量约为正常成人的50%，早产或母亲孕期服抗凝药者可引起新生儿早期出血性疾病，于生后24小时内即有严重出血。典型新生儿维生素K缺乏症，多于生后2～5天起病，以胃肠道出血为主，可伴皮肤出血、脐带出血等。婴儿迟发维生素K缺乏性出血（late vitamin K deficiency bleeding）多见于生后2周～3月母乳喂养婴儿，临床特点为起病急，出血症状重，常有颅内出血而致颅内压增高及神经系统症状，病情危重。对我国7省新生儿进行的维生素K缺乏调查结果表明，PIVKA-Ⅱ阳性者（PIVKA-Ⅱ>2ng/ml）者为44.2%，其中1月龄及2月龄婴儿阳性率依次为30.8%、14.3%；维生素K缺乏伴出血发病率2.4/1000，说明我国婴儿亚临床维生素K缺乏较普遍。

【诊断与鉴别诊断】

维生素K缺乏时，可致凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ减少，表

现为凝血酶原时间延长，或伴部分凝血活酶时间延长。凝血酶原纠正试验可鉴别因子Ⅴ及纤维蛋白原缺乏。血浆PIVKA-Ⅱ增高。病情严重时，凝血时间、血浆复钙时间亦延长。补充维生素K后，上述测定可恢复正常。肝病时亦可引起多种凝血因子低下，如因子Ⅰ、Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ低下。遗传性凝血因子缺乏多表现为单一凝血因子缺乏。文献曾报道有因维生素K依赖凝血因子遗传性羧化缺陷的家系。

【治疗】

一般患者口服维生素 K_4 4mg，每日2～3次，或维生素 K_1 每日10～20mg肌肉或静脉注射，注射速度<5mg/min。在术前，肝功能严重损害，或应用香豆素类抗凝药时，剂量可增至100～200mg。新生儿自然出血（neonatal hemorrhage）患儿，静脉缓注维生素 K_1 1mg，早产儿每周注射维生素 K_1 0.5mg，1～2次，至出血停止。合并颅内出血患儿除静脉注射维生素 K_1 5～10mg外，适时应用新鲜血浆10～15ml/kg或凝血酶原复合物。新生儿如大剂量应用维生素K，特别是 K_3、K_4，可引起溶血性贫血、高胆红素血症，多发生于母亲或新生儿本人曾接受维生素K治疗者，及G-6-PD缺乏、维生素E血浓度低下者。

【预防】

治疗引起维生素K缺乏的病因，如肝病、阻塞性黄疸、长期腹泻、脂肪吸收不良患者每周注射维生素K，为预防婴儿维生素K缺乏性出血，现多主张新生儿出生后口服维生素 K_1 2mg或肌注1mg。孕母临产前肌注维生素 K_1 10mg。孕母需用香豆素抗凝治疗时，可在分娩前数日用肝素代替香豆素，因肝素不能通过胎盘。

参考文献

1. 蔡威，邵玉芬. 现代营养学. 上海：复旦大学出版社，2011：95-97.

2.《中华儿科杂志》编辑委员会，中华医学会儿科学分会儿童保健学组，全国佝偻病防治科研协作组. 维生素D缺乏性佝偻病防治建议. 中华儿科杂志，2008，46(3)：190-191.

3. 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量. 北京：中国轻工业出版社，2006：356-364.

4. 葛可佑. 中国营养科学全书. 北京：人民卫生出版社，2004：188-198.

5. Mason JR. Vitamins, trace minerals, and other micronutrients//Goldman L, Ausiello D. Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2008: 1628-1629.

6. Behrman RE, Kliegman BM, Jenson HB, et al. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: W. B. Saunders company, 2007: 263-264.

7. Beers MH. The Merck Manual. 18th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck Research Laboratories, 2006: 1-62.

第四章　微量元素缺乏与过多

13

第一节　概　　述

刘湘云　徐秀

微量元素（trace element）是指人体中含量小于体重1/10 000的元素（大于体重1/10 000称常量元素），共占人体元素总量的0.05%。可从人体内测出的微量元素约70种，几乎包括自然界中除去常量元素（major element）（碳、氢、氧、氮、氯、钙、磷、镁、钠、钾、硫）外，剩下的大部分元素。它们是通过食物、水、空气，经消化器官和呼吸器官进入人体内，发生各自的生理功能。按其生物学作用可将人体内的微量元素分为以下三类：①第一类：为人体必需的微量元素，如铁、锌、铜、碘、硒、钼、钴；②第二类：为人体可能必需的微量元素，如锰、硅、镍、硼、钒；③第三类：为有潜在毒性的微量元素，但低剂量时可能有必需功能，如氟、铅、镉、汞、砷、铝、锂、锡。但这样的分类都是相对而言，随着对微量元素的深入研究很可能会有改变。

必需微量元素每日供给量大多以毫克或微克计算，因其每人每日需要量大多在100mg以下。大多数微量元素的需要量和中毒量之间的差距很窄（如硒，二者之间相差不到10倍）。微量元素的人体需要量极小，但不可缺少，然而摄入量多又可能有害。微量元素在体内的分布很不均衡。此外，尚应考虑到同时进食的食物中，各种成分组合间的相互作用和综合平衡。如：①元素之间的拮抗与协同作用，例

表 13-4-1　几种微量元素在人体内的含量、分布及需要情况

人体含量 (mg/70kg)	正常血浆浓度 (mg/ml)	分　布	每日需要量[a]	高生物利用度食物来源	来自食物和水的摄入量(mg/d)	RNA 或 AI (μg/d 或 mg/d)
铁(Fe)3500～4500	1000	红细胞、肝、脾	10～20mg	富血组织和肉类、动物血	15.0(6.5%)**	10～20(mg RNI)
锌(Zn)1600～2300	1000	骨、肌肉、皮肤、男性生殖器官	15～20mg	海产品、肉类、内脏、禽、蛋、谷物、坚果、根茎类、叶菜类	14.5(31%～51%)	8～15(mg RNI)
铜(Cu)110	1000	血液、骨、肌肉、肝、肾、心、脑	2～6mg	坚果、谷类、根茎类、叶菜类、禽类	1.325(32%～60%)	1～2(mg AI)
锰(Mn)12～16	0.6～2	肝、肾、骨、松果体、垂体、乳腺	2.2～5mg	坚果、谷类、叶菜类	4.400(3%～4%)	3.5(mg AI)
钴(Co)1.1～1.5	0.1～0.4	肝、心、肾、骨、脾、胰、小肠	5～20μg	蔬菜、谷类	0.390(63%～97%)	
硒(Se)21	100～130	肝、脾、牙釉、指(趾)甲、心、红细胞	50～200μg	高蛋白食物如肉类、海产品、大蒜、蘑菇、谷类	0.068(60%)	25～50(μg RNI)
氟(F)2600～4000	200～1000	骨、牙、甲状腺、皮肤	10～15μg	饮用水、海产品、茶叶	2.400(80%～90%)	0.8～1.5(mg AI)
碘(I)10～20	60	甲状腺、胃黏膜、唾液腺、脉络膜、乳腺	100～200μg	海产品、蔬菜、肉类、蛋、奶制品、谷类、水果	0.205(100%)	100～200(μg RNI)
硅(Si)1100	500	皮肤、肌腱、骨骺、血管壁淋巴结及其他结缔组织	20～46mg	富纤维食物，含 2～12μg/ml 的水、谷类、豆类	20 000	
钼(Mo)9～16	2～6	肝、肺、骨、皮肤	300μg	谷类、豆类	0.335(40%～60%)	20～60(μg AI)
铬(Cr)	0.19	肝、脾、心	10～60μg	麦制品、水果、奶、酒、坚果、谷、葡萄、黑胡椒、蘑菇、李子	0.245(10%)	20～50(μg AI)
镍(Ni)5～10	0.2～2	皮肤、骨、肝、肌肉、淋巴结、毛发、汗腺	0.3～0.6mg	植物性食物	0.600(5%)	
钒(V)10	5	骨	20μg	黑胡椒、蘑菇、牡蛎、谷类、肉类、鱼类、奶制品	0.116(5%)	
锡(Sn)10	23	肝、脾	3～4μg	罐头水果及果汁	7300(2%)	
锂(Li)0.9	11	内分泌器官、淋巴结	10～25μg	含锂 30～80μg/ml 的水，海产品、叶菜类		
铝(Al)45	5	骨、肝、肾、肺、脑	3～5mg	叶菜类、面制品、动物内脏		
硼(B)48	200	骨、肾、肝	1.7～4.3mg	水果、蔬菜、坚果、海产品	17.0(0.1%)	

注：[a] 每日需要量随生理状态、年龄不同而有变化；** 括号内为吸收百分数

如膳食中铜与锌、铁与锌、铜与钼之间的比例不同，会出现拮抗或协同作用；②与膳食中其他成分的相互作用，可影响微量元素吸收利用，如植酸可降低锌、铁、铜等的吸收，维生素C可促进非血红素铁的吸收，但它可抑制铜吸收等；③体内营养状况的调节平衡机制又可影响各种元素的代谢，一般人体对阳离子元素如铁、铜、锌、锰、铬等调节能力较强，而对阴离子型元素如氟、碘、硒、砷则调节较弱。某些微量元素在人体内的含量、血浆浓度、体内主要分布部位及每日需要量、RNIs和AIs、食物来源及来自食物和水的摄入量可参见表13-4-1。

微量元素具有与人体生命活动密切相关的许多重要生理功能，主要有：①参与体内酶的构成和激活其作用。有上千种酶在生命活动中发挥作用，其中50%～70%需要有微量元素参与才能活化其功能。锌参与人体200余种酶的组成和激活，如DNA聚合酶、RNA聚合酶、碳酸酐酶、碱性磷酸酶、羧肽酶、乳酸脱氢酶、醛缩酶、醇脱氢酶、中性蛋白酶、胸腺嘧啶核苷激酶等，在DNA和RNA合成、蛋白质代谢、糖代谢等方面起重要催化作用；含铜酶则有细胞色素氧化酶、多巴胺β羟化酶、单胺氧化酶、酪氨酸酶等；铁则参与组织呼吸，推动氧化还原反应的酶系统如细胞色素酶、过氧化氢酶、过氧化物酶等；锰为一些金属酶和代谢酶的组成成分，如超氧化物歧化酶、丙酮酸羧化酶等；含硒酶则有谷胱苷肽过氧化物酶等；钼参加黄嘌呤氧化酶、醛氧化酶等，都具有极为重要的生理功能。②参与体内电子传递系统发挥作用。如铁是人体血红蛋白和肌红蛋白重要组成成分，起运输、释放、储存氧的作用，又构成细胞色素C、NADH脱氢酶、琥珀酸脱氢酶等重要电子传递物质。③参与维生素、激素的合成，如钴参与维生素B_{12}的合成，碘参与甲状腺素合成等。锌、铜、锰、铬等也影响下丘脑-垂体-靶器官的内分泌调节作用。④参与体内调控自由基的作用，含锌、铁、硒、锰等微量元素的许多酶对自由基的产生和消除都有重要影响。

微量元素在人体内含量极微，每日需要量也极少，但它们参与体内广泛的生化代谢过程，对维持生命活动起到极为重要的作用。微量元素摄入不足或过多都会影响人体健康，因此在饮食安排时必须重视人类对微量元素的要求，尤其对处于不断生长发育中的儿童少年和进食量较少的老年人更应特别注意。下面各节选择一些必需微量元素营养缺乏和过量时的情况进行介绍。

第二节　铁和铁缺乏与过多

徐　秀

铁(ferrum)是自然界比较丰富的金属之一，也是人体内含量最多的微量元素，属于研究较多和比较了解的营养素之一。缺铁是目前广泛存在的缺铁性贫血的主要病因。

【代谢与生理功能】

（一）生理功能

1. 构成与氧代谢有关的蛋白　如血红蛋白、肌红蛋白、细胞色素等，通过电子传递及氧化磷酸化过程进行氧的运转、储存和利用。

2. 参与含铁酶组成、促进铁依赖酶的活性　如过氧化氢酶、过氧化物酶、单胺氧化酶等，影响人体代谢过程，如核酸代谢、DNA合成、儿茶酚胺代谢、多巴、血清素作用，免疫功能，白细胞杀伤力等。另外体内三羧酸循环中有1/2以上的酶和其他因子在含铁的环境或铁充足的情况下才能发挥作用。

（二）人体内分布　铁在人体内总量约为2.5～4g，其总量多少随年龄、性别、血红蛋白水平、生理状况而异。铁在各种组织中的含量相差悬殊。在人体内铁的总量中，存在于血红蛋白中的铁约占60%～70%，存在于肌红蛋白中的约占3%，存在于各种酶系统中的总计不到1%；其他26%～36%则以运铁或贮铁的形式存在。

（三）铁代谢　食物中的铁摄入后，经小肠上段黏膜以Fe^{2+}形式被吸收，部分Fe^{3+}也可被吸收。吸收后的铁经血浆和细胞外液到达骨髓等造血器官，在该处铁被结合进血红蛋白，以后随红细胞进入周围血液，红细胞约存活4个月，衰老的红细胞在单核-吞噬细胞系统中被吞噬破坏，释出铁入血浆中再循环，少部分被储存与铁蛋白和含铁血黄素结合，小部分从尿、汗、血中排泄丢失，极少量从肠道再吸收。成人每天可获得来自破坏的红细胞的再生铁约20mg，可再利用参加合成血红蛋白，这样周而复始，铁可不断循环被利用。人体每日排泄损失的铁很少，成年男性约1mg(0.90～1.05mg)，育龄妇女月经失血，每日增加损失铁0.6～0.7mg。影响肠道对食物中铁的吸收率主要有两方面因素，其一为膳食中铁的性质及同时进食的其他食物影响，其二为小肠黏膜的调节机制。

1. 食物中铁的性质　根据食物中铁的性质可分两类，即血红素铁（主要存在于动物性食物中）和非血红素铁（主要在植物性食物中，大多为铁盐）。血红素铁主要来自肉、鱼含的血红蛋白和肌红蛋白，吸收率（23%左右）和利用率较高，且很少受肠道内生化环境影响；而非血红素铁主要存在于大米、小麦、玉米、花生的褪皮及植物木质素中，铁吸收率低（2%～20%），且受到同餐进食的其他食物成分的影响，如肠腔中存在植酸、草酸、鞣酸、磷酸、咖啡因、茶碱、植物纤维等都可与铁形成不溶性铁盐，从而抑制其吸收，而维生素C可与铁形成可溶的螯合物，果酸、氨基酸、半胱氨酸等也可促进其吸收，研究还发现，Vit A的合理应用也能促进铁的利用率。肉、鱼、禽不仅本身含有高生物利用价值的血红素铁，而且其MFP因子（一种和肉、鱼、禽消化有关的能促进铁吸收的肉类因子）还能促进同餐进食的其他食物中所含的非血红素铁的吸收。对大豆铁吸收的作用尚不确

定。膳食中钙丰富，有助于除去磷酸、草酸和植酸，保护铁的吸收，而锌过多则妨碍铁吸收。人奶中含铁量与牛奶中铁相仿(0.05mg/100g)，但人乳铁吸收率高达50%，比牛乳铁高5倍，因人乳含乳运铁蛋白可与肠黏膜上乳运铁蛋白受体结合而促进铁吸收。

2. 肠黏膜调节机制 小肠黏膜吸收铁的多少受到体内铁储存高低的影响，储存量多时，吸收率低。如成年男子和绝经后妇女体内储铁量较高，小肠铁吸收率低；而儿童少年生长发育快、需铁量高，铁储存低，吸收率就高。这种调节机制是铁缺乏和铁过多(iron overload)的一种自我保护机制。虽然铁的吸收率因人而异，且同一个人处于不同生长期其吸收率也不相同，但总的说来，膳食铁的吸收率在10%～15%左右。在患有胃肠道疾病的人群中铁吸收率低于2%，而在健康快速生长的儿童吸收可高达35%，且铁的吸收还会根据膳食供应和机体需求进行调节，如摄入的膳食铁减少或机体需求量增加(妊娠)，铁的吸收率也会相应有所提高。

(四) 食物来源和需要量 一般来说动物性食物中的铁含量较高，且为血红素铁，其吸收率高，如鱼的铁吸收率为11%，肉和内脏为22%，肝和血红蛋白可高达25%；但蛋类的铁因含卵黄高磷蛋白，阻碍铁吸收，蛋铁吸收率仅为3%；牛奶不仅铁含量低，吸收率仅为10%。植物性食物含非血红素铁，吸收率大多较低，一般低于10%。我国人民的普通膳食以谷类为主粮，动物性食物量不多，故铁的来源以非血红素铁占绝大多数，血红素铁只占膳食总铁的5%～10%，故人群体内储铁量不高，缺铁性贫血的发病率也较高。铁元素可在体内反复利用，每天由尿、胆汁、汗水、皮屑、肠液及头发脱落所排出体内的铁量甚少，男性每天1mg，女性0.8mg，来月经增至1～2mg。铁的每日需要量或供给量按年龄、性别、生理状态等有所不同，特别是与膳食构成、食物含铁量和吸收率关系密切。混合膳食的铁吸收率约为10%，每日膳食中的供给量应为需要量的10倍。中国营养学会2000出版的“中国居民膳食营养素参考摄入量”一书中提出了推荐每日摄入量，见表13-1-7，表13-1-9常量和微量元素的RNIs或AIs。

【铁缺乏与缺铁性贫血】

人体铁缺乏(iron deficiency)可经三阶段发展为缺铁性贫血(iron deficiency anemia)。铁储存减少期，即已有血清铁蛋白减少，而尚无血红蛋白减低，未出现生理异常；然后发展到无贫血缺铁期(或称红细胞生成缺铁期)，储存铁进一步减少或消失，血清铁蛋白低于正常，血清铁及转铁蛋白饱和度减少，细胞原卟啉增加，而血红蛋白水平未降至贫血标准以下；最后出现缺铁性贫血，此时血红蛋白和血细胞压积降至正常以下，出现低色素性贫血。缺铁性贫血是世界上普遍存在的营养问题，尤多见于发展中国家，常见于生长发育旺盛的婴幼儿和少年期，也好发于育龄妇女、孕妇、乳母和老年人。临床上常出现乏力疲劳、劳动力下降、纳差、消化吸收力差、免疫力减弱、易得各种感染性疾病。年幼儿缺铁可出现认知、行为方面异常，并可能对儿童脑发育造成永久性影响。为减少铁缺乏和缺铁性贫血的发病率，必须从预防着手，合理喂养婴幼儿，膳食安排中重视富铁食物的摄入以及强化铁饮食，大力宣传缺铁和缺铁性贫血的危害性，以及合理饮食的科学知识。治疗方面除补充铁剂外，尚应重视调整饮食，多食富铁和维生素C的食物，根据铁吸收特点安排膳食。详见第二十篇第二章第五节铁缺乏症和缺铁性贫血。

【铁过多】

铁过多(iron overload)或超负荷主要见于遗传性血色素沉着症(hereditary hemochromatosis)及获得性血色素沉着症(acquired hemochromatosis)。前者为第6对染色体基因异常引起的常染色体隐性遗传病；后者为获得性疾病，主要由于长期过量摄入铁、长期大量输血、肝病引起铁代谢障碍以及各种原因引起红细胞生成障碍等造成。近年来，铁过量对健康的影响研究较多，尤其是铁负荷与癌症、心血管疾病、免疫系统疾病的关系。铁负荷导致代谢综合征、糖尿病等疾病机制尚不清楚，但均表明铁负荷过多是代谢综合征的危险因素。慢性铁负荷过多可导致心、肝、肾、胰、性腺及皮肤损害，临床上发生心力衰竭、肝硬化、肾小球硬化、糖尿病、性腺萎缩及皮肤色素沉着等症状体征。急性铁负荷过多则引起严重坏死性胃肠炎。治疗可采用去铁胺、铁络合疗法或放血疗法。

第三节 锌和锌缺乏与过多

刘湘云 徐秀

微量元素锌(zincum)在人体内的生理功能及其对人类健康的关系越来越受到医学界和营养学界专家们的重视，缺锌引起的代谢障碍已成为全世界重要的营养问题之一。

【锌的生理功能与代谢】

(一) 锌的作用

1. 参加酶的构成 已证实人体内有100多种含锌酶，发挥极为重要的生理生化功能。

2. 锌作用于细胞生长各个时相，对细胞繁殖分化起到不可缺少的作用，如促进核酸合成，并通过转录因子的锌指结构，使多种转录因子与DNA结合，完成基因转录、复制等。

3. 锌作用于细胞膜 锌可稳定生物膜的结构，保护膜上的受体及其转运功能，促进细胞内外物质交换和信息传递，并可增强细胞膜对氧自由基的抵抗力，使细胞进行正常代谢和功能。

(二) 锌的生理功能

1. 促进生长发育 含锌酶促使体内各组织细胞的繁

殖分化，并调节其代谢与功能，使机体各器官组织不断增长和成熟。

2. 促进组织修复再生，加速创伤愈合　缺锌时影响蛋白质及 RNA、DNA 合成，能量代谢下降，使组织再生受阻，伤口组织中胶原减少，肉芽生长缓慢，不易愈合。

3. 促进生殖器官和性腺发育　增进性功能，缺锌时男性生殖系统发育不全，精子生成障碍、性功能低下。

4. 维持正常食欲和味觉　缺锌时影响味觉素合成，引起味蕾更新障碍，味觉变得迟钝，食欲减退。尚可出现异食癖，伴消化不良、腹泻等症状。

5. 增强免疫功能　促进免疫器官如胸腺、脾脏及淋巴组织的生成发育，增强 T 细胞、B 细胞和免疫因子的免疫功能。

6. 促进维生素 A 代谢和暗视觉　锌参与肝脏和视网膜维生素 A 还原酶的活化，与视黄醛的合成变构密切相关，还参与视黄醛结合蛋白的合成，影响维生素 A 从肠道转运到肝脏、眼部和全身。

7. 增进生物膜抗击氧自由基　从而有延缓衰老过程的功能。此外，也可能影响肿瘤、先天畸形、风湿病等疾病的发生。

（三）锌的代谢　对锌在人体内的代谢过程和其机制至今尚未完全了解清楚，且所得资料大多来自于动物实验。

1. 锌在体内的分布　人体含锌量甚微，其总量约为：新生儿 60mg，成年女性 1.5g，男性 2.5g。人体含锌量虽少，却分布在体内所有组织、器官、体液及分泌物中。

2. 锌的吸收　食物中的锌进食后主要在小肠内吸收，尤以十二指肠以后的肠腔吸收锌为多，其肠腔内容物中的锌含量可大大超过进食的锌量，达摄入锌量的 144%～300%。肠腔内食物中锌的消化吸收需要胰酶和胆汁协助起作用。

体内锌平衡和维持锌自稳状态是依靠肠黏膜刷状缘对锌的摄取来进行调控的，许多膳食因素对锌吸收利用的影响也是通过肠黏膜进行调控的。动物性食物不仅锌量高，且蛋白质丰富，使锌的吸收利用也好；而植物性食物一般含锌量较低，吸收利用也差。其他金属元素如钙、铁和铜因和锌可竞争肠黏膜细胞上的受体，而起到抑制锌吸收的作用。

3. 锌在体内的运转和排泄　经肠黏膜吸收的锌部分保留在肠黏膜细胞内，与细胞内的金属硫蛋白结合成复合物。锌与金属硫蛋白结合可潴留于细胞内，缓慢释放，从而调控进入人体的锌量。另一部分从肠腔吸收的锌则经黏膜细胞转运至细胞浆膜面吸收入血循环，在血浆内与白蛋白、球蛋白和游离氨基酸结合，运输至全身各器官组织，在门静脉血浆中的锌随血流进入肝脏，其中约 30%～40%被肝脏利用后又返回血循环。体内锌水平的调节和保持自稳态主要依靠肠黏膜细胞对锌的吸收多少，膳食锌摄入量少者，可促使肠黏膜细胞上锌载体的受体增加，以提高锌的吸收率。

体内锌可经粪、尿、汗、皮肤、毛发、指(趾)甲、精液、月经等途径排出，但当膳食锌摄入量正常时主要从粪便中排出，其中包括食物中未被吸收的锌、肠分泌液中的锌、脱落肠细胞中的锌、胰液中的锌(2.5～4.5mg/d)等，但这些肠腔内容物中的锌大部分可被再吸收。尿中排出锌约 400～600μg/d 也可被重吸收。锌摄入量极低时，回吸收率可达 95%，但在严重烧伤患者和全禁食者，尿锌排出增高。汗液、毛发排锌<1mg/d，皮肤排锌约 0.5mg/d，都属微量。

（四）锌的需要量与膳食参考摄入量　人体对锌的需要量随不同年龄、生理状态和病理情况等而有差异，一般认为足月新生儿为 0.72～5mg/d，1～2 岁为 3mg/d，4～9 岁为 3～10mg/d，10～13 岁为 13mg/d，成人 12.5mg/d，孕妇、乳母相应增加。膳食中锌的每日推荐摄入量受所供膳食的结构影响较大，如以植物性食物为主的膳食则其锌的摄入量应较以动物性食物为主的膳食为高，因植物性食物中不仅锌含量较低，且吸收利用较差，目前认为平衡膳食条件下锌的吸收利用最好。我国营养学会提出的推荐每日锌摄入量(RNI)为：1～6 个月 1.5mg，7～12 个月 8mg，1～10 岁 9～13.5mg，11 岁～成人男女约为 15～19mg，孕妇 11.5～16.5mg，乳母增至 21.5mg。

（五）锌的食物来源　锌的食物来源很广泛，但各种食物含锌量差异甚大，可相差上百倍。含锌量最高的为牡蛎、鲱鱼等海产品，每 100g 中可达 100mg 锌。蔬菜、水果类植物性食物含锌量很低，大多在 1mg/100g 以下，橘子、苹果仅含 0.01mg/100g。除海产品富含锌以外，肉、肝、禽、蛋、鱼等动物性食物一般含锌量较多，约 2～5mg/100g。植物性食物中全麦、糙米、大豆、花生、核桃、芝麻等及菌菇类、白菜、白萝卜中含锌量也稍多，但植物性食物除含锌量不及动物性食物为多以外，由于存在较多纤维素和植酸，使锌的吸收利用率也较差。乳类含锌也较低，人乳为 0.4mg/100g，初乳稍高为 0.6mg/100g，产后 7 个月母乳锌含量已不到 0.1mg/100g。牛乳和婴儿配方乳稍高 0.4～0.5mg/100g，但人乳中锌的吸收率较好。婴幼期处于生长高峰期，又以乳类为主食，故 4～6 个月后应及时添加富含锌的食物以补充锌十分重要。

一、锌缺乏症

【病因】

（一）摄入食物含锌量不足　长期膳食中缺少含锌多的动物性食物、饥荒时食物总量不足等，以及谷类加工过细锌损失较多、偏食含锌量较少的食物、膳食搭配不合理致使膳食中锌缺失多或吸收利用受干扰。

（二）长期采用静脉营养而未注意补锌　依赖肠道外静脉营养维持生命所需，完全禁食或进食极少者，如未考虑补充锌，可引起机体缺锌。

（三）锌吸收障碍　长期患慢性腹泻、吸收不良综合征

或遗传性肠道吸收锌障碍病(hereditary intestinal zinc absorption disorders)(肠病肢端性皮炎,acrodermatitis enteropathica),锌于肠道中吸收大大减少,粪便中排出锌增多,以致机体发生缺锌。

(四) 锌长期丢失或排泄过多　如患严重创伤、大面积烧伤、反复大量失血、溶血等使锌大量丢失;长时间服用皮质激素类药物、四环素类及青霉胺等促使锌排出,以及患糖尿病、肾病、严重尿毒症等也使锌从尿液中排出增多;某些疾病引起大量出汗,也可使大量锌从汗液中损失,都可造成体内锌缺乏。

(五) 对锌的需要增加　处于生长发育旺盛期的胎儿、婴幼儿、青春期少年,或处于疾病(尤其是消耗性疾病如结核病、肿瘤等)后恢复期,或手术后大面积创伤恢复期,对锌的需要量可大大增加,如未及时充足地供给锌,可引起锌缺乏。

【临床表现】

锌缺乏为长期慢性疾病,临床症状常逐渐呈现,且一般以轻症为多,故通常不易被发现。

(一) 食欲缺乏　味觉减退常为首先表现的症状,长期胃纳减少,味觉异常,甚至可发生异食癖,常见复发性口腔溃疡,也可伴消化不良、慢性腹泻等症状,脸色苍白、精神萎靡不振。

(二) 毛发皮肤改变　缺锌者常有毛发变稀、色转浅,容易脱落,反复发生皮炎。如在患遗传性肠道吸收锌障碍病(肠病肢端性皮炎)时肢端常反复发生皮炎,经久不愈,此病曾在中东地区较多见,发现该地区人群血清锌较低。

(三) 生长发育迟滞　孕妇缺锌可引起胎儿生长发育受阻,发生流产、早产或胎儿生长落后,还可发生畸形,以神经系统缺损为多,出生后婴幼儿期智力也可受影响。婴幼儿、青少年生长发育高峰期缺锌则多表现为生长迟滞、身材矮小、发育受阻,严重者尚可影响智力和行为。

(四) 性腺及性器官发育受阻　缺锌可引起青春期性腺及性器官发育不良,第二性征出现推迟,尤以男孩影响为大,成年人可有性功能障碍,精子数少发育差。

(五) 伤口愈合不良　缺锌者发生创伤不易很快愈合,常迁延不愈,溃疡反复发生,较难恢复。

(六) 免疫功能低下　缺锌时容易发生各种感染,且病程常反复迁延,易患慢性真菌感染。

(七) 眼部症状　缺锌影响维生素A代谢,常引起视力暗适应减低,发生夜盲。

(八) 其他　严重缺锌患者可出现贫血、心肌损害、肝硬化,甚至尿毒症症状。

轻症患者及早补锌,可使病情逆转,症状消失,很快恢复,预后较好。

【诊断】

根据膳食缺锌史、临床表现和锌营养实验室指标测定以及补充锌治疗后效果显著,诊断大多无困难。

(一) 膳食调查　是早期发现隐匿型缺锌者或轻症缺锌患者的好办法。有动物性食物摄入过少、偏食加工过精的谷类及低锌植物性食物,或因食物供应不足或因病进食过少等情况均应重点了解和计算食物摄入量和种类,如锌的实际摄入量不足推荐每日摄入量60%,就应列为可疑缺锌者。

(二) 临床特点　缺锌者最显著的症状为味觉改变,食欲低下,有些还可出现异食癖,喜食墙粉、泥土等。可有经久不愈的皮炎,尤多见于皮肤黏膜交界处及肢端,毛发变稀、色浅易脱,也为另一特征,口腔溃疡反复发作,伤口愈合不良等。长期缺锌的儿童可发生体格生长迟滞、身材矮小、性发育落后,甚至引起智力低下,缺锌时免疫功能低下,经常发生感染,也可发现夜盲。

(三) 锌营养状况实验室测定　目前尚缺乏灵敏、可靠、特异性强的单一评价体内锌营养状况的实验室评价指标。一般较常用的有:

1. **血浆锌、血清锌测定**　现在常用于临床的实验方法,以原子吸收法测定空腹血清,如<11.47μmol/L可诊断有锌缺乏(zinc deficiency),血清锌浓度介于11.47～13.74μmol/L之间为可疑,尚可应用"餐后血清锌浓度反应试验"(post-meal zinc concentration reaction,PZCR),餐后2小时血清浓度较空腹时下降>15%,表示有锌缺乏,结果较单纯血清锌浓度测定更为灵敏。近期,在对评估锌营养状况的实验室生物指标的系统性回顾中,肯定了血清(浆)锌能可靠地反映锌营养状况。目前建议10岁以下儿童的血清锌水平正常值下限为10.07μmol/L。

2. **发锌测定**　虽具有易采集、无创伤,便于携带、保存和重复,但影响结果的因素太复杂,如年龄、性别、采样部位,头发生长速度、长短、受环境污染和测试样品处理等,往往使结果不易准确,未能确切反映体内锌营养状况,且至今未能确定正常值范围,在临床上的应用价值有待证实。

3. 血清碱性磷酸酶和血清超氧化物歧化酶等因受到体内蛋白质、钙磷代谢和骨骼、肝脏等疾病影响,大多认为对锌营养缺乏诊断价值。

4. 有人认为测定红细胞内或血浆内与锌结合的金属硫蛋白以及淋巴细胞内的5′核苷酸酶(ecto-5′nucleotidase,5′NT)比较灵敏,值得试用。

(四) 补锌干预试验　对可疑锌缺乏者可试行单独补锌干预试验,可按年龄每日给元素锌3～5mg,试服1个月。如缺锌症状明显好转,甚至消失,儿童生长发育有所改善,则可诊断曾有锌缺乏症。

【预防】

(一) 普及营养保健知识,坚持平衡膳食　无论婴幼儿、少年、成人、老人如能做到膳食中各种动物性和植物性食物合理搭配,营养平衡符合人体需要,就能预防锌缺乏。

纠正偏食、挑食和饮食过于单调，每日都能进食一些锌含量较丰富的肉、鱼、禽、蛋类动物性食物，就能保证人体有足够的锌。

（二）婴幼儿适时添加辅助食物 婴儿应提倡予以母乳喂养，新生儿要充分获得初乳，因产后14天内的初乳含锌量较成熟母乳为高。母乳含锌量略低于牛乳，但利用率母乳（60%）却较牛乳（42%）为高。婴儿满4～6个月后应及时添加乳类以外的辅助食物，如蛋黄泥、鱼泥、肉末等含锌较乳类为高的食物。孕妇、乳母的锌需要量较多，应特别供给富锌的动物性食物以及花生、核桃等坚果，紫菜、海带、豆制品含锌均较蔬菜、水果为多。

（三）对易患缺锌的高危人群适当补充锌的每日供给量 如在生长发育高峰期的婴幼儿和青春期少年，长期重体力劳动者，锌吸收功能较弱的年迈老人和孕妇、乳母。此外，患慢性腹泻、吸收不良综合征和锌消耗增多者，如手术后、肿瘤、结核病患者等和长期采用肠道外营养者都应注意适当补充锌摄入量，并积极治疗原发病以预防锌缺乏症。

【治疗】

（一）去除纠正缺锌原因 详细询问病史，了解造成缺锌的可能原因，积极矫治。

（二）安排高锌饮食 在给予平衡膳食的基础上，积极补充富锌的动物性食物，如猪、牛、禽肉、肝、海鲜、鱼类以及蛋类、花生、豆类等。根据患者消化营养情况安排适宜饮食，提高锌摄入量。

（三）口服锌制剂 可按不同年龄以每日给予两倍推荐摄入量的锌口服，年幼儿也可按体重计算，每日0.5～1.5mg/kg元素锌口服，约为2.5～3.5mg硫酸锌（含元素锌1/5）或3.5～10.5mg葡萄糖酸锌（含元素锌1/7）。少数患者服锌剂后可出现恶心、呕吐等消化道反应，如餐后服药可减轻症状。一般疗程2～3个月较好。有特殊患者无法口服吸收锌的，可采用硫酸锌静脉滴注，静脉营养时补充元素锌的需要量：儿童50μg/(kg·d)，婴儿100μg/(kg·d)，早产儿300μg/(kg·d)，必要时根据患儿通过肠道、皮肤等丢失锌的估计量，增加补充。

二、锌过多或中毒

锌过多(zinc overload)比锌缺乏少见得多，大多因口服锌制剂过多，或静脉注射高锌制剂或吸入高氧化锌烟雾引起。经常过多进食污染锌的镀锌罐头食品或饮料也可引起锌中毒。临床表现常有发热、寒战、腹痛、恶心、腹泻等全身及胃肠道症状，并可出现贫血。由吸入含锌烟雾而引发的锌中毒，则往往出现呼吸加快增强、多汗虚脱等。长期大量补锌如每天达150mg，可引起体内高密度脂蛋白（HDL）下降、铜缺乏、胃黏膜损伤、免疫功能降低。WHO对儿童口服锌的可耐受最大摄入量（UL）设定为23mg/d。

第四节 铜和铜缺乏与过多

刘湘云 徐秀

铜（copper）是人体必需的微量元素，原子量为63.54。^{63}Cu和^{65}Cu为铜的两个稳定性核素，可作代谢示踪用。在生物体内及溶液中铜总量以Cu^{2+}和Cu^{+}价态出现，尤以前者为主。铜具有氧化还原的化学性质，使它特别适合于释放和接受电子，尤其能将电子直接传递给分子氧。铜的化合物虽呈高度不溶性，但具有很强的复合化性质，铜蛋白主要存在于氧化酶中，生物体内许多涉及氧的电子传递和氧化还原反应多由含铜酶催化，呈现重要的生理和生化功能。

【代谢与生理功能】

（一）生理功能 铜参与体内不少酶的组成和催化作用，发挥很重要的生理功能，主要有以下几方面：

1. **影响中枢神经系统结构与功能** 如含铜的细胞色素氧化酶，与神经髓鞘磷脂合成有关，含铜酶多巴胺β-羟化酶及单胺氧化酶参加神经递质儿茶酚胺代谢，以及铜离子参与某些神经肽活性等。缺铜时脑组织变性萎缩、发育迟滞、功能障碍。

2. **参与铁代谢与造血功能** 如铜蓝蛋白又称亚铁氧化酶，催化Fe^{2+}变成Fe^{3+}，使铁离子能与转铁蛋白结合进行运输，将铁从肠腔和组织储存处运送至红细胞生成处与珠蛋白形成血红蛋白。缺铜时红细胞寿命短。

3. **参与结缔组织合成** 胶原蛋白合成需含铜酶（赖氨酸氧化酶）催化交联反应。缺铜时骨质疏松，血管壁弹性张力降低。

4. **催化正常黑色素合成需含铜酶（酪氨酸酶）** 缺铜时毛发、皮肤色素减少，使毛发角化，出现铜丝样头发，称卷发症（Menkes病）。

5. 铜与体温调节、葡萄糖及胆固醇代谢、免疫功能、心功能及血液凝固等均有关。

6. 此外铜锌超氧化物歧化酶SOD是重要的清除氧自由基酶，有两种以上的含铜酶具有抗氧化作用。除SOD外，细胞外的铜蓝蛋白和细胞内的铜硫蛋白都有抗氧化作用，为重要的自由基清除剂。

（二）人体分布 成年人体内含铜量约50～120mg，胎儿期含铜量相对较多，约为成人20倍，出生以后逐渐降低。全身各器官组织都有铜存在，脑和肝含量最高，心、肾、毛发次之，脑垂体、甲状腺和胸腺最低。骨骼、肌肉、脾脏含铜量约占全身总量50%，20%在肝中，5%～10%在血液中。正常人血清或血浆中含铜0.8～1.2μg/ml，浓度较稳定，血浆中铜约93%与铜蓝蛋白牢固结合，7%与蛋白质或氨基酸结合。在红细胞中铜约为0.9～1.0μg/ml。60%铜存在于超氧化物歧化酶（Cu-Zn金属酶中），另40%与别的蛋白质和氨基酸结合。

（三）铜代谢　食物中铜主要在小肠吸收，含铜量低时靠主动吸收，含铜量高时也可经被动扩散吸收。小肠吸收率随体内含铜量高低而调整，高时吸收少，低时吸收多，以保持体内铜平衡。血液中铜经与白蛋白、转铜蛋白、氨基酸结合，运输至肝肾被摄取，在肝脏内参入铜蓝蛋白。铜除少量储存于肝脏外，大多经铜蓝蛋白形式运至各组织，与细胞表面受体结合后，部分铜摄入细胞内。铜蓝蛋白在肝脏内降解，由胆汁排出至肠道，部分再吸收，大部分随粪便排出。表皮脱落、汗液、尿液也可排泄少量。进食过多铁、锌、钼和维生素C可使铜的吸收和利用降低。

（四）食物来源和需要量　铜广泛存在于各种食物中，以坚果、贝类食物含量较高（0.3～2mg/100g），其次为豆、谷、肝、肾、土豆、蘑菇、番茄、香蕉、葡萄及肉类（0.1～0.3mg/100g），一般蔬菜含量更少（<0.1mg/kg），人乳（产后不久可达0.62～0.89mg/L）较牛乳、乳品（0.24～0.8mg/L）含铜量高，晚期人乳则含铜量减少。

正常足月新生儿需要铜每天0.6～1.2μmol/kg，早产儿应增加至每天1.6μmol/kg，0～6个月婴儿每天铜适宜摄入量0.4～0.6mg/d，喂配方奶者增至50μg/kg，喂大豆配方乳者60μg/kg，7个月～1岁0.6mg/d，1～3岁0.8mg/d，4～10岁1.0mg/d，大于11岁1.5～2mg/d，成年人1.5～2.5mg/d。

【铜缺乏】

铜缺乏（copper deficiency）很少见，大多见于严重营养不良者，早产儿、人工喂养儿、低出生体重儿，以及长期静脉营养而未补充铜的患者，以及肾病综合征、铜蓝蛋白合成减少或排泄增多等情况，且常与其他营养素缺乏同时存在。临床表现有贫血、中性粒细胞减少、结缔组织脆性增加，有出血倾向、骨质疏松，也有骨膜增厚及骨膜下新骨形成，并可发生动脉瘤、肺气肿，皮色减退，人体低温、低能现象，甚至出现心肌损害、脑损害现象。可有血清铜蓝蛋白低于150mg/L和铜水平降低（<11μmol/kg）。

Menkes病（Menkes' disease）及Wilson病（Wilson's disease）为两种与铜代谢障碍有关的特殊疾病。Menkes病为少见的X染色体连锁隐性遗传病，血浆铜蓝蛋白及含铜酶浓度活力低，而小肠吸收铜正常。临床表现与铜缺乏相似，有皮肤、头发色浅淡，头发卷曲和智力减退，服硫酸铜有效。Wilson病（肝豆状核变性）为肝脏产生铜蓝蛋白缺陷，铜排泄障碍，使铜在体内集聚，尤以肝、肾、脑、角膜为多，产生毒性作用。

【铜中毒】

因误服含铜外用药、铜污染的水、铜制容器储装酸性食物，以及大量铜盐等可引起急性铜中毒（acute copper poisoning），出现上腹疼痛、恶心、呕吐及腹泻，重症可引起肝硬化、昏迷、少尿、肝脏坏死等而致死。中国营养学会建议可耐受的铜最高摄入量（UL）成年人为8mg/d，1～4岁为1.5～2.5mg/d，7～14岁为3.5～5.0mg/d。

第五节　碘和碘缺乏与过多

徐　秀

碘（iodine）为人体甲状腺素的合成原料，发挥重要的生理作用。世界五大洲因地质因素存在一些缺碘地区，居住于该地区的人群广泛发生碘缺乏症，严重影响人口质量，已成为国际上十分关注的公共卫生问题，我国也为缺碘大国，根据1995年对十大城市的碘营养调查发现，许多被认为是传统的非病区的城镇、城市也存在碘营养不良和碘缺乏危害。自1995年实施全民食盐加碘后，不仅使我国基本上消除了缺碘性疾病，且于2003年WHO和国际控制碘缺乏病理事会（International Council for Control of Iodine Deficiency，ICCIDD）已把中国评估为碘营养适宜的国家。

【代谢与生理功能】

（一）生理功能　碘被吸收后在甲状腺内合成甲状腺激素：甲状腺素（T_4）和三碘甲状腺原氨酸（T_3），发挥生理功能，主要有以下几方面：

1. 增加基础代谢率、氧消耗和产热，增加细胞线粒体能量代谢，提高钠-钾ATP酶泵作用，促进新蛋白质合成，保证儿童少年生长发育。碘缺乏使甲状腺功能减低，生长发育停滞，智力发育落后。

2. 促进营养的吸收和利用，增加脂肪组织对肾上腺素及胰高血糖素的敏感性，促进脂肪水解，释出脂肪酸，增加胆固醇、甘油三酯和磷脂的降解，影响其代谢，调节儿茶酚胺、胰岛素等激素对糖原的作用，促其合成或分解，促进单糖在肠内吸收等，也影响水溶性及脂溶性维生素的代谢和利用。甲状腺激素有利尿作用，并促进破骨和成骨。

3. 影响大脑生长发育及功能，胎儿期、婴儿期碘缺乏影响脑发育可发生耳聋、痴呆等。甲状腺激素过多则神经肌肉应激性增强，而减少时则肌肉收缩缓慢。

（二）人体内分布　成年人体内约含碘15～20mg，以甲状腺含碘量最高，约占总量70%～80%，其他分布在全身各组织，按含量多少依次为肺、卵巢、肾、淋巴结、肝、睾丸、脑、肌肉等。

（三）碘代谢　食物中的碘在肠道中以碘离子形式直接被吸收，进入血液循环，血液中碘与球蛋白结合后运输至各器官如甲状腺、肾、肌肉、唾液腺、胃黏膜、泌乳的乳腺、卵巢等处被摄取，其中甲状腺摄取最多，占总吸收碘的30%～50%，甲状腺内含碘25倍于血浆。碘的运转和摄取都需钠-钾ATP酶参与。碘在甲状腺腺细胞中经过氧化酶催化变成活性碘，立即与胶质腔中甲状腺球蛋白分子上的酪氨酰基结合，形成单碘酪氨酸和双碘酪氨酸，再以不同方式耦联，合成甲状腺素（T_4）和三碘甲状腺原氨酸（T_3），储存于

胶质腔中，T_3与T_4之比为1∶20。在TSH刺激下，滤泡细胞经胞饮将胶质吞入，在滤泡中的甲状腺球蛋白通过与溶酶体结合，经蛋白酶水解将T_4、T_3从甲状腺球蛋白分子中释出，扩散入血液，发挥激素作用。血液中的T_4全部来源于甲状腺，而T_3只有20%来源于甲状腺，80%在其他组织由T_4经脱碘酶作用转化为T_3。T_3和T_4在血液中主要和甲状腺结合球蛋白、甲状腺结合前蛋白和白蛋白结合。T_4大部分在肝、肾等处经脱碘转化为T_3，故主要是T_3进入靶细胞核，与核内特异T_3受体结合而发挥生理功能。甲状腺功能除主要受脑下垂体分泌的促甲状腺素（TSH）调节外，在无TSH影响下甲状腺自身也有调控作用。体内碘主要由尿排出，约1/3甲状腺素在肝内与葡萄糖醛酸结合，经胆汁由粪便排出，其中1/3～1/2可在经肠腔时被重新吸收而再利用。汗液、乳汁、呼吸时也可排出少量。成人每天排出约100～200μg碘。

（四）食物来源和需要量 碘主要来源于海盐和海产品，如海带（干）每100g含24mg碘、紫菜（干）为1.8mg/100g、发菜（干）为1.18mg/100g、淡菜（干）为1mg/100g等。沿海地区水和土壤中含碘量较高，当地生产的食物大多不缺碘，居民少见碘缺乏，而内陆缺碘地区，边缘山区则食物含碘量少，碘缺乏和缺碘性甲状腺肿发病率高。人体对碘的需要量受发育、性别、年龄、体重、营养状况、气候和体质的影响。饮食中的致甲状腺肿物质，如硫氰酸盐、高氯酸盐和铷盐等可干扰甲状腺对碘的吸收。根据中国营养学会2000年出版的“中国居民膳食营养素参考摄入量”一书中提出碘的参考摄入量为：1～3岁50μg/d，4～10岁90μg/d，11～13岁120μg/d，14岁～成人为150μg/d，孕妇和乳母200μg/d。可耐受最高摄入量小于18岁为800μg/d，大于18岁和孕妇、乳母为1000μg/d。

【碘缺乏】

碘缺乏（iodine deficiency）并不少见，尤以缺碘地区发病率高，全世界有118个国家15.72亿人口生活在缺碘地区，我国生活在缺碘地区人口约3.2亿。由于碘缺乏引起的疾病统称为缺碘性疾病（iodine deficiency disorder，IDD），包括地方性甲状腺功能减退症（克汀病）、地方性甲状腺肿和其他有关缺碘引起的疾病。目前全世界地方性甲状腺肿患者达6.55亿，地方性克汀病患者1120万，还有约4300万人存在不同程度的智力障碍。缺碘原因：①主要由于膳食中碘摄入不足，包括食物中碘和水中的碘均不能满足人体需要；②食用能干扰甲状腺摄碘功能的食物如包菜、油菜等含丰富的硫氰酸盐、高氯酸盐和铷盐等，可影响碘吸收和甲状腺吸碘；③服用某些阻碍酪氨酸碘化过程的药物如硫脲、磺胺及咪唑等，可引起缺碘。

临床表现：根据碘缺乏的轻重程度、持续时间，以及患者处于哪个发育阶段而有所不同，如孕妇缺碘致胎儿缺碘，可引起流产、死胎、早产、出生低体重儿、先天畸形、克汀病；新生儿、婴幼儿缺碘出现甲状腺功能低下为多；儿童、少年和成人则可引起地方性甲状腺肿伴甲状腺功能低下。先天性甲状腺功能减退症，大多由于在胎儿期缺碘致甲状腺激素不足，严重影响其生长发育，尤其对中枢神经系统发育危害最大。临床上出现智力低下、共济失调、痉挛性瘫痪、聋哑、语言障碍等为其特征，而另一种则以黏膜水肿、身材矮小、性发育与骨骼发育落后、智力发育迟滞为特征，称“黏液水肿性”。儿童和成人缺碘可患地方性甲状腺肿，以甲状腺不同程度肿大为其临床特征。此因缺碘引起甲状腺激素合成与释放减少，使垂体分泌促甲状腺激素（TSH）过多，引起甲状腺增生肿大。轻者无明显症状，而重者可伴甲状腺功能减退症状及颈部受压感。此外，碘缺乏还会对妇女的生殖功能造成危害。

实验室检查：①测血清T_4和TSH，T_4降低，TSH升高；②测尿碘：低于正常值（70.1μg/g肌酐±37.32μg/g肌酐）；③甲状腺^{131}I吸收率超过正常值（24小时39.8%±8%）；④X线手、腕骨片，骨龄延迟；⑤脑电图可出现θ波增多，或出现脑发育不全波，CT显示异常等。

防治缺碘性疾病：以膳食中补充碘为最重要，多食富含碘的海产品如海带、紫菜、海藻等，目前世界各国都采用全民食盐加碘为主、碘油为辅的防治措施。临床症状体征较明显、病情重可采用以下碘剂：碘化钾钠盐10～15mg/d或复方碘溶液1～2滴/天，连续服2周为一疗程，间隔2～3个月再重复一个疗程，反复服药1年。应注意大剂量长期服用可引起甲状腺功能亢进。有甲状腺功能减退者可服甲状腺干粉，开始小剂量，剂量逐渐增加，直至血清T_4和TSH正常，经常随访生长发育及症状体征改善情况。缺碘地区特需人群如婴儿、孕妇、乳母可注射碘油，注射一次可在4～5年内不会发生缺碘，剂量0～12个月0.5ml，1～45岁1ml，孕妇注射2ml可满足孕期、哺乳期及胎儿、婴儿所需碘量。

【碘过多】

沿海地区居民长期摄入大量高碘食物及饮用水，服大剂量碘剂和采用含碘造影剂等均可引起碘过多（iodine excess）。碘过量对人体健康的危害包括：①甲状腺功能亢进，尤其是毒性弥漫性甲状腺肿；②甲状腺功能减退及自身免疫性甲状腺疾病，其机制尚不清；③甲状腺肿瘤；④对智力的影响，实验研究发现过量碘负荷对动物脑功能发展存在负面影响，但对高碘地区进行的人群研究，其结论不一致。测尿碘可以明确体内碘是否过多。碘过多者应停吃高碘食物、水或药物，改进饮食习惯，改善饮食质量。

13

第六节 硒和硒缺乏与过多

徐 秀

硒（selenium）属于一种半金属，自1973年联合国卫生组织将硒列为人体必需微量元素。

【代谢与生理功能】

（一）生理功能 动物体内大部分硒以含硒酶和含硒蛋白两种生物活性物质的形式存在。含硒酶包括：谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-PX1）、磷脂氢过氧化物谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-PX4）、5-脱碘酶（分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型3种）等。已检测出含硒蛋白有13种，研究较为深入的是硒蛋白P。

硒的生理功能可归纳为：

1. 抗氧化功能 主要通过GSH-PX1酶促反应清除脂质过氧化物。机体通过超氧化物歧化酶和GSH-PX的催化作用，将自由基还原成水分子。从而对脂质过氧化作用的损伤进行防御。

2. 促进免疫 硒对机体的非特异免疫、细胞免疫和体液免疫均存在重要影响。补硒可使细胞免疫、体液免疫、非特异性免疫功能得到改善，能促进抗体合成以及对抗原的应答能力。

3. 调控基因表达 研究表明，硒参与mRNA的翻译，在此过程中UGA密码子作为硒代半胱氨酸的编码信号。

4. 促进基础代谢 硒与Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型脱碘酶活性有密切关系，通过影响其生物活性而调节甲状腺的功能从而提高基础代谢率，增加组织细胞耗氧率，维持正常的生理功能。

5. 对生殖功能的影响 硒是产生精子所必需的元素，精子本身就含有硒蛋白。美国的调查资料发现，缺硒地区的人口出生率低于高硒地区。

6. 参与细胞线粒体的形成和辅酶Q的合成 在人体的有氧代谢中发挥重要作用。

7. 促进血红蛋白的合成。

8. 抗毒作用 硒可与某些重金属如汞、砷、镉、铊结合，阻止它们的吸收，而成为这些重金属的解毒剂。

（二）人体内分布 人体各脏器内硒分布多少不一，而以肝、肾、脾和胰腺中含量最高，肝为0.8～0.6μg/g、皮肤为0.2～0.2μg/g、肌肉0.26～0.59μg/g、肺0.10μg/g、脑0.09μg/g、牙釉质0.12μg/g等，全血硒约为0.07～0.34μg/g。

（三）硒代谢 食物中的硒主要为含硒氨基酸，植物性食物中有含硒蛋氨酸，动物性食物中有含硒半胱氨酸。硒主要从十二指肠和空回肠吸收，吸收率约为44%～70%，硒蛋氨酸可完全吸收，其他化学结合形式的硒吸收也好。无机硒因受肠内饮食的影响，其吸收率低于有机硒。硒吸收率一般不受硒营养状态影响，硒进入血液后，与血浆白蛋白结合，运转至各器官组织，在组织中硒可进入含硫氨基酸后，再结合到蛋白质中，形成谷胱甘肽过氧化物酶。硒主要经粪便排出，约为摄入量的33%～58%，由呼吸及皮肤排出微量，其他以无机硒形式从尿中排出。

（四）食物来源和需要量 硒的主要来源为食物和饮水，以补充人体内硒储存。食物中硒含量差异大，视当地土壤和水中硒含量高低而定。动物内脏和海产品含硒量高（以鲜重计）为0.4～1.5μg/g，肌肉其次0.1～0.4μg/g，乳品和豆类0.05～0.15μg/g，谷物0.04～0.10μg/g，水果和蔬菜含量极微<0.2μg/g，除富硒地区外，一般饮水中硒含量甚微，可不计入摄入量。食物中不仅含硒量多少不同，其生物利用率也相差很大，蘑菇生物利用率仅5%，而小麦高达83%，坚果可达124%。植物性食物生物利用率大于动物性食物。硒一般不受烹饪方法的影响。硒的需要量和供给量我国研究较多，根据中国营养学会2000年出版的"中国居民膳食营养素参考摄入量"一书中提出硒的推荐量0～6个月适宜参考量（AI）15μg/d，6个月～3岁（AI）20μg/d，4～6岁（RNI）25μg/d，7～10岁（RNI）35μg/d，11～13岁（RNI）45μg/d，14岁～成人（RNI）50μg/d，孕妇（RNI）50μg/d，乳母（RNI）65μg/d。成人可耐受最高摄入量（UL）为400μg/d。0～6个月可耐受最高摄入量（UL）为55μg/d，7个月～6岁为80μg/d。

一、硒缺乏

【流行病学】

我国发现克山病（Keshan's disease）和大骨节病（osteoarthritis deformans endemica，kaschin-Beck disease）与缺硒关系密切，是严重威胁居民健康的地方病。我国东北到西南包括15省、自治区，属带状贫硒地区，居民硒缺乏发病率高。克山病好发于生长发育迅速的儿童，以2～6岁儿童及育龄妇女多发。以多灶性心肌坏死为主要病理变化。

【临床表现】

主要为心律失常、心动过缓或过速，心脏扩大、心功能衰竭、心源性休克，X线片可见心脏呈球形扩大、心搏减弱，心电图异常等。地方性大骨节病主要病变在骨端软骨细胞变性坏死，肌肉萎缩，发育障碍，以青少年发病为多。近年来研究表明，机体硒摄入水平还与多种疾病的发生有关，包括癌症、心血管病、糖尿病、艾滋病、白内障、哮喘等17类疾病都和低硒有关。

1. 硒与癌症 国内外一些肿瘤流行病学研究表明，低硒是肿瘤发生的危险因素之一，世界许多地区肿瘤发生率与血硒浓度呈负相关。硒可抑制结肠癌、肝癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌和白血病等多种肿瘤的发生和发展。

2. 硒与心血管病 硒与心血管的结构、功能、疾病发生及防治密切相关。在美国和芬兰，调查发现高硒地区，冠心病、高血压病、脑血栓、风湿性心脏病、慢性心内膜炎及全身动脉硬化症发病率和死亡率均明显低于低硒地区。

3. 硒与糖尿病 缺硒引起的胰岛损伤的主要变化是以β-细胞为主体的结构与功能的异常，硒对链脲佐菌素所致的胰岛氧化具有一定的保护作用。

4. 硒与艾滋病 最近我国科学家根据众多的实验事实提出硒与艾滋病的发生和发展可能有关。硒与艾滋病病

毒感染的激活、发生、发展密切相关，缺硒可发生HIV致病性增加的移码突变，适量补充硒和抗氧化维生素可对HIV早期感染有保护作用。

5. 硒与情绪　大脑正常功能的发挥也离不开硒的参与，人体硒水平降低时，其情绪状态也会随之下降；补硒有助于消除焦虑、压抑和疲劳等不良情绪。

【诊断】

主要依据血硒和发硒降低，全血谷胱甘肽过氧化物酶活力下降，以及补硒后症状好转。血硒能反映膳食中摄入量，血硒平均参考值为 2.03～3.29μmol/L（1μg = 0.0127μmol）。我国最低值为 0.10μmol/L（贫硒地区），最高值 95.0μmol/L（硒中毒地区）。血浆硒水平可反映短时期硒状态，红细胞硒反映较长期硒营养，血小板硒（血中含硒最高）反映现有硒水平。发硒容易污染，检测结果不很准确。全血的谷胱甘肽过氧化物酶活力测定适合大规模人群调查。

【防治】

平时要经常进食富含硒的食物，如内脏和海产品；同时，由于食物过多精细的加工也是膳食缺硒的重要原因，因此要少食精加工食品。对低硒人群可采用亚硒酸钠或硒甲硫氨酸或富硒酵母口服 100μg/d，但不宜过量，避免发生中毒，因硒的需要量与中毒量之间范围很窄。

二、硒　中　毒

硒摄入过量可发生硒中毒（selenium poisoning），主要临床表现为脱发、脱指（趾）甲，伴皮肤苍白、周围性神经炎、生长迟缓及生育力降低等。中毒主要发生在以下两种人群：一是长期接触过多硒化合物的职业者；二是生活在土壤、水源、食物中含硒过量地区的人，如湖北的恩施县土壤含硒较高，有过人群硒中毒暴发性流行的报道。防治硒中毒的措施：①停止硒接触；②加速硒排泄。可增加蛋白质和维生素E的摄入。

第七节　氟和氟缺乏与过多

刘湘云　徐秀

氟（fluorine）是一种极活泼的元素，以前曾被列为必需微量元素。由于尚缺少足够证据，故世界卫生组织（WHO）已将其列为有潜在毒性、同时可能有某些必需功能的元素，美国称其为有益元素。

【代谢与生理功能】

（一）生理功能　主要功能与骨骼和牙齿构建有关：①骨骼形成和坚硬度：适量的氟有利于钙、磷在骨骼中沉积，骨骼中磷酸钙向磷灰石转化需要氟参与，以置换磷灰石中的羟基，形成抗酸的氟磷尿石，加速骨骼生长，并使骨骼坚硬。氟缺乏时发生骨骼构建障碍，磷沉积受阻，骨生长停滞，骨质疏松。②氟参与牙齿表面珐琅质构建，使其溶解度低下，稳定性和坚硬性增加，能抵抗酸性腐蚀，起到预防龋齿的作用。氟又是糖代谢中烯醇化酶的强化剂，可抑制口腔细菌的糖酵解，起减少酸性物质的作用，也有防龋功能。③氟还有抑制动脉血管钙化的作用。

（二）人体内分布　人体从食物和饮水中摄入氟，其含量高低决定了人体组织氟含量的多少。正常人体含氟约 2.6g，95%～99%存在于骨骼和牙齿中，其次分布于指（趾）甲、毛发，仅极少量存在于其他脏器组织和体液中。组织含氟量常随年龄增长而增多，达一定限度。成熟的骨组织摄氟可高于生长期骨骼，居住高氟区人群体内含氟量较高。

（三）氟代谢　在胃和小肠食物和饮水中的可溶性氟几乎全部经被动扩散方式被吸收，1小时后血中氟水平即可达高峰。氟也可经蒸气和粉尘经体表吸收。肠腔内同时存在的钙、磷、镁、铝等可抑制氟吸收。高脂膳食促进氟吸收，增强其毒性。在血液中氟以离子形式被运送至全身，骨骼摄氟量最高，氟离子取代部分骨盐中羟基磷灰石的羟基而留存于骨组织。氟主要经肾脏由尿中排出，约占膳食中和被吸收氟的50%，而经肠道由粪便排出的氟约占6%～11%。氟的排出量与摄人量呈正比，摄入 4.5mg/d 时达正平衡。

（四）食物来源与需要量　人体主要从食物和饮水中获得氟。谷类，米面中氟含量较高约 100～200μg/100g，芝麻、赤豆含量也多，蔬菜中以菠菜、芹菜、草头含氟为多，红豆、海带、紫菜也不少，而蛋、奶类则含量较低。因氟水溶性高，饮水为氟重要来源，含氟牙膏被吞入胃也为氟来源。饮水中含氟一般为<0.30mg/L。AIs（mg/d）为：0～3岁 0.1～0.6；1～10岁 0.8～1.0；11～13岁 1.2；14～17岁 1.4；成人 1.5。

一、氟　缺　乏

低氟地区居民不能从食物和饮水中获得足量的氟，可能发生氟缺乏（fluorine deficiency）。临床上主要表现为骨骼发育不良，骨质疏松，经常诉腰酸背痛，尤以老年人和绝经后妇女为多见。龋齿发病率高。饮水加氟百万分之0.5～1.5，症状即可显著改善。改进膳食多食高氟食物。用含氟牙膏刷牙，有防龋齿作用。但至今尚无足够证据说龋齿是一种氟缺乏病，而氟化物确有防龋作用，其机制有：①增强已龋蚀的牙釉质再矿化；②抑制细菌糖酵解产酸；③牙萌出前可降低牙釉质的可溶性。

二、氟　中　毒

【发病机制】

摄入过量的氟会引起人体代谢障碍和氟中毒（fluorine

poisoning)，多见于高氟地区患地方性氟中毒。体内过量氟可使以下代谢活动受影响：①钙磷代谢障碍，使骨骼结构异常，骨密度增加，骨膜增厚，骨骼肌及韧带钙化；②抑制酶活性：动物中观察到胆碱酯酶、铜戊二酸脱氢酶、肝脏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、肾脏脂肪酶等活力下降；③氟和碘有相互拮抗作用，故氟过多，干扰甲状腺的功能。

【临床表现】

慢性氟中毒最早出现的体征是氟斑牙(dental fluorosis)，牙齿釉面粗糙无光泽，呈白垩样变化，表面出现浅黄色或黄黑色色素斑，牙齿变脆易脱落，釉质可呈小凹陷或大片剥脱。骨骼发展较缓慢，可引起氟骨症，系氟在骨骼组织网架结构中大量沉积所致。患者多诉关节疼痛、腰酸背痛、关节不灵活、骨骼变形，肌肉、韧带钙化，活动困难，最后肢体瘫痪，尚可伴神经系统功能障碍。急性氟中毒大多发生在化工厂，临床出现急起的恶心、呕吐、流涎、流泪、腹痛、腹泻，呼吸困难，心功能障碍，甚至惊厥、昏迷、肢体麻痹，需紧急抢救。

【防治】

首先是降低饮水中含氟量。一般水中合宜的含氟量为0.7～1.0mg/L。患病者改进膳食，不食氟量高的食物，并增加蛋白质和维生素C摄入量，以促进氟从体内排出。高钙低脂肪饮食可减少氟在肠道内的吸收，补充维生素D等都是防治氟中毒的主要措施，改善化工厂劳动和环保环境，防止急、慢性氟中毒。

第八节　其他微量元素缺乏与过多

刘湘云　徐秀

有些微量元素近年来才发现对人体具有一定生理功能，但尚不十分肯定，本节简单加以介绍。

一、锰

锰(manganese)为近年来发现的可能必需微量元素，通过构成金属酶的一部分而发挥主要生理功能，如丙酮酸羧化酶、过氧化物酶歧化酶、乙酰CoA羟化酶，精氨酸酶、RNA多聚酶等，影响葡萄糖及尿素代谢；锰又是不少酶的激活物质，如水解酶、激酶、脱羧酶等，是合成黏多糖、脂多糖、糖蛋白、透明质酸、硫酸软骨素的重要因子，影响软骨和骨的构成、结缔组织结构的完整性等。锰还参与谷氨酸侧链γ羧化过程，影响维生素K功能和小肠、肾与骨组织中的钙代谢，缺锰可造成骨骼畸形，易发生骨折等。黑色素、多巴胺、脂肪酸及生物膜上磷脂酰肌醇的合成也与锰密切相关。锰还与铁有协同生血作用，并能促进铜的吸收，锰促胆固醇合成。增加性激素前体，促性器官发育产生精子。锰缺乏时其生理功能常可由镁代替，故罕见临床症状。锰在肠道内吸收常受磷酸酶、钙、铁和植酸等影响。主要由胆汁、胰液经肠道排出，尿排出量少。一般成人锰的AI值暂定为3.5mg/d，UL为10mg/d。锰中毒大多由于化工厂及矿山中含锰废气引起，可出现帕金森病症状及生殖和免疫功能障碍。锰主要存在于植物性食物如谷类、叶菜和豆类中。

二、铬

铬(chromium)具有很高生物活性，对蛋白质、脂肪和糖代谢都具有重要作用：①铬参与蛋白质、核酸代谢，促进血红蛋白合成，促进生长发育；②抑制脂肪酸和胆固醇合成，降低血中三酰甘油、LDL、胆固醇而使HDL上升，有利于预防动脉粥样硬化，铬还可改善心肌缺血和纠正心律不齐；③维持正常糖耐量，Cr^{3+}烟酸与甘氨酸、谷氨酸、半胱氨酸组成葡萄糖耐量因子(glucose tolerance factor，GTF)，GTF刺激脂肪组织摄取葡萄糖，促细胞膜葡萄糖转运，增强胰岛素作用。缺铬时葡萄糖耐量异常，血糖及胰岛素水平升高。铬可提高葡萄糖利用率，降低血糖；④增进免疫功能：补充铬可使动物免疫球蛋白增加。

铬以生物活性形式Cr^{3+}存在于体内各部分。其含量随年龄上升而逐渐减少，如婴儿头发铬含量高，儿童时下降，成人更低。小肠内铬不高，有生物活性的铬吸收率可高达10%～25%，吸收后铬逐渐与血中白蛋白、β球蛋白，γ球蛋白结合，潴留于肝、肾等器官。进入组织后再与转铁蛋白结合，细胞中铬49%与细胞核结合。进入体内的铬95%从尿中排出，粪便、皮肤、排泄很少，尿中排铬约5μg/d。

现制定了各年龄组铬适宜摄入量(AIs)为：0～6个月10μg/d，6个月～1岁15μg/d，1～3岁20μg/d，7～14岁30～40μg/d，成年人及老年为50～200μg/d，对大多数人50μg/d已够，有感染、外伤、强体力劳动、剧烈运动时宜加量。铬广泛存在于食物中，以肉类、谷类、麦麸、豆类最多，奶、水果、蔬菜含量低，食品精加工后铬大量损失。

铬缺乏(chromium deficiency)可见于患蛋白质热能营养不良患者或全肠外营养者，可出现葡萄糖不耐受和糖尿病症状，血脂增高，生长发育落后，精子数减少影响生育。补充Cr^{3+}或含糖耐量因子的啤酒酵母(含活性Cr^{3+})或富铬酵母胶囊(含铬40μg/g)，可有显效。食物中铬大多为Cr^{3+}，引起中毒较少，而制革工厂空气中铬浓度高，接触铬可患过敏性皮炎。

三、钴

钴(cobalt)为维生素B_{12}的重要组成成分，为必需微量元素。钴影响核酸、某些氨基酸及糖代谢，无机钴可刺激红

细胞生成，直接影响叶酸及嘧啶代谢。此外，钴尚可激活鸟氨酸环化酶，使肾脏释放红细胞生成素，并可促进缓激肽释放而扩张血管，甲状腺素合成也需要钴。

钴从小肠吸收，入血浆后无机钴与白蛋白结合运送至心、肾、骨，也可与维生素 B_{12} 结合。钴主要经尿排出。

钴的人体需要量极小，每天供给 1～2μg 即可。正常人体含钴总量约 1mg 左右，血浆中含 60～80pg/ml；食物中牛、羊等反刍动物的肉和内脏含量多，绿叶蔬菜含量也高，乳品含量少。

钴缺乏（cobalt deficiency）少见，缺乏时除红细胞生成障碍外，常表现有厌食、皮肤粗糙、体重下降、乏力、贫血等。钴摄入过多则可引起红细胞增多、网织红细胞增多、血容量上升。并可发生甲状腺功能减退，心肌、胰腺及神经系统损伤。摄入过多钴有致癌作用。小儿比成人对钴毒性更敏感，酗酒者中毒症状重。维生素 B_1 及蛋白质可降低钴毒性，多食含硫蛋白质可减轻中毒症状。

四、硅

硅（silicon）可能是必需微量元素，在体内是葡聚糖胺、胶原、弹力纤维等的交联因子，促进胶原和黏多糖合成，促进骨钙化、骨骺愈合，尚可促血脂下降，降低动脉粥样硬化发病。

主要食物来源为食物纤维及饮用水，硅在肠内吸收好，从尿中排出。因植物性食物中含硅丰富，很少在正常饮食下发生硅缺乏。

硅缺乏（silicon deficiency）可引起生长发育迟缓，骨发育不良，骨骺愈合推迟。如经呼吸吸收过多二氧化硅可引起肺广泛结节性纤维化而导致矽肺。

五、镍

镍（nickel）可能为必需微量元素之一。镍与血浆中 α_2 球蛋白结合，成为金属酶的辅基或结晶成分，也参与胰岛素合成，为其辅酶，镍尚可激活精氨酸酶、酪氨酸酶、脱氧核糖核酸酶等，它对生物膜结构、核糖代谢发生作用，并通过使 $Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$ 酶活化而刺激造血。

人体含镍约 10mg，主要分布于脑、脊髓、肺、心。食物中的镍 90%可被肠吸收，主要经粪便、汗液排出。成人每日仅需 20μg/1000kcal 能量。谷类如燕麦、坚果、大豆、绿色蔬菜含量高，动物性食物中很少。

六、钒

钒（vanadium）可能为必需微量元素，生理功能已证明可增强心室肌肉收缩，尚可调节钠-钾 ATP 酶及其他磷酸转移酶的功能，影响心包膜阳离子交换，又可作为辅酶激活 δ-氨基-γ-铜戊酸转移酶、腺苷酸环化酶和色氨酸氧化酶等，可影响胰岛素分泌，促进脂肪组织葡萄糖运转。

每日可从食物中吸收约 4mg 钒，大部分由粪便排出。蔬菜、坚果含钒量较高，还可浓集于油脂中，钒供给量约为 3μg/d，一般不发生缺乏。

七、铝

铝（aluminum）具有以下生理功能，如影响骨骼羟磷灰石形成，经抑制 PTH 减少破骨细胞增殖及其作用，影响肠内磷、氟吸收，Al^{3+} 可能与脑内钙调蛋白结合，影响脑内不少酶的作用，使胆碱酯酶活力上升致乙酰胆碱增多，也可影响脑细胞染色体功能而导致老年痴呆，并会干扰铁代谢引起低色素小细胞贫血等。

膳食中铝主要来源于餐具、饮具、食用油条等。摄入铝超量时可在肠道内与磷酸盐结合成铝盐，从粪便排出。

其他微量元素如锡、硼等生理功能尚不十分明确，不在此一一介绍。

参考文献

1. 蔡威，邵玉芬. 现代营养学. 上海：复旦大学出版社，2011：63-81.

2. 中华医学会儿科分会儿童保健学组. 儿童微量营养素缺乏防治建议. 中华儿科杂志，2010，48(7)：502-509.

3. 刘广青. 微量元素//葛可佑. 中国营养科学全书上册. 北京：人民卫生出版社，2004：127-178.

4. Hambidge KM, Krebs NF. Zinc deficiency: a special challenge. J Nutr, 2007, 137(4): 1101-1105.

5. Mason JB. Vitamins, Trace minerals and other micronutrients. In: Goldman L, Auciello D. Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia: W B Saunders, 2007: 1626-1639.

6. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, et al. Nelson's Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadephia: WB Saunders, 2007: 265-266.

第五章　肠道内营养

钱　浩

在医疗实践中，常见到由于各种疾病造成患者无法经口主动摄入营养，从而需要直接将营养素补充给机体。早期营养支持可提高机体的抗病能力和促进受损机体的恢复。

营养的支持治疗可分为肠道内营养(enteral nutrition，EN)和肠道外营养(parenteral nutrition，PN)。非经口通过旁路给消化道提供营养物始于古埃及时代，当时通过灌肠的方式，这是现代肠道内营养的雏形。利用鼻胃管提供营养物是18世纪末发展起来的技术，当时著名的外科医生John Hunter采用鳗皮制成的鼻胃管提供营养物来治疗神经性厌食症获得成功，随后在术后患者中获得广泛应用。待20世纪40年代初出现商品性胃肠道营养制剂，以及对营养素代谢知识的深入研究，使得商用化学配方膳食日臻完善，临床应用更加广泛。肠道内营养是将可直接被消化道吸收或经简单的化学性消化就能吸收的营养制剂经口或通过鼻置管、胃肠造口注入胃肠道内，供应患者日常所需营养素的方法。

【肠道内营养的优点】

肠道内营养方法的优点：①比较符合生理学的规律。营养物质从肠道内直接或经简单消化后入血到达肝脏进行代谢，产生的含氮物质可由肝脏清除，不会造成直接由血进入而可能产生的血氨过高的现象。②维持胃肠道内细菌的平衡和胃肠道免疫的觉醒状态，促进肝脏和肠道黏膜相关细胞分泌免疫球蛋白，可有效地防止肠道细菌失平衡而造成肠源性败血症和小肠绒毛萎缩的可能。③含纤维素的肠内营养制剂，不但可以吸附肠内细菌产生的毒素，而且可以促进小肠和大肠的运动，对于维持胃肠道的正常生理功能是十分重要的。④肠内营养可促进胃泌素和生长激素等消化道激素的分泌，并能间接影响机体其他有关激素包括胰岛素和肾上腺素等的调节和分泌，对于维持机体生理功能的完整性也是十分重要的。⑤由于肠道吸收是一种主动的过程，它可以根据机体的实际需要加以调节，减少了静脉补液可能产生的水和电解质等代谢性紊乱。⑥经口营养刺激味觉，促进唾液腺分泌，具有杀菌、助消化作用，而且是最安全的营养补充方法。⑦肠道营养方法操作简单，成本便宜。有试验表明，肠道内营养在维持溃疡性结肠炎、肺炎、腹内脓肿、脓毒症和筋膜炎等疾病的营养状态与肠外营养同样有效，但并发症较后者减少75%，特别在严重创伤辅助治疗中更具优越性。因此，经肠道内营养的方法目前仍是首选的人工提供营养素的方法。

【肠道内营养适应证与禁忌证】

(一) 适应症　肠内营养适应证非常广泛，只要患者存在营养不良，或经口摄入不足情况超过7天，或由于一时的创伤和疾病不能正常进食，同时胃肠道功能存在并能安全使用，就可进行肠内营养的支持治疗。包括：①由于脑外伤和脑部疾病引起的意识丧失或昏迷的患者，以及老年性痴呆或精神性厌食等疾病。②无法咀嚼和无法正常吞咽的患者，如口腔、咽喉部手术，咀嚼骨和关节病变、口腔部肿瘤、重症肌无力、瘫痪等。③上消化道病变如食管手术、食管急性炎症和狭窄、食管癌和食管-气管瘘、食管-纵隔瘘以及会厌神经损伤造成关闭不全等。④肠道吸收功能尚在的慢性溃疡性结肠炎、局限性结肠炎等肠道部位的疾病。⑤胃肠道消化液大量丢失的病变如各种消化道瘘包括胃瘘、胆瘘、小肠瘘等和腹泻等疾病。⑥慢性消耗性疾病和老年性衰竭，特别如生长迅速和晚期出现恶液质的恶性肿瘤，或正在接受大面积放疗和大剂量化疗的恶性肿瘤患者。⑦消化不良性疾病如慢性消化道溃疡、胰腺消化功能不全和坏死性胰腺炎、肝和胆功能障碍、短肠综合征等。⑧急性营养需求增加如大创伤、大面积烧伤、严重感染、应激状态、大和中型手术等。⑨围术期营养支持特别是胃肠道手术病例。⑩一些特殊情况如肾移植、骨髓移植等。

(二) 禁忌证　肠道营养的禁忌证包括：①急慢性胰腺炎急性发作期。②由于严重感染、衰竭或术后引起的肠麻

痹或机械性完全肠梗阻。③消化道活动性出血。④严重腹泻和高流量小肠瘘。⑤有可能增加感染性机会或终末期恶性肿瘤伦理方面的考虑为相对禁忌证。

【肠内营养的营养素基本要求】

人体的营养物质包括蛋白质、糖类、脂肪、水、维生素、矿物质和纤维素 7 个大类。早期的肠内营养制剂较为粗糙，仅包括各种流质、匀浆食物等，主要考虑到食物容易被胃肠消化和吸收，但目前已发展到营养素门类齐全，对于不同病情和要求的营养配方，以及适合胃肠道简单消化或不需消化就可直接吸收的营养素系列制剂。在营养素成分配制过程中，除了要计算以上 7 大类营养物质的每日摄入量外，应注意维持营养素的渗透压和酸碱度，尽可能使营养制剂在正常生理环境内消化吸收，同时维持胃肠道正常生理状态是至关重要的。

营养素物质组成的渗透压可分成晶体渗透压和胶体渗透压，并且，以电解质为渗透压的主要因素。大分子糖类包括淀粉、多聚糖以及脂肪对渗透压的影响不大，但一旦被消化成小分子就会对渗透压产生明显的影响。营养素中的预消化物质含量越高，渗透压越高，当渗透压高于 320mmol/L 时，胃的排空就会明显减缓，因此，高渗营养制剂可能导致胃潴留，或恶心、呕吐的表现，有时也会导致腹泻，临床上应尽量避免。酸碱度也是在营养制剂中应注意的问题，适当的酸碱度环境可维持消化酶的活性，也促进消化液的分泌，便于蛋白质、糖和脂肪的消化。对于大分子物质经消化后产生可电离的小分子化合物，从而影响胃肠道酸碱度环境的因素也应予考虑。

【肠道内营养配方】

肠内型营养配方（enteral nutrition formulas）可分为完全型营养配方和不完全型配方。完全型营养配方包括机体每日所需的多种营养素并可作为长期应用。除了各种营养素维持患者日常需要外，其中精氨酸、短链脂肪酸、长链 ω-3 脂肪酸及核苷酸对维持人体的免疫功能是至关重要的。对胃肠内营养液的适用性和安全性，1989 年美国食品和药物管理局使用“医疗食品”（medical food，MF）来定义胃肠内营养产品。这种产品必须是用于健康紊乱和疾病，并且要在医疗监护下应用。这就是以胃肠内营养产品的适应性和安全性为宗旨。

根据能量密度、蛋白质含量、给予途径和营养素分子的大小，营养配方可分为以下几种：

（一）多聚型营养配方（polymeric formulas）　此配方含有完整型蛋白质、植物油脂肪、碳水化合物（包括低聚糖、麦芽糖、糊精或淀粉等大分子物质），需要有正常的胃肠道消化能力相配合，适合于一般患者。标准配方中蛋白质占总热量的 12%～18%，碳水化合物占 40%～60%，脂肪占 30%～40%，非蛋白质热量与氮的比例约为 627kJ（150kcal）：1g。多聚型营养配方中不含乳糖，但含有足够的维生素、矿物质和必需微量元素。热卡密度为 1kcal/ml，渗透压为 350～450mmol/L，对热卡高需求患者或限制液体摄入患者，热卡密度可增加为 1.5～2.0kcal/ml。

（二）预消化营养配方（predigested formulas）　其中蛋白质、脂肪和糖类已经过部分水解，蛋白质以三肽、双肽和游离氨基酸的形式存在，碳水化合物以麦芽糖、糊精、双糖和葡萄糖的形式存在，脂肪则以长链和中链的甘油三酯和多不饱和脂肪酸的形式存在。标准配方中碳水化合物占总热量 80%，蛋白质占 12%～20%，而脂肪只占 1%～5%。热量密度为 1～1.5kcal/ml，并含有足够的维生素、矿物质和必需微量元素。渗透压较高，为 400～700mmol/L，摄入过快易致腹泻。胃肠道只要稍加工或可直接吸收，适合于有胃肠道功能不全或胃肠道手术的患者。

（三）组件型营养配方（modular formulas）　此配方主要以单一的营养素或以某单一营养素为主，可分为蛋白质配方、脂肪配方、葡萄糖配方、电解质配方、微量元素配方和维生素配方。其中大分子物质也可以是原型，也可以预处理为单体。临床上根据病情的需要，将单一营养配方按比例加入到某一营养配方中使用。

（四）特殊型营养配方（specialized formulas）　是为特殊病例设计的营养配方，在完全型营养配方中加入或减少某些营养素，以适合疾病对营养的特殊需求，包括遗传性代谢疾病营养配方、肝衰竭营养配方、肾衰竭营养配方、呼吸衰竭营养配方、糖尿病营养配方、癌症疾病营养配方和小儿营养配方等。现将《肠内营养配方特性和给予途径》列表如下（表 13-5-1）：

粗制的混合奶和匀浆膳食也是完全型营养配方，是经过加工的自然混合食物，可以用管饲的方法，也可口服。有现成的商品供应，也可在医院或家庭中自制。可选用的食物包括牛奶、米面制品、鱼肉蛋制品、动物内脏、水果、蔬菜等，也可根据需要，适当添加维生素和矿物质，先煮熟再混合，经匀浆后即可应用。在应用匀浆营养素时，也需要采取渐进的方式，注意患者的胃肠道反应，如产生腹胀、腹泻或消化不良等，可适当加用助消化药物，或调整膳食的结构。匀浆营养虽然具备自然食物的优点，但其营养成分和含量难以定量，有时应用不当，也会造成营养缺乏的可能。

目前国内商品型肠内营养剂多属于完全型配方，各种品牌中的营养成分略有不同，供口服和胃肠内置管使用。由于口服的营养素中加入调味剂，口感较好，患者乐意接受。选择肠内营养配方和给予途径依赖于患者的状况和医生的经验，应根据病情和营养需要选择合理的营养配方。目前《国内主要肠道内营养剂特征及其适应证》列表 13-5-2。

表 13-5-1 肠内营养配方特性和给予途径

	渗透压 mmol/L	能量 kcal/ml	蛋白质 g/1000kcal	脂肪 g/1000kcal	给予途径
标准多聚型	300～500	1～1.2	30～45	25～45	口、胃或肠
高能量密度型	>450	1.5～2	35～42	33～52	口、胃或肠
部分水解膳/要素膳	250～600	1～1.3	30～50	3～40	口、胃或肠
特殊型	>450	1～2	10～60	2～60	口、胃或肠

表 13-5-2 国内主要肠道内营养制剂特征及其适应证

商品名	能量 (kcal/ml)	热量分配(%)			渗透压 (mmol/L)	适应证
		蛋白质	碳水化合物	脂肪		
安素	1	14.2	54	31.8	379	营养均衡型，适合不能正常进食或营养不良者
能全力	0.75～1.5	16	49	35	300	同上
能全素	1.0	16	48	36	320	同上
百普素	1.0	15	70	15	400	同上
康全甘	1.0	20	50	30	265	脂质代谢障碍患者
瑞代	0.9	15	53	32	320	专供糖尿病患者使用
瑞高	1.5	20	45	35	300	需高蛋白高能量易消化脂肪以及液体入量限制者

【几种常见疾病的肠内营养配方】

（一）癌症患者的配方 临床上70%左右的终末期癌症患者出现恶病质，其发生机制与单纯营养不良或长期饥饿导致的恶病质不同，它是一个非常复杂的肿瘤和机体相互作用的过程。放疗、化疗和手术，也可导致患者厌食而引起营养不良。体重下降常是癌症患者重要的预后指标。

早期患者只要全身营养状况尚可，且饮食正常，一般不作营养支持；伴随疾病进展，常出现消瘦、肌肉萎缩、皮下脂肪减少以及贫血、低蛋白血症等，及时和合理的营养支持对保证手术顺利进行，以及耐受放疗和化疗有积极的意义。而对终末期患者，营养支持仅起到减缓消耗的作用。

头颈部肿瘤常以放疗为主，出现的副作用包括味觉丧失、唾液腺破坏、牙齿脱落、张口困难。对因摄食不足的营养不良者，可给予口服或鼻饲管营养支持。

若需长期管饲者，可给予胃造口，提供多聚完全型营养配方。对食管癌放疗后引起狭窄者，如出现畏食亦可以管饲的方法提供完全型营养配方。胃癌术后常出现吸收不良，多有乳类不耐受症状，饮食应含高蛋白和低脂肪，葡萄糖含量不应过高，如调整膳食结构后仍不能维持正常体重时，可进行管饲营养支持。胰腺癌术后常伴有胰腺功能不全，肠内营养配方中应以葡萄糖和寡糖为主，脂肪成分以经颁消化的中链或短链脂肪酸更易吸收。

近年来，对癌症患者的营养支持中提出新的营养底物，包括谷氨酰胺、精氨酸和ω-3脂肪酸等，临床初步试验显示，谷氨酰胺对骨髓移植患者有效，而添加精氨酸和ω-3脂肪酸的肠内营养对肿瘤术后营养不良的恢复有较好的促进作用。

（二）肝疾病的配方 对有营养不良的代偿期肝硬化患者，常伴有厌食，长期摄入不足导致蛋白质-热量营养不良，标准配方的肠内营养可提供较为满意的营养需要，每天蛋白质摄入量应维持在1.3～1.5g/kg体重。注意补充支链氨基酸，包括亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸，可改善肝性脑病的精神症状，减少肝功能进一步恶化。因肝脏合成半胱氨酸的能力下降，因此，应注意补充半胱氨酸。目前商品用肝衰竭制剂的支链氨基酸(BCAA)的含量占总氨基酸的35.7%。对伴有水、钠潴留的患者可选用高能量密度(1.5kcal/ml)和低钠(40mmol/d)的配方。

（三）肾疾病的配方 不同类型的肾衰竭具有不同的病理生理过程，临床需营养支持时，应给予不同的营养配方，不适当的营养配方有时导致严重的毒副反应。对非尿毒症患者和急性肾衰竭的患者，可给予标准的多聚型营养配方，并注意高钾血症。对较为稳定的慢性肾衰竭的患者，应增加碳水化合物占总热量比例70%～75%，适当减少每日蛋白质摄入量，补充足量8种必需氨基酸，有助于重新利用体内分解的尿素氮，降低血氮含量。同时酌减每日钾、磷的含量。只要尿素氮含量<100mg/dl，每日蛋白质摄入量可维持在0.8～1.2g/kg，目前已研制了多种对不同肾脏疾病、不同病期的专用配方，方便了肠内营养的实施。

（四）呼吸疾病的配方 呼吸功能障碍合并营养不良

常伴有呼吸肌衰弱。在呼吸衰竭急性期，对营养不良患者进行肠内营养有助于呼吸肌功能恢复。应采用摄入低糖脂比（28%：55%）的高能量密度配方，减少二氧化碳的生成，含 ω-3 脂肪酸可改善呼吸动力学和肺泡的气体交换，从而减少使用呼吸机的需要。糖类的每日供应量应控制在 150～250g/d，过多的糖摄入会导致氧耗量增加。每日蛋白质摄入量应控制在 1g/kg 体重，过多的蛋白质摄入同样使代谢率上升。氨基酸可提高呼吸肌的肌力和呼吸中枢对血中二氧化碳浓度的敏感性，适当补充对疾病的恢复是有益的。对于严重呼吸障碍的患者，给予谷氨酰胺可保护肺内皮细胞的正常功能。

（五）糖尿病的配方　大多数患者在血糖监测和血糖控制（给予胰岛素或磺脲类药）的情况下，可使用标准营养配方或低糖脂比配方喂养。避免过快地给予碳水化合物，应采用缓慢滴注的方法，或采用降解速度缓慢的碳水化合物，如将淀粉和脂类聚集成复合物，使淀粉降解减缓。使用单不饱和脂肪酸可替代部分碳水化合物。适当增加膳食纤维可降低胃的排空，减少食物的生糖作用，同时有助于保持胃肠道的正常功能。目前已有糖尿病专用商品制剂可供肠内营养。对于长期喂养者，可采用蛋白质占能量 15%，脂肪占能量 30%（其中 1/3 多不饱和脂肪酸，1/3 单不饱和脂肪酸），复合碳水化合物占能量 55%，并配以高膳食纤维以及适量维生素和电解质的肠内营养配方。

【肠道内营养的给予途径】

经鼻胃管注入流质在临床上应用多年，是一种不完全型营养配方，常用淀粉糊、奶糕、米粉糊以及蔗糖、菜叶、鱼、肉、鸡汤等通过鼻胃管进入胃肠道。由于鼻饲流质的方法简单，目前仍有应用的价值，特别是对于病期较短，不必作肠内营养的患者，可作为营养补充的过渡方法。根据临床的需要，各个医院都有鼻饲流质的配制方法。

肠内营养除部分患者适合口服外，大部分均需采用置管的方法将营养液直接输送至消化道。特别适合厌食症、吞咽障碍以及肠道疾病的患者。有两种方法可供选择。

（一）经鼻置管　包括鼻胃管、鼻十二指肠管和鼻空肠管。鼻胃管用于短期营养或在需长期喂养患者中间歇使用。鼻十二指肠管或鼻空肠管，适合胃排空障碍或使用机械辅助呼吸的患者以免产生吸入性肺炎。现代喂养管顶端嵌以金属，既可作为重力在胃肠道固定喂养管，也易在 X 光透视下确定喂养管顶端的位置，这种喂养管均以聚氨酯和弹性硅树脂材料制成，易弯曲，刺激性小，不易老化，抗输注泵压力，可相对放置较长时间。选择患者宽大的一侧鼻孔将喂养管插入胃腔，并可借助胃的蠕动将管头通过幽门进入十二指肠。也可借助内镜置管。以上经鼻导管管饲适合于短期的肠内营养支持（一般<4 周）。

经鼻置管的肠内营养供应方法比较简单，但喂养管常对鼻腔和咽喉部形成压迫，长时间置放易引起局部炎症。

经鼻喂养管有不同的直径和长度，在临床上可选择使用。直径为 5～16 French（1F＝0.33mm）不等。长度 20 英寸（1 英寸＝2.54cm）供小儿使用，36 英寸供成人鼻胃插管使用，43 英寸供鼻十二指肠插管使用，而 55 英寸供鼻空肠插管使用。有的产品设计的喂养管末端有盖片，当喂养结束后可将管口关闭，减少感染和避免液体反流。

（二）经腹胃、肠造口　对于鼻腔、口腔、食管等肿瘤、严重感染或手术等原因无法经鼻置管，又无幽门梗阻、明显腹水和门静脉高压的患者，可通过经腹胃造口、十二指肠造口的方法，将喂养管插入胃腔、十二指肠或空肠供应营养。胃、空肠造口多采用在内镜引导下经皮穿刺将喂养管直接插入胃腔或空肠内。空肠造口目前临床应用广泛，既可作肠内营养输入，还可作十二指肠减压使用，患者还能同时经口摄食。此外，临床上偶可通过咽造口或食管造口的方法进行喂养。医生可根据患者不同的情况，选择不同的肠内营养给予方法。胃和空肠造口管饲常应用在需长期肠内营养支持的患者。

【肠内营养的给予方法】

有两种：分次灌注和连续滴注，患者应取坐位或 30°～45°斜卧位，以避免气道误吸。分次灌注适合胃内营养，每次给予少于 300ml，按胃容量大小而定，婴幼儿可少至数毫升，一般 100～200ml/次，5～10 分钟内完成，每隔 3～5 小时 1 次。这种方法使患者有更多的活动时间，也较符合胃的生理功能。对于经空肠和十二指肠置管营养，必须采用连续滴注的方法，采用输液泵连续 12～24 小时均匀输注，滴速以 30ml/h 起始，然后逐渐增加至 75～150ml/h，可防止急性肠扩张和倾倒现象。由于重力滴注不易掌握速度，故有条件的医院目前多采用微电脑控制的输液泵，可给予准确的滴速和了解营养液滴注的情况，出现液体停滞、走空或导管扭曲会及时报警，使营养液滴注完全科学化。为避免污染和减轻工作量，肠内营养液一般一次配制 3000ml 盛于一大袋中，经消毒后使用。每次应用后喂饲管需用 20ml 生理盐水冲洗干净。

【肠道内营养的并发症】

尽管肠道内营养的严重并发症发生率较少，但也需密切观察和及时正确处理。主要包括胃肠道并发症、营养素代谢并发症、感染性并发症和置管引起的并发症。

（一）胃肠道并发症　最常见为腹泻，腹泻是指每 24 小时便量超过 500ml，发生率约为 10%～20%。发生腹泻的常见原因为：①在胰液、胆液分泌障碍患者的营养液中脂肪含量过高。②营养液渗透压过高且滴速过快，造成肠腔水分反向渗出，或营养液中加入抗生素、含镁抗酸药以及高渗透药物等。③胃肠道功能障碍如假膜性肠炎等。④营养液在配制过程中或喂养管受到细菌污染。其次为恶心、呕吐，其原因为：①输注速度过快，造成胃明显膨胀。②营养

液渗透压过高，造成对胃肠道黏膜的刺激。③患者的心理和精神因素。还可出现腹痛、腹胀，少数严重者发生胃肠道出血和肠梗阻。出现以上症状，首先应减慢营养液滴速，同时仔细找出原因，及时纠正和治疗。

（二）营养素代谢并发症　往往发生在心脏、肾脏和肝脏功能障碍的患者，输入的营养素不符合机体的状况和条件，这在临床上少见，因为营养素成分和剂量均经过医生对病情的周密考虑和计算而配制的。最常见为水分过多或脱水，电解质和微量元素失衡（高、低血钾，低血钠，矿物质缺乏等），高糖血症（可产生高渗性脱水）及维生素缺乏（特别是维生素 K 缺乏）等，均在检测和纠正之列。

（三）感染性并发症　主要由营养液误吸入肺或污染引起。吸入性肺炎常发生在幼儿、老年和意识障碍者，临床发生率为 1%～44%，鼻胃管喂养患者多见，其严重程度与吸入量有关。高渗营养液易发生胃潴留，减少胃潴留可预防吸入性肺炎。营养液污染由配置操作和放置时间过长引起，应注意配液器具的严格消毒和医务人员的消毒，暴露在空气中的营养液在 4℃冰箱内储存时间不得超过 24 小时。

（四）置管引起的并发症　应注意经鼻置管和胃、空肠造口引起的机械压迫和局部创伤并发症，包括插管时产生的鼻咽和上消化道黏膜损伤、出血和穿孔，以及插管后发生的鼻咽和上消化道压迫、感染、溃疡形成导致局部狭窄、声带水肿、食管瘘形成以及胃造瘘口、空肠造瘘口的局部渗漏、感染、坏死等，均应注意预防和及时治疗。

【肠道内营养监测】

为及时了解肠道内营养疗效，防止并发症，应进行营养支持的监测，监测内容包括：

（一）患者一般状况　包括神志、脉搏、呼吸、血压、发热、消瘦、皮下水肿或脱水等。

（二）胃肠道耐受性　胃内喂养时，不能耐受者常表现为上腹饱胀、疼痛、恶心，甚至出现呕吐和腹泻。可通过测定胃残液量观察，正常者应＜150ml。空肠喂养不能耐受者除出现腹胀、腹痛、恶心、呕吐和腹泻外，常伴有肠鸣音亢进，应减缓滴速，或降低营养液浓度。

（三）代谢监测　包括每日记录 24 小时的出入水量；开始 3 天应每日测定血糖和电解质浓度，以后每周 1～2 次。每周测定周围血细胞 1～2 次。每周测定肝、肾功能 1 次。氮平衡测定可采用公式：每日摄入蛋白质量（g）÷6.25－〔24 小时尿中含氮量（g）＋其他氮消耗量（4g）〕。

（四）营养疗效监测　包括每周一次体重（正常人体重指标为 20～25kg/m²）、上臂周径和三头肌皮褶厚度的测定以及血中蛋白、转铁蛋白和前白蛋白的测定，来评估营养支持的疗效。

应该强调的是，营养素的缺乏和客观的监测存在差距，机体存在强大的潜力进行自我调节和适应可能掩盖实际的营养素缺乏，而且，每种营养素的缺乏程度和表现也不平行，公式化的治疗往往忽视了这一作用，片面追求平衡往往适得其反。因此，实验室的检查结果应结合临床实际（包括病情）来综合分析，使编制的营养配方更切合实际需要。

参考文献

1. 蔡东联. 营养师必读. 第 2 版. 北京：人民军医出版社，2011：283-312.
2. 吴国豪. 实用临床营养学. 上海：复旦大学出版社，2006：76-102.
3. Russell M, Stieber M, Brantley S, et al. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition and American Dietetic Association: Standards of Practice and Standards of Professional Performance for Registered Dieticians (generalist, specialty, and advanced) in Nutrition Support. J Am Diet Assoc, 2007, 107(10): 1815-1822.
4. Bourgault AM, Ipe L, Weaver J, et al. Development of evidence-based guidelines and critical care nurses knowledge of enteral feeding. Crit Care Nurse, 2007, 27(4): 17-22, 25-29.
5. DiMaria-Ghalili RA, Bankhead R, Fisher AA, et al. Standard of practice for nutrition support nurses. Nutr Clin Pract, 2007, 22(4): 458-465.
6. Koretz RL, Avenell A, Lipman TO, et al. Does enteral nutrition affect clinical outcome? A systematic review of the randomized trials. Am J Gastroenterol, 2007, 102: 412-419.

第六章 肠外营养

吴肇汉

肠外营养(parenteral nutrition,PN)始于20世纪60年代末,由美国外科医师Dudrick等首先倡导并逐步应用于临床。肠外营养是基于对机体各种物质代谢的研究成果,采用与普通静脉输液不同的营养制剂,包括高渗葡萄糖、脂肪乳剂、复方氨基酸溶液、多种维生素和微量元素复合液等,经中心静脉导管(有时亦可经周围静脉)输入的综合技术。在大多数情况下,肠外营养可基本满足患者的营养需求,能有效地维持或改善机体的营养状态。实践证明,PN能使危重患者的负氮平衡明显减轻,增强其抗病能力,促使患者早日康复。PN已经是救治危重患者的重要措施之一。

机体在饥饿状态下,其适应性变化是降低自身的代谢率,从而减少组织的消耗。糖原(肝及肌)是体内的能量储备,但其量很少,在饥饿后的24小时内几乎已被耗尽。蛋白质固然也能经糖异生过程转变成糖而供能,但机体的蛋白质都具有各自的功能,一旦被分解,就意味着机体内某些器官、组织的功能受到损害。脂肪是机体最大的能源仓库,是饥饿时最主要的能源物质。但在脂肪分解的同时,机体仍不可避免地也会有一定数量的蛋白质被消耗。长期饥饿,必然导致净体重(lean body mass,LBM)大量丢失,最终可致器官功能衰竭。

机体在应激状态下,各种刺激因素均可使交感神经兴奋、儿茶酚胺分泌增加。此时,胰岛素分泌受抑制,而胰高血糖素、肾上腺皮质激素、生长激素及抗利尿激素的分泌均增加。在这些激素的作用下,机体蛋白质及脂肪大量分解,糖异生作用活跃,常发生水、钠潴留。应激使机体出现"胰岛素抵抗"现象(insulin resistance),临床表现类似于2型糖尿病,有高糖血症及糖尿。

正常人的静态能量消耗(resting energy expenditure,REE)约为每天25kcal/kg(表13-6-1)。近代研究表明,应激后机体能量需求增加的幅度比想象小得多。只有在严重感染、脓毒症时REE才会有明显增加。

应激后体内蛋白质的分解增加,释放的氨基酸在肝内被合成急性相蛋白质(抗体、纤维蛋白、免疫球蛋白等),同时亦通过糖异生过程被转化为葡萄糖。表现为尿氮排泄增加,高血糖和明显的负氮平衡。在外源性能源不足的情况下,负氮平衡则非常显著。正常人每天氮需要量约为0.16g/kg,非蛋白质热量(kcal)与氮量(g)之比为150∶1。应激时机体对氮需求量的增幅大于REE,中等应激者每天的氮量为0.2g/kg(表13-6-1),非蛋白质热量与氮量之比为100∶1。

表13-6-1 机体的热量和氮量需要

	热量〔kcal/(kg·d)〕	氮量〔g/(kg·d)〕
正常需要	25	0.15
中、重度应激	30～35	0.2～0.3

近年来,以间接测热技术原理设计的代谢仪成功地应用于临床,由此获得了大量的患者REE数据。资料提示供热20～25kcal/(kg·d)已能满足大多数患者的需要。最近提出了所谓"允许性低摄入"的概念,是希望减少PN容易引发的各种代谢性并发症,主张每天仅需供给15～20kcal/kg,以满足最基本的代谢需要。但此法仅适用于原来营养状态良好者,并且只能短期使用,主要是用于急性应激期或已伴有肝功能不良者。

【肠外营养适应证】

近年来,实施营养支持时非常强调"首选肠内营养"的理念。认为其给予途径符合生理,实施过程中很少发生代谢并发症,更重要的是可以有效地保护肠屏障功能,防止细菌、毒素易位。因此,凡肠功能正常或尚存部分肠功能者,都应该尽量选用肠内营养。本篇第五章已有肠内营养的详细介绍,在此不再赘述。

对于肠功能丧失,或因病情而不允许进食超过(或预计)5～7天者,则是肠外营养的适应证。许多外科情况,例如复杂手术的围术期、大面积烧伤、短肠综合征及消化道瘘等,显然是肠外营养的适应证。但一些非外科疾病的患者,例如肠道炎性疾病(克罗恩病、溃疡性结肠炎等)的急性期,

也需依赖全肠外营养(total parenteral nutrition,TPN)获得营养,同时还能使肠道得到一定程度的休息,利于疾病的缓解。在急性重症胰腺炎的病程中,过早恢复口服饮食可能使病情加重,因此在其早期主要是靠肠外营养来维持营养。恶性肿瘤患者在其化疗期及放疗期,常有食欲减退,使其口服摄入量明显减少,也需有PN的辅助性营养支持。急性肝、肾衰竭的病死率与其营养状态密切有关,给予PN能促进其蛋白质合成,可望减缓病情的恶化。

患者的病情不同,肠外营养的方式也不同。一种是全肠外营养(即TPN),另一种是部分的肠外营养,即PN。TPN需经静脉输入所有的营养物质,包括葡萄糖、氨基酸、脂肪、电解质、维生素、微量元素和水。输入量大,机体处理营养物质的负荷也大,在实施时会有一定的难度。用量不足则效果不明显,而超量输入又会导致副反应的发生。相比之下,实施PN则要简单得多,患者均有一定的口服摄入,PN是作为摄入不足的补充,用量较少,输入后对机体代谢的扰乱不大,副反应也就很少发生。

【肠外营养的实施】

尽管肠外营养的临床应用已日趋成熟,但不少医护人员对营养代谢的基本知识仍然缺乏全面的了解。应该认识到,只有在正确应用时才能发挥肠外营养的积极作用。在实施肠外营养之前,医护人员首先要掌握机体的上述代谢特点,还需熟悉各种营养制剂的选择、导管置入技术、营养配方、输入技术和护理、并发症防治等知识和技术。

(一)肠外营养制剂

1. 葡萄糖　人体各器官、组织都能利用葡萄糖。补充糖100g/d就有较好的节省蛋白质的作用。尿糖和血糖的测定很方便,以利于对糖代谢的监测。葡萄糖溶液的制备方便、价格也便宜。因此葡萄糖至今仍是肠外营养最常用的能量物质。商品用葡萄糖液每克糖可供热3.4kcal,PN时常需采用其高浓度(25%～50%)溶液。这些溶液的渗透压很高(分别为1262.5mOsm/L及2525mOsm/L),因此只能经中心静脉途径输入。若从周围静脉输入则易致血栓性静脉炎。机体利用葡萄糖的能力有限,仅为6mg/(kg·min),应激时出现的"胰岛素抵抗"更使糖的氧化受到限制。因此临床上常采用糖脂混合能源,可减少葡萄糖的输入量。另外,输入过多的糖还可能转化为脂肪而沉积在组织内,引起肝脂肪变等。

2. 脂肪乳剂　现在临床上已把脂肪乳剂作为仅次于葡萄糖的常用能源物质。用于临床的脂肪乳剂是以大豆油或红花油为原料,经卵磷脂乳化而成。乳剂中的脂肪微粒与天然乳糜相同,物理性状稳定,安全无毒。热量密度大,1g可供9kcal。10%、20%及30%的溶液均为等渗,可经周围静脉输入。在应激状态下,机体氧化脂肪的能力不仅不受限制,反而加快,这成为脂肪乳剂的另一重要优点。脂肪乳剂不宜单独静脉输注,否则容易因输入太快而出现急性反应如发热、畏寒、心悸、呕吐等。脂肪乳剂应该与其他营养物质混合后均匀输入,此时就会减慢脂肪乳剂的输入速度。脂肪乳剂的成人用量为1～2g/(kg·d),提供非蛋白质热量的30%～50%。脂肪乳剂主要有含长链甘油三酯(LCT)和兼含LCT及中链甘油三酯(MCT)的两种剂型,各具特点。LCT内含有必需脂肪酸(EFA),适量输入可防止必需脂肪酸缺乏症的发生。MCT在体内的代谢率比LCT快,且不依赖肉毒碱,极少再酯化沉积于器官内,但大量输入可致毒性反应。临床上通常将LCT乳剂用于一般PN患者,而特殊患者(例如肝功能不良者)则选用LCT/MCT乳剂,内含LCT及MCT各半。有脂肪代谢紊乱、动脉硬化、血小板减少者,脂肪乳剂要慎用。

最近以橄榄油、鱼油替代原制剂中大豆油的部分成分,制成了新型的脂肪乳剂。其特点是减少原制剂中的多不饱和脂肪酸(PUFA)含量及增加ω-3脂肪酸的成分。这类新制剂更少促炎和免疫抑制作用,适用于危重患者。

3. 复方氨基酸　复方氨基酸溶液是由人工合成的结晶左旋氨基酸,根据临床需要,以不同模式配制而成。具有高纯度、含氨量低、副反应少和几乎全部可被利用于蛋白质合成等优点,是肠外营养的基本供氮物质。必须强调,血制品(血浆、白蛋白)不是PN的供氮物质,临床上的过多使用是认识上的误解所致。因为白蛋白实际上并不直接参与伤口的愈合,也不能纠正负氮平衡。真正能发挥促进伤口愈合的是正规的肠内营养或肠外营养支持。

应用于临床的复方氨基酸溶液品种繁多,归纳起来可以分为两大类。一类是适用于大多数患者的平衡型氨基酸液。是根据人乳、鸡蛋白内氨基酸的成分模式配制而成,除含8种必需氨基酸(EAA)之外,常还含有8～12种非必需氨基酸(NEAA)。研究表明,NEAA在蛋白质合成代谢中有与EAA同样重要的作用。据此,目前市售的复方氨基酸溶液应至少含15种氨基酸。第二类是专用于特殊患者的复方氨基酸液。用于肾衰竭的配方有两种,一种是由8种EAA加组氨酸、精氨酸组成,认为体内的BUN由此可能被再利用于NEAA的合成,从而使BUN下降。另一种是兼含EAA及多种NEAA的溶液,认为有利于氮平衡及体重增加。在血液透析的患者,更多的是采用后一种制剂。肝衰竭的氨基酸液含较高浓度的支链氨基酸(branched-chain amino acid,BCAA)。此时BCAA除了参与合成代谢及供能之外,还可与芳香族氨基酸(AAA)竞争通过血脑屏障,可望使肝性脑病缓解。用于应激、创伤的氨基酸溶液是将上述平衡型氨基酸溶液中的BCAA浓度提高到45%。氨基酸液的浓度各不相同,高浓度的产品含氮量可高达18g/L,适用于需限制入水量的患者。

4. 谷氨酰胺(glutamine,Gln)　虽属非必需氨基酸,但其特殊的生理作用已受到重视。研究表明,Gln是肠黏膜细胞、淋巴细胞等代谢快的细胞的能源。在应激时,体内Gln容易缺乏,可能使肠屏障功能减退,补充Gln具有防止

肠黏膜萎缩、肠道细菌易位的重要作用。由于 Gln 单体的水溶性差，且在溶液中易分解变性，故用于临床的是其二肽物质——甘氨酰-谷氨酰胺或丙氨酰-谷氨酰胺。Gln 二肽进入体内后即可迅速分解出 Gln，供机体利用。目前常用的产品是 Gln 二肽的单独制剂，可与复方氨基酸联合使用。

5. 电解质制剂　用于 PN 的电解质溶液有 10%氯化钠、10%氯化钾、10%葡萄糖酸钙、25%硫酸镁及有机磷制剂格利福斯(glycophos)等。通常每提供 1000kcal 热量时，应同时补充钾 40mmol，磷 10mmol，钙及镁 4～5mmol。

6. 维生素及微量元素制剂　为使用方便，用于 PN 的维生素及微量元素均制成复合剂。每支各种成分的含量是正常人的每天需要量。维生素注射液常分装为水溶性及脂溶性各 1 支，含维生素共 12～13 种。常用的复方微量元素注射液含锌、铜、锰、铬、铁及碘等元素。只有在长期禁食后才会有脂溶性维生素或微量元素缺乏，因此当 TPN 超过一月时需注意予以补充。

7. 双腔、三腔袋制品　肠外营养液的输注需符合下列原则：各种营养成分必须先混合后再输入；混合液必须新鲜配制，以保证其稳定性。采用高科技研制成的双腔或三腔袋制品，有隔膜将储袋分成独立的腔，分别放置葡萄糖、脂肪乳剂及氨基酸。临用前挤压储袋将隔膜撕开，完成混合过程，即刻可输给患者。不同规格的产品所含热、氮量也不同，可酌情选用。例如卡文(kabiven)的一种包装是 1920ml，内含葡萄糖、脂肪乳剂及氨基酸。可供热量 1400kcal，氮 7.3g。该产品适用于不具备无菌配制设备的单位，但往往不适合 ICU 患者的特殊配方要求。

（二）肠外营养应用器械

1. 中心静脉导管　TPN 的溶液量大，且溶液常呈高渗性，因此溶液均需经中心静脉导管输入。导管的质量要求很高，腔内表面光洁度直接与血栓形成及细菌附着有关。临床上常用硅胶管或硅化的聚丙乙烯、聚氯乙烯导管。平均可使用 4～5 个月而无阻塞。用聚氨酯(PU)材料制成的导管可连续使用超过一年。导管均应一次性使用。

2. 微量输液泵　通常 PN 输液的速度可用重力滴注法控制。但在特殊情况下，为准确、均匀地输入液体，可采用微量输液泵。例如急性肾衰竭、心力衰竭、重症糖尿病、休克等患者，都应采用输液泵来调节药物及液体的输入量。

3. 塑料储袋　规范的肠外营养液应配制成全营养混合液(total nutrients administration，TNA)，即把一天所需的全部营养物质在输给患者之前先混合在 3 升的储袋之内。这样，各种营养成分同时输入，在合成代谢过程中各司其职，最为符合生理。该 3 升储袋是由乙烯醋酸乙酯(EVA)制成。

4. 超净工作台　上述 TNA 液的配制过程均需严格无菌技术，应在超净工作台内完成营养液的混合，减少 PN 治疗过程中感染性并发症的发生。

（三）中心静脉导管放置技术　临床上常用的中心静脉导管是经皮作颈内静脉或锁骨下静脉穿刺插管，导管头到达上腔静脉与右心房交界处。中心静脉导管很少选择下腔静脉入路，因其感染性并发症和血栓形成的发生率较高。有时可由上臂静脉插至上腔静脉(PICC 法)，该途径发生导管感染的概率较低。为预防导管性脓毒症的发生，在中心静脉导管放置时必须严格无菌技术，必要时在手术室内进行。

（四）营养液配制　肠外营养配方所含内容较多，至少需考虑总热量、总氮量及入水量三个方面。用量不足会影响效果，但用量太大又容易发生不良反应。而且病情不同，配方成分也不同。因此临床医师在初用时经常掌握不好其配方的制订。正确的制订可按如下程序：①根据病情，确定当天拟补充的总热量、总氮量(表 13-6-1)及总入水量；②根据总热量，参考总入水量，确定选用葡萄糖液的浓度及用量。通常均与 20%～30%脂肪乳剂混合使用，糖脂比为 1～2：1；③选用合适的氨基酸液，根据总氮需求量确定其用量(各种氨基酸液的含氮量并不相同，需参阅产品说明书)；④加入适量电解质液、维生素及微量元素注射液。

举例说明：60kg 体重者，预测其需基本总热量为 1500kcal，需氮量为 9g。若总液体量计划在 2500ml 左右，则其具体配方可设计为：

50%葡萄糖 ………………………… 250ml
20%脂肪乳剂 ……………………… 250ml
10%葡萄糖 ………………………… 500ml
5%糖盐水 ………………………… 1000ml
11.4%氨基酸 ……………………… 500ml

另加 10%氯化钾 50～60ml(视血钾水平调节)、25%硫酸镁 6ml、10%葡萄糖酸钙 10ml，有机磷制剂(glycophos) 10ml 及水溶性维生素 1 支。

上述各营养物质在超净工作台内制成 TNA 液。混合的次序是：先将电解质及维生素加入葡萄糖或氨基酸液内，然后将此两溶液混入 3 升袋内，最后再把脂肪乳剂缓缓混入。这种次序可保证脂肪乳剂的稳定性。如按照规范化操作程序，TNA 中的脂肪微粒在配制后两周仍然保持稳定，直径不超过 1μm。但通常情况下，TNA 液都是在应用前新鲜配制。

TNA 液中不宜加入其他药物，如抗生素、保肝药、止血剂等，以免影响 TNA 液的稳定性。

（五）TPN 液的输入　营养液的输入可经中心静脉或周围静脉途径。由于 TNA 液中的高浓度物质已被稀释，其渗透压约相当于 12%葡萄糖液，因此可以经周围静脉输入。通常适用于短时期(疗程<2 周)或小量 PN(<2000ml/d)。全量的、较长时间的 TPN 则以经中心静脉输入为宜。TNA 液应均匀、缓慢输入，以利于机体利用。持续输入 16～18 小时，停输 6～8 小时后再输次日的剂量，将更符合生理。少数需长期 PN 支持者，PN 可安排在夜间进行，患者可在白天封管后自由活动。有些患者可经培训后

在其家中实施 PN，称家庭肠外营养（HPN）。既可节省医疗开支，又可提高患者的生活质量。

【肠外营养的并发症】

认识、掌握和防治肠外营养的各种并发症，直接关系着 PN 实施的安全性。总的来说，大多数并发症是可以预防和治疗的。

（一）机械性并发症　这类并发症均与中心静脉导管的置入技术及其护理有关。气胸、血胸、液气胸、动脉损伤及神经损伤等并发症主要是发生在导管插入过程中。注意穿刺置管时患者的体位，掌握局部解剖知识，以及规范的置管操作，可使这类并发症很少发生。空气栓塞可发生在置管过程中，或是液体走空、导管接头脱开之时，一旦发生极为危险，应采取可靠措施予以避免。

（二）代谢性并发症　肠外营养最常见的代谢性并发症是糖代谢紊乱所致的高糖血症。在应激状态下，糖氧化率降低，且存在胰岛素抵抗。若葡萄糖输入过多、过快，或外源性胰岛素补充不足，就可导致血糖水平明显升高。若未及时发现和处理，高血糖的高渗状态可使脑细胞脱水，引致高渗性非酮性昏迷。此时血糖水平可超过 40mmol/L，血渗透压大于 350mOsm/L。这种情况将使病情急剧恶化，应采取紧急措施予以纠正。应立即停用 PN，改用低渗（0.45%）盐水以 250ml/h 速度输入，降低血渗透压。同时用胰岛素 10～20IU/h 静脉滴入以降低血糖。但需注意血糖不要下降太快，以免因此而发生脑细胞水肿。由于目前已普遍采用糖-脂混合性能源，减少了葡萄糖用量，同时常规地连续监测血糖水平，并注意补充外源性胰岛素，这种严重的高糖血症已很少发生。

肝功能损害在实施肠外营养的过程中常有发生，这是另一种常见的代谢性并发症。患者有轻度黄疸，肝酶谱值升高。PN 影响肝功能的因素较多，有些与营养液的某些成分有关；营养液用量过大，肝功能异常的发生也会较多，其中尤其是葡萄糖的用量过大。除此之外，氨基酸液中的某些成分（如色氨酸）的分解产物、溶液中可能存在的抗氧化剂（亚硫酸钠）等也可能影响肝功能。为保护肝功能，对重症患者可选用含支链氨基酸较多的氨基酸溶液（如“肝安”），以及改用兼含中、长链甘油三酯的脂肪乳剂（如 Lipofundin MCT/LCT）。发生肝功能异常后，需考虑减少葡萄糖用量，PN 的总供给量也要减少。另外，补充谷氨酰胺二肽在预防和治疗肝功能损害方面有积极作用。还可给予腺苷蛋氨酸。

在 PN 时也容易发生电解质紊乱。各种电解质的补充不存在固定的参考值，用量因病、因人而异。唯一的办法是定期监测其血浓度，及时调整补充量。PN 时最常见的电解质紊乱是低钾、低钙及低磷。其中，磷在合成代谢及能量代谢中有重要作用，严重低磷甚至可能危及生命，应注意充分补充。

长期禁食行 TPN 治疗的患者，容易形成胆囊结石及导致肠黏膜的萎缩。后者可引起肠屏障功能的减退，进而发生肠道内细菌和毒素的易位。解决这个问题的最好办法是把肠外营养尽早过渡到肠内营养。只要患者的消化道具备一定的功能，就要尽量采用肠内营养。食物的直接刺激可以避免肠黏膜的萎缩，从而保护肠屏障功能。对于食欲缺乏、难以正常摄食者，可采用管饲法（经鼻胃管、鼻空肠管或空肠造口管）输入各种肠内营养制剂，有报道只需补充总需要量的 10%～20%，就有保护肠屏障的作用。另外，在 TPN 时加用谷氨酰胺二肽也有预防肠黏膜萎缩的效果。

（三）感染性并发症　导管性脓毒症（catheter-related sepsis）是肠外营养的另一严重并发症。中心静脉导管置入过程及全营养混合液的制备过程如果没有严格遵守无菌原则，置管后的护理不当，都可被细菌污染。营养液是细菌的良好培养基，导管还是机体的异物，患者体内其他部位还可能存在着感染灶。这些都是引起导管性脓毒症的条件及因素。

在 PN 实施过程中，如果突然出现寒战、高热，而无法用其他病因解释时，则应考虑导管性脓毒症已经存在。应立即抽血培养，取 3 升袋中的剩余药液送细菌培养后弃去，更换新的输液皮条输注其他液体。观察 8～12 小时后若发热仍不退，则应立即拔管，并作导管头培养及血培养。多数患者在拔管后体温即逐渐恢复正常，无须使用抗生素。若发热不退且血培养阳性，则需根据药敏试验选用抗生素。

预防导管性脓毒症的措施包括：置管过程需严格无菌技术；导管经 15～20cm 皮下隧道引出；在超净工作台内配制营养液；采用全封闭的输液系统；以及定期消毒皮肤穿刺点并更换敷料等。

【肠外营养的监测】

对肠外营养治疗者进行全面的监测至关重要。主要内容包括：①全身情况：观察神志改变，有无水钠潴留或脱水，有无低钾、低钙症状，有无发热等；②导管监测：导管皮肤出口处有无红肿、渗液，导管接头有无裂损，是否有扭曲或脱出；③输液速度：均匀输入可减少并发症，宜用输液泵控制速度；④记录 24 小时出入水量；⑤血生化测定：开始肠外营养治疗的 3 天内，应每天测血糖、血电解质（钾、钠、氯、钙、镁及磷）。稳定后每周测 2 次。每天测尿糖 3 次；⑥肝肾功能：每周测血胆红素、转氨酶、尿素氮及肌酐 1～2 次；⑦血气分析：开始时每天测 1 次，稳定后每 1～2 周测 1 次；⑧氮平衡测定：计算方法为：入氮量（g）＝24 小时输入氨基酸量（g）×0.16。出氮量（g）＝24 小时尿中尿素氮量（g）＋3。氮平衡＝入氮量－出氮量；⑨营养评价：包括体重及其他人体指标（如上臂周径、三头肌皮褶厚度、肌酐-身高指数等）、血浆白蛋白、转铁蛋白和前白蛋白浓度测定等，每 1～2 周测 1 次。

附：小儿肠外营养

黄瑛 郑珊

小儿营养储备较少，体内代谢率相对高，许多先天和后天性疾病均可发生迅速的营养耗竭，促使疾病进一步恶化或愈合迟缓，特别是危重的新生儿和早产儿。据报道入院前无营养不良的患儿住院期间1/3发生急性营养不良，60%的危重患儿(病前营养状况正常)血浆蛋白低下、内脏蛋白储备耗尽。因此营养支持是危重患儿综合治疗的组成部分，也是提高抢救成功率和生存素质的重要因素。

(一) 小儿代谢特点及需要

1. 能量 小儿能量运用于四个方面：基础代谢、体力活动、食物特殊动力作用和生长发育，要避免肠外营养时能量摄入不足而造成生长发育迟缓，也要警惕高能量摄入带来的副作用，如代谢失衡、肝损伤等。一般简单计算方法为：1岁以内婴儿每日462kJ/kg，以后每3岁减42kJ/kg，至15岁为每日242kJ/kg。体温升高1℃，代谢率增加10%～13%。有条件的单位，可以用间接能量测定仪，测定不同患儿、同一患儿不同疾病状态的能量需要。营养支持应从小剂量开始，逐步加量，直到目标剂量。病情稳定的患儿总肠外营养能量需要可参见表13-6-2作一粗略估计。

表 13-6-2 儿童肠外营养能量、氨基酸和脂肪推荐用量表

年龄(岁)	能量[kcal/(kg·d)]	氨基酸[g/(kg·d)]	脂肪[g/(kg·d)]
～1	60～70	2～3.0	2～3.0
～3	50～70	1.5～2.5	1.5～2.5
～6	40～60	1.0～2.0	1.0～2.0
>6	30～50	1.0～2.0	1.0～2.0

新生儿能量需要取决于日龄、体重、活动、环境、入量、器官成熟度等。如在中性温度环境下，短期应用胃肠外营养，提供50～60kcal/(kg·d)[209～251kJ/(kg·d)]即可，但如需1周以上，应提供热卡以促进生长发育，以每天增长10～15g/kg计算，则需另加50～75kcal/(kg·d)(209～313kJ/kg)，如此方能达到妊娠晚期宫内生长速度。出生后6～8个月内，中枢神经细胞继续分化，如在此期间存在严重营养不良，则可使神经细胞分化终止，经过这一时期后，即使加强营养，可恢复正常生长，但神经细胞的分化不再发生，导致智力永久性减退。因此，对出生第一年需要用静脉营养的患儿不可持保守态度。

2. 水 水需要量与每日平均代谢率有关，临床上多用体重计算法，先根据体重算出需要热量，再以热量算出所需水量，年长儿为0.26～0.30ml/kJ(1～1.25ml/kcal)。新生儿需水量视成熟度、日龄及所处环境有所不同。新生儿肾脏不及成人那样能有效地清除给予的水负荷，其浓缩尿能力仅为成人的一半，不超过600mOsm/L，特别是早产儿，过多的液体不能适应，可导致动脉导管开放的不良后果。因此，在给予新生儿水和溶质时，应进行相当准确的计算(表13-6-3)。

表 13-6-3 新生儿不同日龄液体需要量[ml/(kg·d)]

日龄	<1000g	1000～1500g	1500～2500g	>2500g
1～3	100～105	90～100	80～90	70～80
4～7	130～140	120～130	110～120	90～120
8～28	140～150	130～140	120～130	100～110

婴幼儿的总体水量亦高于成人(婴幼儿水占体重的75%，而成人为65%)，胎龄越小，体液比例越高，因此，婴幼儿每单位体重消耗的水远大于成人。一般来讲，热卡的需求量[kcal/(kg·d)]和液体量[9ml/(kg·d)]相当。健康婴幼儿每天消耗的液体量相当于体重的10%～15%，而成人仅为2%～4%。液体量、电解质和年龄、体重的关系如表13-6-4所示。术后、肠瘘患儿或有其他体液丢失的患儿进行肠外营养时，总液体量需要作相应的调整。

表 13-6-4 儿科患者肠外液体推荐量

年龄	液体量[ml/(kg·d)]	Na^+[mmol/(kg·d)]	K^+[mmol/(kg·d)]
～1岁	80～150	2.0～4.0	2.0～4.0
～2岁	80～120	2.0～4.0	2.0～4.0
～3岁	80～100	2.0～4.0	2.0～4.0
～6岁	60～80	2.0～4.0	2.0～4.0
>6岁	50～70	2.0～4.0	2.0～4.0

3. 氨基酸 婴幼儿体重的2%由氮构成，而成人为3%，机体氮的增加出现在生后第一年，所以婴幼儿需要更多的蛋白质。早产儿蛋白质的需要量大于足月儿，约为3～3.5g/(kg·d)，极低出生体重儿(VLBW)可达3.8g/(kg·d)。对不成熟的肾组织来说，如此高的蛋白质负荷可能会造成肾功能的损害，因此必须密切监测有无尿毒症的发生。蛋白质的营养价值不仅取决于可用氮的量，还取决于氨基酸的成分。新生儿特别是早产儿除8种必需氨基酸外，有些是半必需氨基酸或条件必需氨基酸，如胱氨酸、酪氨酸及牛磺酸，特别是牛磺酸有神经调节、稳定细胞膜、抗氧化、调节渗透压和胆酸结合作用，早产儿牛磺酸缺乏可出现脑干听力诱发电位异常。组氨酸、半胱氨酸和酪氨酸在新生儿为条件必需氨基酸，这些氨基酸的缺乏往往是由于某一酶系统的不成熟所致，早产儿尤其危险。因此，2周以上需要长期胃肠外营养支持的早产儿必须给予专门的结晶氨基酸

溶液。最佳选择是小儿复方氨基酸，含高浓度的小儿必需氨基酸，如组氨酸、酪氨酸、半胱氨酸，与成人制剂比较，苯丙氨酸和甘氨酸含量较低，且含牛磺酸。<3岁的婴幼儿推荐选用小儿专用氨基酸。>3岁的儿童和青少年可选用成人配方。

4. 碳水化合物　碳水化合物是能量的主要来源，葡萄糖摄入量通常占非蛋白热卡的60%～75%。周围静脉输注葡萄糖的浓度应<12.5%，而中心静脉输注葡萄糖的浓度可达25%。早产儿对葡萄糖的氧化速度约为8mg/(kg·min)。由于葡萄糖的呼吸商较大，如果输注速度>12mg/(kg·min)，患肺部疾病新生儿排出CO_2的负担将增加。建议葡萄糖在生后尽早输注，从6mg/(kg·min)开始，如果能耐受，每天增加2～3mg/(kg·min)，直至10～12mg/(kg·min)。婴儿葡萄糖摄入不应大于18g/(kg·d)。可能发生应激性高血糖的重症患儿葡萄糖摄取必须限制在5mg/(kg·min)[7.2g/(kg·d)]。不要为了增加能量的摄入而使用胰岛素。如果存在无法解释的CO_2潴留，应酌减葡萄糖的输注量。使用生长激素和生长抑素等药物会影响葡萄糖代谢，应监测血糖变化(表13-6-5)。

表13-6-5　静脉输注葡萄糖推荐量[g/(kg·d)]

	第1天	第2天	第3天	第4天
1～3岁	6	8	10	12～14
3～6岁	4	6	8	10～12
>6岁	3	5	8	<10

5. 脂肪　脂肪乳剂为有效的供能物质，此外还为机体提供生物膜和生物活性物质代谢所需的多不饱和脂肪酸。危重新生儿早期应用脂肪乳剂是为了避免必需脂肪酸的缺乏，α亚麻油脂酸是脑及视网膜磷脂的重要成分，对新生儿眼、脑发育很重要。0.5～1.0g/(kg·d)的脂肪乳剂即可预防必需脂肪酸的缺乏。严重呼吸衰竭时不推荐使用高剂量(>2g/(kg·d))脂肪乳剂，但应保证必需脂肪酸摄入量。使用脂肪乳剂时，应常规监测血甘油三酯浓度，若婴儿超过227mg/dl或较大儿童超过400mg/dl，应考虑慎用。血总胆红素>170μmol/L(10mg/dL)、严重血小板减少症患者也应慎用。建议使用20%脂肪乳剂。危重新生儿的脂肪代谢能力不成熟，许多伴随疾病，如感染、外科手术和营养不良等均可抑制脂肪的清除能力，因此新生儿、早产儿、肝功能异常以及需长期使用脂肪乳剂的患儿，建议选择中长链脂肪乳剂，以达到氧化彻底、快速利用的目的。现有中长链脂肪乳剂产品，中链甘油三酯(MCT)与长链甘油三酯(LCT)按1∶1的比例以物理方法混合，MCT位于脂肪微粒的表面，LCT位于脂肪微粒的核心。后来人们又研发出结构脂肪乳剂(STG)，即以化学方法将长链脂肪酸(LCFA)和中链脂肪酸(MCFA)结合于同一个甘油分子。与LCT和物理混合的中/长链脂肪乳剂相比，结构脂肪乳剂耐受性好，无明显不良反应，不影响网状内皮系统，不增加感染的发生率，对肝功能影响更小，节氮效果更好。目前有一种含大豆油、中链甘油三酯、橄榄油、鱼油和维生素E(SMOF)的新型脂肪乳剂已经在临床使用。该脂肪乳剂中ω-6与ω-3脂肪酸比例为2.5∶1。这是一种综合了四种类型甘油三酯有效作用的全新概念的脂肪乳剂，其脂肪酸模式是最优化和平衡的，它有望成为临床患者、尤其是重症患者的最佳选择。研究表明，该脂肪乳剂有助于降低腹部中等手术后患者血清炎性介质和细胞因子的水平。

6. 维生素　小儿静脉营养的维生素需要量见表13-6-6。危重患儿高代谢综合征，维生素消耗快，早期即出现缺乏，甚至在进入重症监护室之前就存在维生素缺乏，有人主张维生素用量为正常小儿的2～3倍。目前国内常用有水乐维他(Soluvit N)，使用时加入葡萄糖液中，维他利匹特(Vitalipid N)为婴儿专用，每支10ml，含4种脂溶性维生素，加入脂肪乳剂中，以增加维生素的稳定性。如肠外营养超过1周，每周应加维生素D 400IU，维生素K 200μg，叶酸140μg，维生素B_{12} 1.0μg。

表13-6-6　儿科肠外补充维生素推荐摄入量

	婴儿[剂量/(kg·d)]	儿童(剂量/d)
维生素A(μg)*	150～300(500～1000IU)	150(500IU)
维生素D(μg)	0.8(32IU)	10(400IU)
维生素E(mg)	2.8～3.5	7
维生素K(μg)	10	200
维生素C(mg)	15～25	80
维生素B_1(mg)	0.35～0.5	1.2
维生素B_2(mg)	0.15～0.2	1.4
维生素B_6(mg)	0.15～0.2	1
维生素PP(mg)	4.0～6.8	17
维生素B_{12}(mg)	0.3	1
维生素B_5(mg)	1.0～2.0	5
生物素(mg)	5.0～8.0	20
叶酸(mg)	56	140

注：* 1μg RE(视黄醇当量)=1μg视黄醇=3.33IU维生素A

7. 微量元素　重症患儿特别要注意钙和磷的补充，葡萄糖酸钙和磷酸二氢钾均可选用。锌的推荐剂量是<3月，每天250μg/L，>3月，每天100μg/L，儿童每天50μg/L(最大剂量5mg/d)。长期肠外营养(>3周)应补铁，并监测血生化指标，以免过量。胆汁淤积、烧伤或长期肠外营养的患儿应密切监测血浆铜和铜蓝蛋白水平，以防铜中毒。肾功能损害的患儿应慎用硒、铝和锌等微量元素。

(二) 小儿肠外营养的适应证

肠外营养的指征是通过经口进食或肠内营养的方式不能提供患儿足够的营养，其目的是预防和纠正营养不良、维

持正常生长发育。如果通过精心护理、专业的肠内营养和人工喂养能达到上述目的，就不应进行肠外营养，因为肠外营养较肠内营养和经口进食花费高且风险大。当患儿的肠道功能满足管饲和胃造瘘营养时，不应采取肠外营养。什么时候开始肠外营养还取决于患儿的状况和年龄。对于低体重早产儿来说，一天的饥饿就有可能造成严重的损害，因此如果观察到患儿不能耐受肠内营养时，出生后就应该马上进行肠外营养。年龄较大的儿童和青少年，对饥饿的耐受性取决于疾病类型、年龄、营养状况、干预方式（手术或药物），一般情况下能耐受长时间（7 天以上）的营养不足。肠外营养支持的适应证包括：

1. 凡患有先天性或后天性胃肠道疾病，不能经口摄食或消化吸收功能严重障碍者。如肠闭锁、腹裂、脐膨出、慢性腹泻、出血性坏死性肠炎、吸收不良等。

2. 严重消耗需大量营养补充者。如严重创伤、大面积烧伤、长期慢性感染、肿瘤化疗和放疗。

3. 经胃肠道大量补充营养困难者，如肠瘘、早产儿。

4. 任何原因导致的重症营养不良。

（三）肠外营养的禁忌证

1. 严重感染、严重出血倾向、出凝血指标异常者慎用脂肪乳剂；

2. 停止输注含有脂肪乳剂的肠外营养液 4～6 小时后测定血清甘油三酯浓度，如果＞2.5mmol/L（227mg/dl），应该暂停使用脂肪乳剂；

3. 严重肝、肾功能不全的儿童应慎用脂肪乳剂，以及非肝/肾病专用氨基酸配方；

4. 医疗护理水平不高，不具备监护设备及必要的生化检测技术时应转有条件的单位应用。

（四）小儿肠外营养的实施

1. 组织形式　良好的营养支持团队以及优化的管理流程可降低肠外营养的风险：制订详细的营养方案，建立包括临床医生、营养师、护士、药剂师等多学科的专家小组，避免不平衡或过量的营养供给，严格的无菌操作以减少导管感染，营养液配制及输入，静脉营养实施后监测等工作都非常重要。

2. 输入途径　包括周围静脉、中心静脉。周围静脉营养输注安全方便，经四肢、头皮浅静脉均可，一次置管可维持 1～3 天，故短期静脉营养多选择周围静脉作为输入途径；中心静脉营养也已普遍应用，但置管或应用不恰当的话，容易发生静脉营养相关的机械性或感染性等并发症。经外周静脉中心静脉置管（peripherally inserted center catheter，PICC）是指经外周肘部浅静脉、正中静脉、头静脉或腋静脉穿刺，将导管尖端置于上腔静脉，这种置管方法操作简单、安全，对患者损伤小，并发症少，特别适用于新生儿和早产儿。中华医学会肠外肠内营养学会儿科协作组对静脉营养输入途径的推荐意见是：①周围静脉不建议连续输注超过 10～14 天；②当营养液的渗透压超过 900mOsm/L 时，建议采用中心静脉置管途径；③中心静脉导管应在严格无菌条件下放置，由经验丰富团队中麻醉下实施效果更好；④中心静脉、PICC 置管后应常规行影像学检查；⑤婴儿经颈内或锁骨下静脉放置的中心静脉导管尖端，胸片上显示应在心脏轮廓外 0.5cm；幼儿与儿童至少应在轮廓外 1cm。经腹股沟穿刺的导管尖端应位于肾静脉上；⑥不建议使用 Y 形输注管同时输注 PN 营养液和其他药物；推荐使用“全合一”方法配制和输注肠外营养液，建议在层流室超净台内严格按无菌操作技术配制；⑦肠外营养液中不推荐添加肝素；但采用小剂量肝素进行冲洗可有效预防导管堵塞；⑧中心静脉导管应每 2 天更换纱布敷料，至少 7 天更换透明敷料；⑨不推荐穿刺部位使用抗生素药膏，这样做反而增加耐药的发生和真菌感染，并可能破坏亚聚氨酯敷料。

3. 监测　长期接受肠外营养的儿童需要常规监测生长发育状况和机体组分。体重每天测 1 次。身长、头围、上臂围及皮下脂肪厚度每周测 1 次。血糖、血气、血电解质、肝功能等指标的检查频度见表 13-6-7。

表 13-6-7　肠外营养监测项目

	项目	第 1 周	稳定后
摄入量	能量 kcal/(kg·d)	qd	qd
	蛋白质 g/(kg·d)	qd	qd
	脂肪 g/(kg·d)	qd	qd
	葡萄糖 g/(kg·d)	qd	qd
临床体征	皮肤弹性，囟门	qd	qd
	黄疸、水肿	qd	qd
生长参数	体重	qd～qod	biw～tiw
	身长(高)	qw	qw
体液平衡	出入量	qd	qd
实验室检查	血常规	biw～tiw	qw～biw
	血 Na、K、Cl	biw(或调整电解质后第 1 天)	qw(或调整电解质后第 1 天)
		biw	qw
	血 Ca	qw	prn
	血 P、Mg	qw	qw～qow
	肝功能	qw	qw～qow
	肾功能	qw	prn
	血脂[a]	qd～qid	prn(调整配方后，或血糖不稳定时)
	血糖		
		同上	同上
	尿糖(无法监测血糖时)		

注：[a] 血脂测定标本采集前 4～6 小时内，应暂停输注含有脂肪乳剂的营养液

13

4. 并发症　小儿胃肠外营养的并发症基本同成人，但胆汁酸代谢异常较为突出，临床上常发生高胆红素血症或黄疸延迟消退，甚至核黄疸，故在新生儿原有生理性或病理性黄疸时应慎用。

参考文献

1. 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科协作组. 中华儿科肠内肠外营养支持临床应用指南. 中华儿科杂志，2010，48(6)：436-441.

2. 林海冠，李宁，王新颖，等. SMOF脂肪乳剂对腹部中等手术后病人脂肪酸和炎性介质的影响. 肠外与肠内营养，2010，17(4)：195-198.

3. 吴国豪. 实用临床营养学. 上海：复旦大学出版社，2006.

4. 吴肇汉. 实用临床营养治疗学. 上海：上海科学技术出版社，2001.

5. Hao W，Wong OY，Liu X，et al. ω-3 fatty acids suppress inflammatory cytokine production by macrophages and hepatocytes. Journal of Pediatric Surgery，2010，45(12)：2412-2418.

6. Koletzko B，Cooper P，Makrides M，et al. Pediatric Nutrition in Practice-parenteral nutrition support. Basel：Karger，2008：147-150.

13

第十四篇　代谢性疾病

第一章　总　论

高　鑫

机体对能量摄取、利用和储存的过程称为新陈代谢。新陈代谢是生命的基本形式，更是高级生命的基础。而能量代谢是所有生物代谢的重要过程和体现。新陈代谢使机体各组织、器官之间，机体与环境之间不断进行物质交换和转化，同时体内物质又不断进行分解、利用与更新，为个体的生存、劳动、生长、发育、生殖和维持内环境恒定提供物质和能量。新陈代谢包括物质合成代谢和分解代谢两个过程。分解代谢是指机体将复杂的大分子物质（如：糖原、蛋白质和脂肪等）分解为小分子物质（如：ATP、二氧化碳和水）的过程，即产生和利用能量的过程；合成代谢是指机体将简单分子（葡萄糖、氨基酸、脂肪酸）合成大的复杂分子的过程（糖原、蛋白质、脂肪），即能量储存的过程。近年发现很多微量元素包括铁、铜、锌、钴、锰、碘、铬、钒、硒等为机体所必需，在机体物质代谢过程中起着重要的甚至是关键的作用。新陈代谢的过程十分复杂，因遗传和环境因素影响导致的营养不足和营养过剩以及某些代谢途径的异常，均可以导致代谢相关性疾病的发生。

【发病机制】

（一）遗传性代谢性疾病　遗传性代谢缺陷的病因主要是基因突变、DNA结构改变，从而引起机体的许多蛋白质（如各种酶、受体、细胞膜蛋白、血红蛋白等）结构和功能紊乱，继而影响细胞和器官功能。基因突变的本质可以从遗传密码中碱基序列和突变蛋白质中氨基酸顺序改变来推断，这已经广泛应用于各种血红蛋白和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶等的先天性变异的诊断。DNA限制性内切酶分析及DNA测序分析技术可直接分析DNA结构的改变，如点突变、插入、缺失、颠倒等。对人类DNA序列多种突变与疾病的关系研究不仅可以解释这些疾病的发病机制，而且对基因突变导致的相关临床表型的研究有助于揭示这些基因的功能，可能形成治疗的靶点，为遗传性疾病的基因治疗提供可能。青少年成年起病型糖尿病（MODY），是一种以常染色体显性遗传方式的糖尿病，例如MODY1、MODY2、MODY3分别是肝细胞核因子4α（HNF-4α）和葡萄糖激酶基因（GCK）以及肝细胞核因子1α（HNF-1α）基因突变所引起。现已发现单基因突变引起的肥胖病。瘦素（leptin）基因突变是最先报道的常染色体隐性遗传的单基因突变肥胖病，表现为患者血清瘦素水平极度低下，出生时体重正常，但在数月内食欲亢进，体重增加迅速，伴有严重的胰岛素抵抗，成年后发展为糖尿病。瘦素受体（LEPR）基因突变导致瘦素受体信号转导通路受损，其临床特征类似于瘦素基因突变（瘦素缺乏）患者的部分临床表现。

（二）获得性代谢性疾病　获得性代谢性疾病较多见，常继发于内脏器官（如肝、肾、心、肺、胰、胃肠）疾病并发严重功能障碍或衰竭时造成的代谢紊乱，例如：

1. 幽门梗阻或高位肠梗阻引起呕吐的情况下患者常因丢失大量盐酸而引起碱中毒，严重胃肠液丧失而引起酸中毒、失水和严重电解质紊乱。

2. 肝功能严重损害或衰竭时，体内多种物质代谢失常较严重，包括：肝细胞损伤引起的胆红素代谢和排泄的异常可引起肝细胞性黄疸、血浆白蛋白降低、血氨升高和氨基酸代谢产物水平升高。肝细胞损伤严重时，胆固醇水平明显降低，胆汁淤积时胆固醇和甘油三酯均可增高。肝细胞损伤可以引起肝糖原合成和储存减少，容易发生低血糖。类固醇激素代谢失常引起男性乳房发育或引起女性月经周期紊乱、继发性醛固酮增多症和水钠潴留。严重肝病引起维生素D不能在C_{25}位上羟基化而激活，可引起钙磷代谢紊乱与代谢性骨病。

3. 胰腺病变导致外分泌腺腺泡损坏严重时常影响蛋白质、脂肪的消化吸收和胰源性腹泻；如引起胰岛损伤β细胞严重破坏时，常引起胰源性糖尿病。

4. 心功能衰竭及周围循环衰竭时，常因有效循环血量

14

减少，组织灌注降低，引起组织缺氧，继而引起多种代谢紊乱，继发性醛固酮增多症和水、盐、电解质紊乱。

5. 肾衰竭时蛋白、脂肪、水及电解质等代谢呈多种复杂变化，表现为代谢性酸中毒。维生素D的C_1位羟基化障碍，常引起抗药性维生素D缺乏症、低钙血症和继发性甲状旁腺功能亢进症。肾小管功能紊乱常导致肾小管性酸中毒伴失钾、失钠、失钙、失磷和高氯性代谢性酸中毒和代谢性骨病等。

6. 肺功能衰竭时引起缺氧和二氧化碳潴留，表现为呼吸性酸中毒，且常与代谢性酸中毒和(或)代谢性碱中毒混合存在。

(三) 遗传和环境因素相互作用引起的复杂病 在许多代谢疾病的发病机制中，往往是遗传因素和环境因素(包括不良生活方式)共同作用的结果。肥胖和2型糖尿病是多基因异常和多种环境因素所导致的复杂性疾病，与营养过剩、体力活动减少等不良生活方式有关。多基因异常导致的复杂病患病率高，影响人类健康，在代谢疾病中占有重要地位。

【共同特点】

由于代谢底物和代谢产物(如糖、脂肪、蛋白质、电解质等)广泛存在于人体内，故代谢紊乱影响全身，累及的脏器和组织比较广泛，但各种代谢性疾病仍各有其特点。

1. 代谢病常有遗传倾向，呈家族集聚性。如MODY、线粒体糖尿病、家族性高胆固醇血症、家族性高甘油三酯血症、苯丙酮尿症、半乳糖血症等。

2. 代谢性疾病可以发生在任何年龄，常影响生长、发育、成熟和衰老过程。但是发生的年龄不同，其病因、临床表现、转归、预后具有明显差异。

发生在新生儿和年幼起病的代谢性疾病发病率低，常与单基因突变有关，具有明显的临床特征，往往病情严重。如糖原累积病中第Ⅱ、Ⅳ型常使婴儿夭折。枫糖尿病属于支链氨基酸代谢异常疾病，呈常染色体隐性遗传。其经典型可在出生1周后即出现喂食困难、呕吐、严重脱水，导致酸中毒及神经系统受损表现，如果不能及时诊断和正确治疗，患者常在数周或数月内死亡。许多代谢病可影响智力和精神状态，其中部分由于基因异常影响脑部蛋白质合成或由于代谢紊乱影响脑部功能，如氨基酸代谢障碍的苯丙酮尿症、胱氨酸尿症、分支链酮酸尿等均伴有严重脑部损害和智力减退。

成年起病的代谢性疾病多以慢性非传染性疾病为主，如肥胖、糖尿病、脂代谢紊乱、心血管疾病等。成人起病的代谢性疾病大多具有起病隐匿、发展缓慢的特点。起病早期缺乏明显的症状和临床特点，一旦出现症状即达到较为严重的程度，往往伴随器官受损和功能障碍，常以并发症的特征为患者就诊的主要原因。2型糖尿病就是最典型例子。患者常以视力降低甚至失明、水肿、大量蛋白尿/尿毒症、足部溃疡以及伴发难治性感染等晚期并发症而就诊。随着糖尿病教育的普及和公众健康意识的提高，接受定期体检的人群增多，近年通过筛查或体检获得诊断的糖尿病患者越来越多，将糖尿病诊断的阶段大大提前，为患者争取了早期治疗、预防和延缓各种并发症的宝贵时间。同样，高尿酸血症、高胆固醇血症均具备这些特征，因此对这些代谢疾病早期诊断，可以降低痛风、痛风性关节炎、痛风性肾病以及心血管事件的风险。

【诊断原则】

要求尽可能了解疾病的病因和诱因、发病机制的主要环节、发展阶段和具体病情。代谢病常具有特殊的症状和体征，是提供诊断的首要线索，须进行详细的病史询问和体格检查。实验室检查是确诊依据，对临床前期患者更有价值，例如有些无症状的糖尿病患者可通过检测血糖而确诊。除常规检查外，可根据拟诊线索进行有关特殊检查。对一些不明原因的症状和体征应进行随访观察。

(一) 病史 询问症状的发生、发展和相互关系，并从现病史和个人史中了解发病因素、病理特点、每日进食情况等。必要时作详细的家系调查。

(二) 体格检查 需注意发育和营养状态、体型和骨骼、神经精神状态、智能、毛发、皮肤、视力和听力、舌、齿、肝、脾以及四肢等。

(三) 实验室检查

1. 血、尿、粪和各项生化检查以及激素、物质代谢的正常或异常产物等。

2. 溶血及凝血检查　如血红蛋白电泳、凝血因子检查等，主要用于遗传性血液病的鉴别诊断。

3. 代谢试验　如糖耐量试验，氮平衡试验，水、钠、钾、钙、磷平衡试验等。

4. 影像学检查　骨密度测定、CT和MRI等。

5. 组织病理和细胞学检查以及细胞染色体、酶系检查等。

6. 血氨基酸分析　诊断氨基酸异常所引起的先天性代谢病。

7. 基因诊断　诊断遗传性代谢病。

【防治原则】

(一) 病因和诱因的防治 以环境因素和不良生活方式为主引起的代谢病，多数能进行病因防治。对常见的高发病率的代谢性疾病(肥胖、糖尿病、脂代谢紊乱等)，则应积极普及和推进正确的生活方式干预，及早纠正代谢紊乱，预防和延缓代谢相关疾病发病风险。以先天性代谢缺陷为主的代谢病，一般只能针对诱因和发病机制进行治疗，但目前基因治疗已显示出一定前景。此外，有报道用肝、脾、骨髓等移植以治疗肝豆状核变性、免疫球蛋白缺乏症和其他免疫缺陷等。

(二) 临床前期和早期防治 早期诊断和采取防治措施可避免不可逆的形态和功能改变，使病情不致恶化，甚至终身不出现症状，如苯丙酮尿症、半乳糖血症。糖尿病如在

早期使病情得到良好控制，可避免出现严重并发症。在糖调节受损和早期糖尿病阶段积极控制体重、血糖和针对多重危险因素的治疗（包括生活方式干预和药物治疗），可以预防糖尿病的发生和延缓糖、脂代谢异常损伤组织器官从而减少糖尿病并发症及心脑血管终点事件的发生。

对已生育过遗传性代谢病患儿、具有遗传病家族史或某些遗传性代谢病高发区的孕妇进行孕前咨询和指导、相关基因筛查、产前羊水检查，对防治遗传性代谢病有重要价值。

（三）针对发病机制的治疗

1. 避开和限制不良环境因素　例如 G-6-PD 缺乏症患者应避免进食蚕豆和对乙酰氨基酚、阿司匹林、磺胺、伯氨喹等药物；苯丙酮尿症患者限制进食含苯丙氨酸（如：奶酪、肉类高蛋白饮食均富含苯丙氨酸）的食物等，新生儿采用低苯丙氨酸特制奶粉。

2. 替代治疗　例如 1 型糖尿病患者的胰岛 β 细胞受自身免疫损伤造成胰岛素绝对缺乏，引起严重的糖代谢紊乱，应及时采用胰岛素替代治疗纠正糖、脂代谢紊乱；2 型糖尿病患者晚期 β 细胞功能严重受损时胰岛素不足成为突出矛盾，此时也开始胰岛素替代治疗。有些代谢病是由于作为酶反应辅助因子的维生素合成不足，或由于酶缺陷以致与维生素辅酶因子的亲和力降低所致，补充相应维生素可纠正代谢异常。例如胱硫醚 β-合成酶缺乏所致的高胱氨酸尿症，须给予低蛋氨酸饮食，并试用大剂量维生素 B_6 及叶酸。

对于那些致命的但缺乏有效治疗方法的代谢性疾病，细胞及脏器移植可能会挽救生命。如 1 型糖尿病患者可行胰岛细胞移植或全胰移植术以及正在探索性的干细胞移植。肝豆状核变性患者可通过肝移植术而获得缓解。

3. 针对病理生理机制方面的治疗　随着对部分代谢性疾病的病理生理机制的阐明，针对发病机制中不同环节的药物层出不穷。

最为经典的是磺脲类 β 细胞促分泌剂和之后发明的非磺脲类促泌剂广泛地应用于 2 型糖尿病的治疗。二甲双胍在糖尿病治疗领域有着很长的历史，目前认为其具有激活 AMPK 信号通路发挥胰岛素增敏剂样作用降低血糖。噻唑烷二酮类药物作为 PPAR γ激动剂，具有明确的改善胰岛素抵抗的作用，用于 2 型糖尿病的治疗。近年来基于胰高血糖素样多肽（GLP-1）药物的研发，不仅给糖尿病治疗带来新的手段，更为重要的是扩展和深入了对 2 型糖尿病发病机制的认知水平。对代谢疾病机制的深入研究和新的药物靶点的发现和新药的研发包括药物基因组学之间相互影响，相互促进，相信将会有更多的、适于个体化治疗的药物问世，并将促进代谢性疾病的优化治疗。

参考文献

1. 项坤三. 特殊类型糖尿病. 上海科学出版社，2011：203-217.

2. 廖二元. 代谢性疾病与营养性疾病//廖二元，莫朝晖. 内分泌学. 第 2 版. 北京：人民卫生出版社，2007：1299-1305.

3. Louis J，Elsas II. Approach To The Patient With Metabolic Disease//Lee Goldman，J Claude Bennett. Cecil Textbook of Medicine. 21st ed. Philadelphia：W B Saunders Company，2000：1082-1084.

4. Kronenberg HM，Melmed S，Polonsky KS，et al. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Saunders Elsevier Co.，2008：1537-1653.

第二章　水和电解质代谢紊乱

第一节　水钠的正常代谢及调节

游怀舟　顾勇　林善锬

一、水和钠的正常代谢

（一）体液　指体内所占有的液体，其中含有各种电解质以及其他许多组成机体组织的成分，是各组织器官的重要成分，对转运生命所必需的物质、转移代谢产物、维持细胞正常渗透压、沟通各组织器官之间相互联系以及调节体温等起重要作用。机体细胞代谢的正常进行依赖于稳定的内环境，包括相对恒定的 pH、渗透压、离子成分、氧气及二氧化碳浓度等条件，体液代谢的正常是保证上述各条件相对恒定的关键。

（二）体液分布、含量　正常人含水量依年龄、性别而

不同。新生儿及幼儿含水量最多，可占体重的70%～80%；成年人含水量较为固定，一般为55%～60%，其中男性较女性略多。其差别主要是女性脂肪含量较多，而脂肪含水量（每克含水约0.1克）较蛋白（每克含水量约0.3克）为少。60岁以上老年人含水量逐渐减少。

钠盐在体内分为可交换性和不可交换性两大部分，后者虽然含量不少（约占总钠量40%），但大多数存在于骨骼中，并不参与日常代谢活动。水可以自由通过细胞膜，但是钠盐却不能自由通过，钠盐在体内总是溶解于水并大多以NaCl状态存在。体液分为细胞内液和细胞外液两大部分，其中细胞内液约占体重的40%，细胞外液则占体重的20%。细胞外液又分为流动于血管内的血管内液，以血浆形式存在，占体重5%；其余15%存在于组织间液，蛋白含量极低，但其他电解质成分与血浆基本相同。钠离子（Na^+）在细胞外液中的浓度（140～145mmol/L）远较细胞内液（约20～30mmol/L）为高。这主要是由于细胞对Na^+通透性很差以及在细胞基侧膜有Na^+-K^+-ATP酶（钠泵）。该泵运转时可将Na^+从细胞内泵到细胞外，导致细胞内Na^+浓度维持在低值。当3个Na^+泵出时，可同时将2个K^+转移到细胞内，但由于基侧膜对K^+通透性较高，其中1个K^+可以通过钾通道逸出细胞外，因此使细胞内呈电负性。

细胞膜是半透膜，膜内外离子浓度的改变所产生的渗透压变化，可以改变细胞内水分的含量。由于Na^+为细胞外液中所含有的离子最多的一种，且总是和Cl^-在一起，相对分子量很小，所以它是决定细胞外液渗透浓度的最重要的因素。在总体Na^+无改变的情况下，如果水相对过多，则可出现低钠血症；相反，水相对过少，则出现高钠血症。此外，由于Na^+主要分布在细胞外液，所以Na^+总量改变是决定细胞外液容量的关键因素。临床上，水代谢和钠代谢绝大多数是相互交错在一起，处理时也必须相互注意。

（三）体液化学成分　细胞内液及细胞外液化学成分有明显不同。细胞外液的阳离子主要为Na^+，而细胞内液则为K^+。Ca^{2+}以细胞外液为多，Mg^{2+}则以细胞内液为多。细胞外液的阴离子主要为Cl^-与HCO_3^-，细胞内液则为$HPO_4^=$、SO_4^{2-}及蛋白等。组织淋巴细胞间液与血浆成分很相似，但前者蛋白质含量极低，因为蛋白质不能透过血管。

（四）体液正常渗透压　渗透压是溶液中电解质及非电解质类溶质微粒对水的吸引力（或产生的张力），临床上以毫渗摩尔/升（mOsm/L）或毫渗摩尔/千克水（mOsm/kg H_2O）为单位。渗透压与溶质颗粒多少直接有关，任何物质当溶于水时其每一当量所产生的颗粒数均相同。例如1毫当量白蛋白（69000mg）与1毫当量Na^+（23mg）虽然重量相差极大，但对渗透压影响相同。Na^+是组成细胞外液渗透压的最主要成分。正常血浆渗透压在280～290mOsm/kg H_2O之间。一般低于270mOsm/kg H_2O称为低渗透压血症，高于300mOsm/kg H_2O称为高渗透压血症。

血浆渗透压常用冰点测定法测得。正常情况下，Na^+、葡萄糖、尿素氮为组成血浆渗透压的主要成分，因此可用下列公式计算出血浆渗透压值：

$$\text{血浆渗透压(mOsm/L)} = 2[Na^+](\text{mmol/L}) + (\text{血尿素氮}[\text{mg/dl}]/2.8) + (\text{葡萄糖}[\text{mg/dl}]/18)$$

按照上述公式计算所得的血浆渗透压值与实际测得的值在正常情况下相差不多，约相差5mOsm/L左右。在病理情况下（如药物中毒、严重肾功能不全等），体外进入的毒物或其代谢产物，以及肾排泄功能减退而在体内积聚的代谢产物形成的分子微粒可使血浆渗透压明显增高，从而使实际测得的渗透压数值与计算所得的数值出现明显差异，临床上可根据上述发现协助诊断或判断预后。

（五）水、钠平衡

1. 水平衡　体内水与电解质的动态平衡取决于摄入和排出之间的平衡。水的来源包括饮水、食物含水、内生水三大部分。内生水指食物在体内氧化的最后阶段产生的水，每天约300ml左右。水排出的途径主要有4条：经肾随尿排出、经胃肠道随粪排出、经肺由呼出气排出和经皮肤排出。由于从尿中排出的代谢产物是以溶质形式排泄，因此必须有一定量的尿液才能完成该功能。在正常尿渗透压情况下，大约每日500～700ml尿液即可完成代谢产物的排泄。但如果摄入蛋白质过多或体内分解代谢过于亢进，则需更多尿液量；另外，肾功能减退时，由于尿液浓缩功能障碍，排出同等量的代谢产物必须要更多水，因此从尿中排出水也要增多。皮肤排水则与体温、湿度、运动状况等有关，汗液为低渗液，其中的溶质主要为NaCl，浓度变化很大，约为0.15%～0.50%，平均为0.30%。因此，高温环境进行体力劳动时应补充水和少量Na^+与K^+。

2. 钠平衡　一般成人每天所需的钠约为4～6g。天然食物中含钾丰富，但含钠甚少，所以人们摄入的钠主要来自食盐。每天从食物（食盐）中得到的钠往往超过机体的需要，多余的钠主要由肾排出。摄入多、排出亦多；摄入少、排出也少。

二、水代谢正常调节

如前所述，正常人水的平衡包括水的摄入以及水的排泄两大部分，两者通常保持平衡。内生水虽然其量不多，但是在严重肾功能不全导致排水障碍的情况下，调节水平衡时该部分仍需考虑。水的排泄途径中，除肾脏可以通过复杂机制调节外，其余部分可调节性甚少。肾对水的调节是通过改变尿液的稀释或浓缩程度，主要是在下丘脑分泌的抗利尿激素（ADH；人体为精氨酸加压素，AVP）的精密作用下完成的。

（一）渴觉中枢 为机体最强大的预防失水的机制。在渴觉保护下，如果水来源无限制且水分吸收无障碍，正常人可通过增加饮水以抵御任何程度的失水。感受渴觉的中枢位于下丘脑，与感受渗透浓度而影响 AVP 分泌的部位极为接近，两者有一部分不能分开。血浆渗透压升高是导致渴觉中枢兴奋的最主要刺激，正常人血浆渗透压约在 295mOsm/kg H_2O 时可感到口渴，该值即为渴阈值，渴阈值因人而异。注射尿素、葡萄糖等虽然可以提高血浆渗透压，但并不诱发渴觉；而注射高渗盐水、甘露醇等不透过细胞膜的物质使血浆渗透压上升，则可明显诱致渴觉。

循环血流动力学改变可以影响渴觉。低容量和低血压时可以刺激渴觉，主要是通过动脉系统的压力感受器包括颈动脉窦、主动脉弓等。一般认为由低容量、低血压引起渴觉中枢反应所需要的容量、血压的改变程度，较引起 AVP 分泌所需的容量、血压改变的程度为大。例如正常人从卧位转为立位时，有效血容量改变可以达 10%，足以引起 AVP 的分泌，但并不导致渴觉中枢的兴奋（血容量改变需为正常的 15%）。

（二）抗利尿激素 抗利尿激素是哺乳类动物调节水平衡的重要激素，是一种九肽化合物。由下丘脑视上核与室旁核所合成而贮存于垂体的后叶。

刺激 AVP 合成及分泌的因素主要有渗透性及非渗透性两大类。与刺激渴觉中枢类似，血浆渗透压升高，可以刺激 AVP 合成及分泌。渗透压导致 AVP 释放所需的改变程度较引起渴觉所需改变程度为低，当血浆渗透压增加 2%，即能兴奋下丘脑渗透压感受器，引起抗利尿激素分泌增加而发生抗利尿反应。

非渗透性刺激包括容量性及非容量性机制。其中容量性刺激最为主要，且在许多病理情况下起致病作用，该刺激主要与动脉内有效血容量有关，许多情况下虽然身体总细胞外液量已经明显过多，但有效血管内容量（特别是动脉系统的有效血容量）相对不足，仍然可以刺激 AVP 分泌。虽然容量减少造成 AVP 分泌的敏感度不如渗透压，一般容量改变达 10%以上才可诱发，但是一旦激起后，即可强烈刺激 AVP 分泌，此时即使血渗透压并不高，AVP 的分泌仍然增多。非容量机制包括：疼痛、吸烟、恶心及呕吐等。此外，肾上腺皮质激素、前列腺素、内源性吗啡肽、内皮素以及血钾浓度改变等也可影响其分泌。某些疾病，特别是某些肿瘤性疾病、中枢神经系统疾病和肺部疾病等可出现 AVP 的异常分泌。

AVP 主要有 V_1、V_2 两类受体。前者介导血管收缩、肝糖原分解、血小板聚集、前列腺素 E_2 合成与分泌、ACTH 释放和肾素分泌抑制。该受体通过磷脂酰肌醇和胞浆 Ca^{2+} 浓度增加传导信号。后者主要起抗利尿作用，此外 V_2 受体还介导其他肾外作用，如用无加压作用的 AVP 类似物 dDAVP 刺激 V_2 受体，可增加凝血因子Ⅷ释放、Von Willebrand 因子释放、血管扩张、心动过速、舒张压下降和面部潮红。肾中有 V_1 及 V_2 受体，V_1 受体在肾小球系膜细胞最丰富，作用后可影响肾小球滤过系数以及髓襻升支粗段 NaCl 的重吸收；V_2 受体主要分布在肾集合管，与水的通透性和尿素通透性密切相关。

V_2 受体是与 G 蛋白相耦联的受体，当 AVP 与其结合后，激活腺苷酸环化酶使 ATP 水解生成 cAMP 作为第二信使，激活蛋白激酶，进而促使水通道蛋白（主要是水通道蛋白-2，AQP-2）的囊泡整合到细胞表面，增加水的重吸收。

（三）肾稀释浓缩功能 这是调节水平衡最重要的机制之一，通过浓缩或稀释尿液，保持水的平衡，调节血浆渗透压。正常情况下，肾对尿液的稀释及浓缩能力有很大的范围，约 150～1500mOsm/kg H_2O。这种功能依赖于肾小管各段对水、钠及尿素等物质的通透性不同、髓襻升支粗段离子泵主动转运、肾小管各段排泄特点以及 AVP 作用等。

肾脏排泄稀释性尿液实际上需要三个步骤：①将 Na^+、Cl^- 输送到肾小管的稀释段，该段主要是髓襻升支粗段；②将到达该段的水和盐分开；③将已经分离开的水和盐一直保持直到最后排出。通常状况下，几乎 1/3 的肾小球滤过物质输送到稀释段，因此只有在肾小球滤过率严重下降时才可以解释单纯因为输送到稀释段不足而造成尿液不能稀释的状况。AVP 作用持续存在不能被有效地抑制，使已与盐分离开来的水分（又称为自由水）再度大量被重吸收，也是使稀释性尿液不能充分形成的重要原因之一。

髓襻降支对水通透性甚高，但对 Na^+ 几乎不通透，而升支对水的通透性很低。降支、升支及集合管三者均呈垂直行走，几乎平行排列在一起。髓襻升支从髓质深部开始分细段、粗段及皮质部。其中髓质粗段在肾稀释浓缩过程中起最大作用。肾小球滤过液抵达肾小管时，绝大多数（约 65%）已被近端肾小管重吸收，其重吸收能力虽然强大，但均是等渗性。髓襻升支粗段有特殊的转运蛋白，可将 Na^+-K^+-$2Cl^-$ 协同转运出管腔，该转运机制可为呋塞米所阻断。上述离子重吸收后，由于水不透出管腔，滤液渗透浓度随其向上运行而逐渐下降，到达与远端小管连接部时渗透浓度可以低至 50mOsm/kg H_2O。另外，由髓襻升支粗段重吸收出的 NaCl 到达该处肾间质后，使局部渗透浓度增加。因该段对水的通透性很高，此时

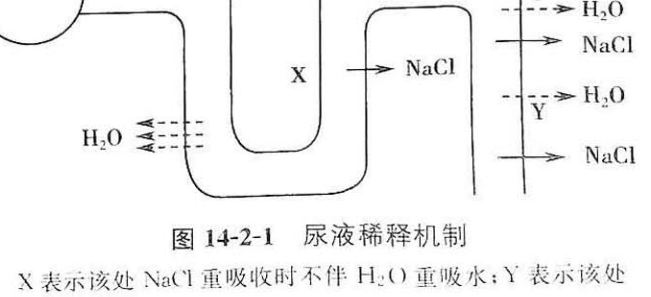


图 14-2-1 尿液稀释机制

X 表示该处 NaCl 重吸收时不伴 H_2O 重吸水；Y 表示该处 NaCl 重吸收时如 ADH 存在，可以伴水重吸收

相邻部位髓襻降支中的水分，在相对高渗的间质作用下可以被析出。因此，该段小管中的滤液越向深层，渗透浓度越高。由于髓襻升支与降支的平行排列，其中滤液相互逆行，可以产生逆流倍增效应，从而使间质中的渗透浓度越靠近深层髓质越高，在髓襻的转折部最高；越向皮质部浅层越低，到达表层部皮质时与血浆水平相同。此为肾间质从髓质部向皮质部形成渗透浓度由高到低的基础。另外，与髓襻平行的还有直小血管，在肾深层的直小血管无论下降支或上升支，它们的管壁均很薄，血流均较慢，一方面避免将高渗透浓度的溶质重吸收；另一方面其本身也可参与部分逆流倍增交换，作为维持该渗透梯度的重要机制之一（图 14-2-1 与图 14-2-2）。

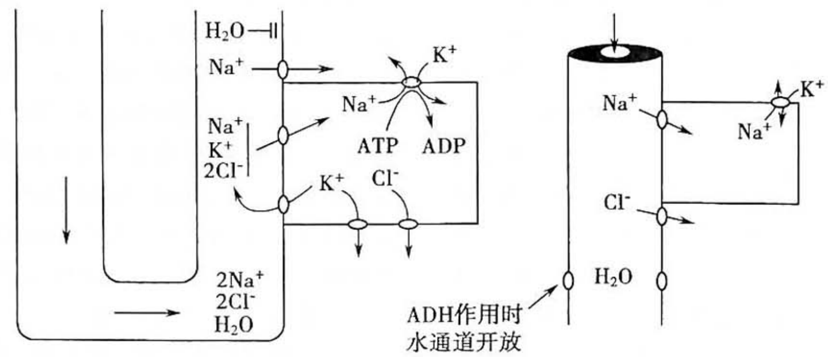


图 14-2-2　髓襻上升支 NaCl 重吸收情况（左），髓质集合小管情况（右）

组成肾间质渗透梯度组分的，除 NaCl 以外，尿素也是重要部分，约占 35%～40%。在 AVP 作用下，集合管整段对水的通透性明显增加。此时，在前述关于肾间质从髓质到皮质渗透梯度已形成的情况下，大量水分可以被重吸收，尿液得到充分浓缩。AVP 虽然可以增加整段集合管对水的通透性，但对尿素通透性的影响则仅限于髓质部集合管，特别是深部的集合管，可使尿素通透性明显增加。由于皮质部集合管对水通透性增加，尿素通透性不增加，尿素得以高度浓缩，因此达到髓质部集合管时，尿素浓度可以达到很高数值，此时在 AVP 作用下，可以克服髓质间质由 NaCl 等形成的较高渗透浓度而进入肾间质，从而参与了该部高渗状态的组成，这也是肾浓缩功能的重要基础。

三、钠代谢的正常调节

正常人群中摄钠量因饮食习惯、地区等相差甚大，同一个人每日摄入量也可因多种因素而改变，但钠平衡在短期内总能恢复，这主要是由于肾可以根据摄入的钠量多少迅速调节其排出。除肾外，钠还可以从粪便、汗腺等丢失，但一般量不多，且这些部位的钠排泄不受摄入量的影响，起的作用很小。

肾对钠平衡的调节是通过改变肾小球滤过率以及肾小管对钠重吸收等机制而完成。由于滤过的钠几乎 99% 可在肾小管重吸收，因此肾小管的重吸收调节尤其重要。该过程有许多神经体液因素参与。

（一）感受器　感受钠平衡改变的信号主要是血容量的改变。血钠浓度变化虽然也可能通过中枢某些机制参与肾对钠排泄的调节，但相对次要得多。主要包括心肺循环系统中的感受器、颈动脉窦和主动脉弓的感受器以及肾入球小动脉上的感受器等，通过感受压力或牵张变化而诱发反射。更主要的刺激是有效血容量，特别是充盈于动脉系统内的血容量改变。肾的入球小动脉上的近球小体以及远端小管起始部分的致密斑通过调节肾素分泌而影响钠平衡；肾外感受器主要是心房和颈动脉窦等，主要通过干预心钠素（ANP）的分泌以及影响交感神经活力等而发挥作用。

（二）交感神经　肾传出神经中有交感神经纤维，它的末端直接分布在近端肾小管的基侧膜，髓质部直小血管上也有分布。刺激肾传出神经交感纤维，可以直接观察到 Na^+ 在近端小管的重吸收增加，主要是通过 β-肾上腺素能受体起作用。肾交感神经还可兴奋 Na^+-K^+-ATP 酶的活力，使钠泵运转加强，增加 Na^+ 的重吸收。此外，交感神经还可兴奋肾素-血管紧张素系统，从而促使 Na^+ 重吸收。微穿刺试验观察到：直接刺激肾交感神经纤维，可使出、入球小动脉收缩，从而单个肾单位滤过率下降，Na^+ 滤过减少，也导致钠排泄减少。

（三）肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）　RAAS 在调节肾小管钠转运中起重要作用。肾脏灌注减少时，血管紧张素Ⅱ（AngⅡ）生成增多。

AngⅡ对肾 Na^+ 的调节包括影响血流动力学、肾小管直接作用以及通过醛固酮而完成。AngⅡ对出球小动脉的收缩超过对入球小动脉，导致肾小球毛细血管跨膜压增加、肾小球滤过率相对增加。另外，AngⅡ还可使由出球小动脉伸延而盘绕于近端肾小管周围的毛细血管中的胶体渗透压上升，静水压下降。这种改变，有利于将已经滤过的水、钠重吸收。近端肾小管，特别是 S_1 段管腔侧膜上有丰富的 AngⅡ受体，当与 AngⅡ结合后，可以刺激 Na^+-H^+ 交换以及 HCO_3^- 的重吸收。这种作用一部分通过 AngⅡ与抑制性 G 蛋白结合，而后抑制腺苷酸环化酶的活力和 cAMP 的

积累而完成；另一部分则通过激活蛋白激酶C而起作用。醛固酮分泌主要受AngⅡ和钾调节。ACTH、ANP、多巴胺和低钠血症也刺激醛固酮分泌。醛固酮主要作用于远端肾小管上皮细胞，通过增加该部主细胞管腔侧 Na^+、K^+ 通透性以及基底侧 Na^+-K^+-ATP 酶的活性，使 Na^+ 重吸收增加，K^+ 排出增加。容量变化和钠输入量的轻微变化即可影响醛固酮的分泌，它在尿钠排泄反应的敏感性中具有重要作用。

血管紧张素(1～7)也调节肾小管钠和 HCO_3^- 的重吸收，降低 Na^+-K^+-ATP 酶活性，使尿钠增加。

(四) 心钠素(ANP)　是由心房合成的含28个氨基酸的多肽，心房牵张是刺激其合成的最主要因素。ANP和细胞膜上特异性受体(受体A)相结合后激活鸟苷酸环化酶，产生cGMP而起作用。ANP既是一种外周血管扩张剂，降低全身血压；也有利尿和利钠的作用，主要通过以下机制完成：ANP增加肾小球滤过率而未增加肾血流量，提示ANP可舒张入球小动脉，收缩出球小动脉；ANP激活cGMP后使管腔膜上的钠通道关闭，直接使内髓集合管细胞钠的重吸收减少；通过局部多巴胺的释放，使近端肾小管钠的重吸收减少；ANP还能通过抑制肾素的释放，抑制AngⅡ和钾诱导的醛固酮的释放，抑制AngⅡ介导的近端肾小管重吸收等作用减少水钠在肾小管的重吸收。

(五) 其他　内源性毒毛旋花子苷G(哇巴因)是一种非肽类的促使排钠的激素，容量过多、慢性高盐摄入和ACTH均可刺激其分泌。能够抑制 Na^+-K^+-ATP 酶，引起细胞内 Na^+ 浓度增高，由管腔进入到细胞内的 Na^+ 减少，肾排钠增加。同时因细胞内 Na^+ 增加，进而通过 Na^+/Ca^{2+} 交换子(NCX)使 Ca^{2+} 内流增加而排出减少，引起细胞内 Ca^{2+} 浓度增加，从而促进血管收缩和血压升高。

在胃肠道合成的肽类，如尿鸟苷素(uroguanylin)，能够转运入肾小管，形成其活性形式，调节肾小管钠的转运，产生利钠效应和降低血压。

第二节　水钠代谢紊乱

游怀舟　顾勇　林善锬

由于体液中水、钠总是同时存在，任何以失水或水过多为主的情况必然伴随钠浓度的改变，表现为血钠过高或过低，即血浆渗透压的改变。同样，由于NaCl主要分布于细胞外液，因此失 Na^+ 或 Na^+ 过多常常反映了血容量的改变。因此水、钠代谢紊乱常常合并存在。临床上常可将水钠代谢紊乱(water and sodium metabolism disorder)分为容量障碍和渗透压障碍两大类型。

一、容量障碍

容量不足

容量不足是由于体液从细胞外液丢失的速率超过摄入的速率，从而导致细胞外液量的减少，是水钠平衡紊乱中最常见的一种。

【病因与发病机制】

病因包括经肾外丢失和经肾丢失两大类。

(一) 经肾外丢失

1. 经胃肠道丢失　最为常见。正常人每日胃肠道分泌的液体总量约3～6L，但最终从粪便排出的仅约100～200ml。如果从胃肠道排出的液体过多(如呕吐、腹泻、造瘘或胃肠减压等)，则可造成容量不足。胃液中含较多 H^+ 与 Cl^-，因此呕吐及胃肠减压除引起容量不足外常合并代谢性碱中毒；相反，肠液、胰液及胆汁分泌液中含 HCO_3^- 较多，因肠造瘘和大量腹泻等导致的容量不足常伴有酸中毒。由于胃肠液中含有大量电解质，因此容量不足还常伴电解质紊乱。

2. 经皮肤丢失　正常人每天从汗液中丢失水分约为700～1000ml。高温，特别是湿度过高时汗液丢失量明显增加，大量出汗而未能及时补充水分可致容量过低。汗液中含 Na^+ 量约5～50mmol/L，较血中浓度为低，因此单纯汗液丢失可伴有轻度血钠升高。严重灼伤时水分也可丢失，并且常含较多蛋白质。

3. 经呼吸道丢失　正常人每日从呼吸道丢失水分约600ml。呼吸道水分大量丢失见于过度通气，特别是气管切开、人工呼吸机的使用、呼吸道慢性感染等，其分泌量可大大增加，导致机体总失水量增加，达到容量不足程度。

(二) 经肾丢失

1. 急性肾损伤　急性肾损伤多尿期由于受损的肾小管功能尚未恢复，加上少尿期时积聚于体内的大量溶质经肾单位滤过后造成的渗透性利尿作用，最多时每天尿量可达20L。由梗阻原因引起的肾病，当梗阻急性解除后，可以出现梗阻后排尿过多，有时每天尿量可达4000～5000ml，如不及时补充，也可造成急性容量不足。

2. 慢性肾衰竭　一般情况下多能勉强保持体液平衡，这是由于残存肾单位呈高灌注、高滤过状态，使肾单位负荷增多；同时肾小管对 Na^+ 重吸收明显减少。但此时肾对水钠改变的调节能力很差，一旦出现摄入不足或者肾外丢失的情况，肾不能及时保留水钠，继续排出滤过液中较大比例的 Na^+，可以造成容量不足。

3. 利尿药或脱水药应用　主要见于水肿已退但持续性应用利尿药，或者水肿主要积聚于第三间隙而不易为利尿药所消退者。这时尿钠排泄可以很多，绝大多数还伴有尿钾排出过多。部分肾功能正常的患者，应用甘露醇等脱水剂治疗脑水肿时，应用过量或应用时间过长也可出现。

4. 肾上腺皮质功能不全　慢性肾上腺皮质功能不全时，由于醛固酮分泌不足，导致 Na^+ 从远端肾小管重吸收减少，钾排泄减少，导致容量不足及血钾偏高。同时由于容量不足，通过刺激压力感受器使ADH分泌过多等原因，常

伴有低钠血症。

【临床表现】

除基本病因的相关症状外，主要临床表现为疲乏、无力、口干、心悸等。严重容量不足可出现腹痛、神志不清、胸痛等内脏灌注不足的表现。患者还常同时合并有电解质紊乱的一系列症状，如肌无力、多尿与多饮(低钾)、抽搐或昏迷(低钠或高钠)等。

体格检查可发现皮肤黏膜干燥、弹性减退、口腔黏膜干燥多呈深红色，有时可伴溃疡形成等。血压根据容量不足的程度而异。轻者血压可维持或接近正常，但心率多已加快；中等者血压可以偏低，并有体位性低血压出现；严重容量不足者则血压可下降到(60～80)mmHg/(30～40)mmHg，出现休克表现。

实验室检查一般可见血液浓缩、血细胞比容增高、白细胞增加等。严重的单纯肾外因素引起者，血尿素氮及肌酐均可轻度升高，其中尿素氮增加的比例可较肌酐的增高更为明显，血尿素氮/血肌酐比值常大于20：1。血钠浓度根据失水、失钠的不同情况，可以正常、降低或过高。尿钠浓度根据基本病因而异。经肾外丢失者可低于10～15mmol/L；如果是经肾丢失者，尿 Na^+ 浓度可＞20mmol/L，但如果患者严重失钠，尿钠排出可在20mmol/L以下。

【治疗】

根据病情轻重及基本病因而定。如果情况允许、胃肠道吸收正常，鼓励患者口服平衡液、盐水或葡萄糖水。口服少量葡萄糖不仅可以补充一些热量，同时葡萄糖在胃肠中转运也有利于促使 Na^+ 的重吸收。

(一) 输液总量

1. 根据临床估计　尿量、血压正常者，失液量大多在体重的2%左右，可直接口服或静脉补充。尿量减少、血压偏低且皮肤弹性有明显降低者大多表示失液量已达体重的5%左右，需尽快静脉补充。尿量明显减少、血压也明显下降者，表示失液量＞6%，应即刻静脉补充，以先恢复循环状态为主。

2. 根据血钠浓度估计　可用在表现为高钠血症的单纯失水为主引起的体液量不足的患者，估计公式为：

$$缺水量=CBW\times[(实测钠浓度/140)-1]$$

式中，CBW为估计的目前身体的含水量，男性为0.5×体重(kg)，女性为0.4×体重(kg)。

3. 根据血细胞比容计算

$$细胞外液缺乏量(L)=0.2\times 干体重(kg)\times [(实测\ Hct-正常\ Hct)/正常\ Hct]$$

式中，Hct为血细胞比容。在有出血情况下按本公式计算不准确。

(二) 输液种类　常用溶液有葡萄糖水、生理盐水、葡萄糖盐水、碳酸氢钠、林格液以及血浆等。常用葡萄糖溶液有5%及10%两种，进入体内后可迅速转化成 H_2O 和 CO_2，并提供能量，适宜于单纯失水者，并补充体内不显性失水。生理盐水含 Na^+ 浓度154mmol/L，与血浆相似，在失钠、失水同时存在的情况时常用。在高钠血症失水时，有时可用0.45% NaCl，低钠血症失水则可用3% NaCl溶液。5%葡萄糖盐水渗透浓度与生理盐水基本相似，但可提供少量热卡(每升837kJ)。碳酸氢钠溶液主要用于合并酸中毒者。林格液除含NaCl外同时还有 K^+、Ca^{2+} 及乳酸，后者可在体内转换成 HCO_3^- 以纠正酸中毒。输注血浆可以快速被保留在血管内，供血容量扩张，适用于紧急严重低血容量患者或合并低蛋白血症者。临床还常用白蛋白，可迅速提高血浆胶体渗透压。

(三) 输液速度　主要目的是循环功能恢复。一般第一小时可补液1～2L，以后再根据病情调整速度。有心功能不全的患者应密切观察心血管功能情况，必要时可测定中心静脉压进行监护。

高容量状态

指因为液体进入体内过多，或者肾排泄尿液过少，导致体液在体内积聚而出现的一组临床症候群。根据过多体液分布的部位，可以表现为组织水肿、血压过高以及心血管功能不全等不同表现。临床上大多继发于心、肝、肾等疾病。

【病因与发病机制】

原发和继发的肾钠潴留均能导致血容量过多。常见的原发和继发的肾钠潴留原因包括：少尿性肾衰竭、慢性肾脏病、肾小球疾病(包括肾病综合征)、严重的双侧肾动脉狭窄、盐皮质激素过多、遗传性钠潴留性肾小管病、心功能衰竭、肝硬化和特发性水肿等。

引起细胞外液容量增多主要包括两个病理生理机制。第一，肾钠潴留是原发性的，与传入感受机制的激活无关。包括原发性肾脏疾病和表现为盐皮质激素过多的内分泌紊乱。第二，有效循环血量减少，传入感受机制激活引起继发性肾钠潴留。在这种情况下，细胞外液容量扩张，血管内容量可能扩张、正常或减少。在细胞外液扩张的情况下，液体在细胞外液和细胞内液的相对分布由多种因素决定。若心功能、肝功能和外周跨毛细血管Starling张力正常，则过量的细胞外液均匀分布在细胞外液和细胞内液。这种情况下，一般不会发生水肿，除非伴有严重的钠过多。相反，若特定情况下微循环血管床的跨毛细血管Starling张力破坏，则发生一个或多个间隙的液体潴留，表现为全身性水肿、腹水、胸腔积液或肺水肿。

1. 原发性肾钠潴留　摄入的水和钠潴留可引起细胞外液扩张。慢性肾脏病的患者除非GFR严重下降，其可滤过的钠负荷可以远大于饮食的摄入。如GFR下降达90%，肾脏每天仍可滤过约2400mmol钠，远超过饮食摄

入。但肾脏疾病时滤过负荷和肾小管重吸收的关系遭到破坏。另外，一些单基因遗传性疾病（如 Liddle 综合征、假性醛固酮减少症Ⅱ型）可导致或表现为盐皮质激素活性增加，刺激远端肾单位钠重吸收。

2. 继发性肾钠潴留　收缩期和舒张期心功能衰竭，不论低心输出量或高心输出量，均伴有典型的钠潴留。低心输出量时从动脉血管内容量感受部位的信号，或高心输出量时仍无法满足组织需求，是启动钠潴留的充分和必要条件。肝硬化腹水情况下，肝窦内高压是启动钠潴留的充分和必要条件。心功能和肝功能不全的病理生理紊乱破坏了调节正常钠平衡的传入信号，触发了增加钠从肾单位多个部位肾小管重吸收的效应机制。心功能衰竭和肝硬化时的神经和体液异常主要包括内皮功能紊乱、交感神经活性增加、RAS 系统激活和利尿钠肽抵抗。另外，肝硬化腹水时的门体分流术、低白蛋白血症、肝窦内压升高引起肝淋巴液形成增多等均加重有效循环血量不足、组织间液的增加。

【临床表现】

依病因不同而异。水肿最为常见，可先出现在下肢、腰骶部，小儿常以眼周为常见，肝硬化则形成腹水。一般肝硬化腹水、慢性充血性心力衰竭等血压多不高；肾病综合征则视病理类型及发病急缓等而异，急性肾炎、急性肾损伤少尿期、尿毒症等所致水肿者血压多明显增高。明显容量过多时患者可出现咳嗽、呼吸困难、咳粉红色血痰等肺水肿症状，严重者可有抽搐等中枢神经系统症状。中心静脉压在右心衰竭、急慢性肾衰竭患者中常明显过高，肝硬化者多较低。

【治疗】

积极的病因诊断和治疗是改善钠潴留的重要措施。在此基础上，其他治疗措施包括：钠盐限制、利尿药和血液净化方法。治疗方法的选择应根据临床状况的轻重缓急以及过量的钠和水在体内的分布情况决定。利尿药应用中应注意利尿药本身诱发的水、电解质及其他代谢紊乱，包括低钾或高钾血症、代谢性酸中毒、低钠血症、高尿酸血症等。小部分严重及急性容量过多病例，如合并肾衰竭或对利尿药抵抗，可应用血液净化方法在短期内直接将大量水钠排出体外。

二、渗透压调节障碍

低钠血症

低钠血症（hyponatremia）是指血浆钠浓度低于 136mmol/L，是住院患者中最常见的电解质紊乱。

【病因与发病机制】

根据血渗透压与低钠血症的关系，可将低钠血症分为低渗性低钠血症、高渗性低钠血症和等渗性假性低钠血症三类。

（一）低渗性低钠血症　绝大多数低钠血症合并有细胞外液渗透压过低的情况。

低钠血症只不过表示水较钠相对过多。因此，它与细胞外液容量的高低无关，即低渗性低钠血症既可以出现在细胞外液容量增多，也可以出现在细胞外液容量正常或降低三个不同条件下。

1. 低容量性低渗性低钠血症　主要为机体体液丢失所致，其方式有：经肾外丢失，如胃肠引流、造瘘、大量腹泻、经皮肤大量出汗（如马拉松运动员）等，此时尿钠浓度和尿钠排泄分数减少；经肾丢失，多伴尿钠浓度升高，如利尿药应用，脑耗盐综合征等，后者见于脑损伤或颅内出血的患者，尿钠浓度明显升高，不易与抗利尿激素分泌不当综合征（SIADH）（下述）鉴别，持续性尿酸尿是其特征。

低容量造成低钠血症的发生机制为动脉系统内有效血容量不足，促使 ADH 大量分泌，自由水从肾大量重吸收；另外，由于容量不足导致肾小球滤过率下降，滤过的滤液又大量在近端肾小管被重吸收，到达稀释段的用来制造稀释尿液的滤液不足，尿液未能获得充分稀释；最后，容量过低又可刺激口渴中枢，导致饮水过多；另外，许多使容量过低的情况还伴有失钾，通常血钾偏低，引起 Na^+ 向细胞内转移，更促进了低钠血症的形成。

2. 高容量性低渗性低钠血症　发生高血容量性低钠血症是因为随着总体钠的增加水也明显增加，而且水的增加超过了钠的增加。常见于心功能衰竭、失代偿性肝硬化伴腹水、肾衰竭。在这些情况下，虽然细胞外液量增多或可正常，但体液过多分布于第三间隙（皮下组织、胸腹水），使动脉有效循环血量不足，促使 ADH 分泌过多。这些患者有明显的肾钠潴留，尿钠浓度＜20mmol/L、尿钠排泄分数＜1%。肾病综合征水肿状态较少伴有低钠血症，除非这些患者严格限制钠盐摄入或应用利尿药治疗。肾衰竭伴水潴留引起的低钠血症常见于慢性肾脏病Ⅳ期或Ⅴ期。

3. 等血容量性低渗性低钠血症　其特点为出现电解质紊乱时，患者的总体钠无明显异常，血容量基本不增加或增加有限，无水肿，临床症状也不突出，极易被忽视。其实，此时患者体内的体液容量是增多的，但增多的水分大多位于细胞内（占 2/3），仅 1/3 蓄积在细胞外液中，所以临床症状不明显。

造成这类低钠血症最常见的病因为各种原因导致的抗利尿激素分泌异常综合征（SIADH）。SIADH 是指在无渗透压或容量刺激情况下，由于 ADH 不适当分泌过多或肾对 ADH 的反应增强而导致的综合征。可见于肿瘤、中枢神经系统疾病、胸腔内或胸壁疾病和许多外源性药物应用（表 14-2-1）。

甲状腺功能减退和肾上腺皮质功能减退患者可伴有等容量性低渗性低钠血症，其临床表现和生化特征类似于 SI-

ADH。水通道蛋白-2的异常调节是其可能机制之一。妊娠时也伴有ADH释放和渴觉渗透阈值的降低，引起低钠血症。

表 14-2-1 抗利尿激素分泌异常综合征的原因

恶性肿瘤
实体肿瘤：支气管癌、胰腺癌、十二指肠癌、输尿管癌、前列腺癌、膀胱癌
淋巴瘤和白血病
胸腺瘤和间皮瘤
中枢神经系统疾病
创伤
感染
肿瘤
卟啉病
肺部疾病
结核
肺炎
真菌感染
肺脓肿
机械正压通气
药物相关
卡马西平
去氨加压素
缩宫素
长春新碱
氯磺丙脲
尼古丁
环磷酰胺
吗啡
阿米替林
选择性5-羟色胺再摄取抑制剂

（二）高渗性低钠血症 由于具有渗透活性的非离子性溶质把水从细胞内转移到细胞外液，从而稀释了血钠而导致低钠血症。高血糖所致者多为血糖控制不佳的糖尿病患者。可引起这种低钠血症的物质还有甘露醇、麦芽糖、甘油等。这些高渗性的物质除了直接提高血浆渗透压外，还可以通过渗透性利尿的作用，使血浆渗透压进一步升高，导致病情恶化。

（三）等渗性假性低钠血症 严重高脂血症、异常高蛋白血症时可伴有低钠血症。这是因为在这两种情况时，血浆中含水部分比例减少，同等血浆中测出的钠浓度也相对偏低，实际血浆内含水部分血钠和血浆渗透压均正常。

【临床表现】

低钠血症主要是神经系统症状，既与低钠血症的严重程度有关，但更与血钠浓度改变的速度密切相关。另外还与当时的血容量水平以及可能潜在的易于发生电解质紊乱的神经系统疾患有关。血浆渗透浓度降低，水分从细胞外进入细胞内，脑细胞发生水肿后，脑内发生了一系列调节反应以降低升高的颅内压：①容量调节反应：通过降低脑血流，脑脊液产生增加以降低颅内压力。②渗透压调节反应：包括细胞内K^+、Na^+、氯化物及有机溶质从细胞内移向细胞外，从而降低细胞内的渗透浓度。如果低钠血症持续存在，其他有机溶质如磷酸肌酐、肌醇、氨基酸等也从细胞内丢失。后一过程需细胞膜上转运蛋白来完成。如果低钠血症发生快且严重，超出了脑细胞的调节范围，则导致严重脑水肿的发生，产生明显的神经系统症状。

除部分极严重的血钠过低以及在极短期内发生者外，低钠血症的病死率更多是受其基本病变的影响。大多数（约2/3）患者并无症状，仅在化验时发现。血清钠浓度低于125～130mmol/L时，最早出现的症状是恶心、呕吐、不适等；当血清钠浓度低于115～120mmol/L，就会出现头痛、嗜睡，最终出现抽搐、昏迷和呼吸困难。低钠血症脑病常常是可逆的。慢性低钠血症发生神经系统症状以及脑水肿的严重程度都远低于急性低钠血症。如果慢性低钠血症患者出现症状，那么其血清钠浓度常低于110mmol/L，并常有低钠血症的急剧恶化。

【诊断】

临床上一旦发现血钠过低可按图14-2-3步骤进行诊断。

（一）确定是否真正有低钠血症 低钠血症的患者需测定血浆渗透压。若渗透压正常，则可能为严重高脂血症或少见的异常高蛋白血症所致的假性低钠血症。渗透压增高则为高血糖或其他高渗性物质引起的高渗性低钠血症。约85%的低钠血症患者是真性的低渗性低钠血症。

（二）估计细胞外液容量状况 一旦确诊为真性的低渗性低钠血症，则需进一步评估患者的容量状态。这些患者中，约25%为低容量，约25%为水肿状态，三分之一为等容量，其余的常伴有肾衰竭。

临床上没有明显的水肿，尿钠浓度低（<20mmol/L）或尿钠排泄分数低（<1%），提示继发于肾外原因的低容量性低钠血症。若低容量是由于持续的肾脏丢失，则尿钠浓度升高，伴明显的尿素排泄分数降低（<35%）。尿钾浓度升高与持续呕吐或排钾利尿药有关。SIADH时，尿钠浓度大于40mmol/L，通常超过100mmol/L。低渗性低钠血症患者无明显的低容量或高容量状态，伴有血浆尿素和尿酸浓度降低，而无甲状腺功能减退和肾上腺功能不全，则强烈提示SIADH。补钠后低钠血症无明显改善亦支持SIADH的诊断。一旦诊断SIADH，需进一步明确病因，包括相关药物的应用史、恶性肿瘤病史、脑和胸部的磁共振或CT检查等。

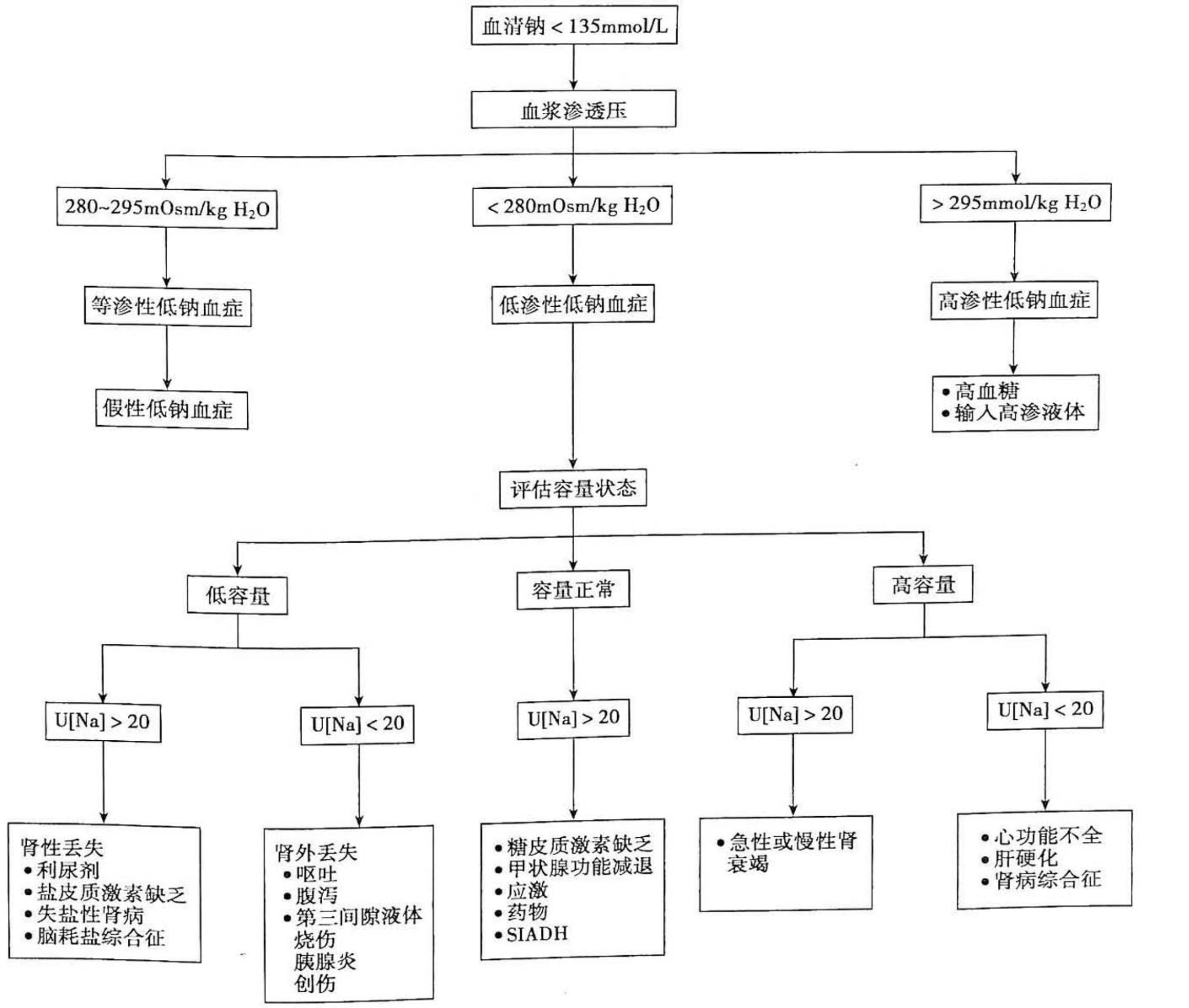


图 14-2-3　低钠血症诊断步骤

【治疗】

血钠浓度降低的速度和程度，是决定低钠血症处理方式的关键。出现于 48 小时内的低钠血症为急性情况，而 48 小时以上或更长时间的为慢性。急性的有症状的低钠血症，特别是出现严重的神经系统症状必须立即处理；而慢性无症状或轻度的低钠血症则不必紧急治疗、过快纠正。低钠血症的治疗原则首先是纠正低钠血症的病因。如因心功能不全引起的高容量性低渗性低钠血症，纠正心功能不全是最恰当有效的治疗措施，实际上低钠血症的纠正往往是原发病得到良好控制的标志之一。另一治疗原则是不论低渗性低钠血症的病因如何，需根据患者的年龄、性别、神经系统症状以及近期的血钠浓度或渗透压等决定低钠血症纠正的速度。低钠血症延迟纠正可造成持续性脑水肿，导致不可逆性神经系统损伤和死亡。相反，纠正低钠血症的速度过快则有发生渗透性脱髓鞘作用的危险，主要是脑桥部损害，称为中央脑桥性脱髓鞘形成（central pontine myelinolysis，CPM），其机制可能与钠浓度升高导致渗透性内皮细胞损伤，使含血管较多的大脑灰质释放对髓鞘有害的物质所致；也可能与低钠血症时脑组织处于低渗状态，快速补充高渗盐水可使血浆渗透压迅速升高进而造成脑组织脱水，血-脑屏障遭到破坏，有害物质透过血-脑屏障使髓鞘脱失有关。如表现为低钠血症纠正后 2～6 天出现严重的神经系统症状，甚至出现截瘫、四肢瘫痪、失语等严重并发症以及特征性的头颅磁共振检查异常，这些变化往往是不可逆的。

（一）急性症状性低钠血症　急性低钠血症（<24 至 48 小时）伴有严重的神经系统如癫痫发作或意识水平下降等，需快速纠正并根据神经系统症状的改善程度达到目标钠浓度。但即使在此种情况下，理想的血钠浓度上升速度不应超过每小时 2mmol/L，在前 12～24 小时血钠浓度的增加不应超过 12mmol/L。

1. **高容量性低钠血症**　积极治疗原发病的基础上首先要限制入水，通过水的负平衡使血钠浓度上升。其次，往

往需要输注高渗盐水(如3%),以期在允许范围内尽可能快地提高血钠浓度,尽早缓解临床症状。

可按计算所得缺钠量先补1/3,缺钠量可根据以下公式计算:

净失钠量(mmol)＝血钠浓度的改变
(mmol/L)×总体水量(kg)
(估计的总体水量女性为0.5×体重,
男性为0.6×体重)

治疗过程中常常需要合并使用呋塞米,以避免因输入高渗盐水而引发细胞外液增多。治疗过程测定尿量及尿钠量,再将排出的尿钠量加以补充而不补充水。密切监测神经系统体征和血清电解质水平。当患者病情严重,如急性肾衰竭、严重肾病综合征、重度充血性心衰,纠正低钠时输注液体往往加重容量负荷,使用利尿药时利尿反应差或是可能加重病情,这时可采取连续性肾脏替代治疗的方法。

2. 正常容量性低钠血症　以限水、利尿即可,严重时亦可输注高渗盐水。如治疗SIADH造成的明显低钠血症时,除积极处理可能的基本病因(如肿瘤、肺部疾患、中枢神经系统疾患和药物等)外,应严格限水。单纯限水(500～1000ml/d)可能是长期、主要的治疗措施,其目的就是产生负水平衡。可以使用襻利尿药,增加自由水的清除,但同时必须注意补充钠盐和钾盐,防止利尿带来的电解质丢失。

3. 低容量性低钠血症　采用等渗盐水补充血容量,有低血压者可以补充白蛋白、血浆等胶体物质。

(二) 慢性症状性低钠血症　过快纠正慢性低钠血症也会增加CPM的危险性。某些人群,如手术后的育龄妇女、服用噻嗪类利尿药的老年人、营养不良以及精神性多饮的患者在快速纠正低钠血症后发生并发症的危险性高。慢性低钠血症患者一般血钠浓度上升速度不应超过每小时0.5mmol/L,在前24小时血钠浓度的增加不应超过8mmol/L,除非伴有严重的低钠血症(＜110mmol/L)或伴有严重的神经系统症状。

(三) 无症状性低钠血症　无症状性或轻度低钠血症一般不必治疗,以处理原发疾病为主。最简单和成功的方法就是限制水的摄入。水的摄入应少于自由水的丢失(自由水的丢失包括尿量加上汗液与粪便中的含水量)。

新型选择性血管加压素V_2受体拮抗剂的面世为治疗低钠血症开辟了一条安全、特异的途径。AVP受体拮抗剂具有尿水排泄作用,与传统的"尿盐排泄药物"(如呋塞米)不同,它们能够选择性增加游离水排泄而没有明显的电解质丢失,降低尿渗透压,提高血Na^+浓度,产生有益的血流动力学变化。口服的制剂,如托伐普坦(tolvaptan),是选择性V_2受体拮抗剂;而静脉制剂如考尼伐坦(conivaptan),同时阻断V_2和V_{1a}受体。托伐普坦(tolvaptan)和考尼伐坦(conivaptan)目前在美国已批准用于治疗容量正常性低钠血症患者,其大多由SIADH所致。托伐普坦(tolvaptan)还批准用于心功能衰竭和肝硬化患者。血管加压素受体拮抗剂不能用于低容量的低钠血症患者。该类药可能有过快纠正低钠血症的风险(发生率2%),因此初始用药必需住院,密切监测血钠水平。

高钠血症

高钠血症(hypernatremia)指血钠过高(通常为大于144mmol/L)并伴血浆渗透压过高的情况。除个别情况外(输入过多含钠盐过多的液体等),本症主要是由失水引起,有时也伴失钠,但失水程度大于失钠。本病常有细胞内水分减少,因此血容量开始并不下降,但到晚期严重时仍可减少。

【病因与发病机制】

正常渗透中枢对血浆渗透压过高的反应十分敏感,一般血浆渗透压上升2mOsm/kg H_2O时即可刺激抗利尿激素分泌,促使水分从肾重吸收;同时,高渗透压造成口渴中枢兴奋,可以通过饮水而稀释血液。当水源缺乏或无法饮水、ADH释放或作用障碍、低渗性体液从肾或肾外其他途径丢失时,都可能导致高钠血症。常见于下列情况:

(一) 水摄入不足　航海迷航或沙漠中缺乏水源,昏迷、拒食、消化道病变引起饮水困难,脑外伤及脑血管意外等导致渴感中枢迟钝或渗透压感受器不敏感,原发性饮水过少症等均可引起水摄入不足导致高钠血症。

(二) 水丢失过多

1. 经肾外丢失　高热、高温环境、剧烈运动导致的大量出汗可引起水从皮肤大量丧失;喘息状态、过度换气、气管切开等可使水从呼吸道丢失过多;胃肠道渗透性水样腹泻等。

2. 经肾丢失　主要由中枢性尿崩症及肾性尿崩症或应用大量渗透性利尿药引起。中枢性尿崩症是血管加压素分泌减少引起的不同程度的多尿。肾性尿崩症为肾脏对血管加压素反应缺陷。未控制的糖尿病使大量过多溶质微粒通过肾小管而致渗透性利尿;长期鼻饲高蛋白流质饮食或使用高渗葡萄糖溶液、甘露醇、山梨醇、尿素等脱水疗法致溶质性利尿。

(三) 水转入细胞内　可见于剧烈运动、抽搐等后,由于上述原因造成细胞内小分子增多,渗透压增加,促使水进入细胞内,一般持续不长。乳酸性酸中毒时,糖原大量分解为小分子的乳酸,使细胞内渗透压过高,水转移到细胞内,也造成高钠血症。

(四) 钠输入过多　常见于静脉滴注$NaHCO_3$、过多输入高渗性NaCl等,患者多伴有严重血容量过多。

(五) 肾排钠减少　见于右心功能衰竭、肾病综合征、肝硬化腹水等肾前性少尿;急、慢性肾衰竭等肾性少尿;老人或婴幼儿肾功能不良;库欣综合征、原发性醛固酮增多症

等排钾保钠性疾病；使用去氧皮质酮、甘草类排钾保钠类药物等。

（六）特发性高钠血症 由口渴中枢障碍或 AVP 调节异常引起，病因不明。少部分病例可有脑肿瘤、肉芽肿等病变或创伤、脑血管意外等病史，确切机制不明。

【临床表现】

主要由于血钠浓度过高造成的高渗状态，使细胞内水分逸出到细胞外，导致细胞失水，特别是脑细胞失水，可造成一系列神经系统症状。包括肌无力，尤以下肢偏重；精神先较兴奋，逐渐转为抑郁、淡漠，最后可有智力下降，性格改变；肌张力增高，腱发射亢进；直至抽搐、错乱、幻觉、昏迷甚至死亡。严重高钠血症患者可有颅内出血、硬膜下血肿、大静脉窦血栓形成等，可能是因细胞严重脱水、颅内压显著下降、脑血管扭曲、血循环障碍所致。失水严重的患者还有心动过速、体温上升、血压下降等表现。发病越快，症状越明显。与低钠血症一样，缓慢发生的高钠血症症状一般相对较轻，因为脑细胞此时可以将细胞外 Na^+、K^+ 等转移到细胞内；同时还能合成许多小分子的具有渗透性的物质，主要为肌醇、谷氨酸及谷氨酰胺等，参与细胞内渗透微粒组成，从而预防细胞过度失水而致功能障碍。

其他症状根据造成本症的基本病变等情况而异。如由尿崩症引起者有明显多尿；皮肤失水过多所致者有发热；滴注过多高张性 NaCl 或 $NaHCO_3$ 引起者则有高血压、呼吸困难、咳嗽等心衰症状。

【诊断】

通常根据水摄入不足、失水过多、钠摄入过多等病史可以判断高钠血症的病因。若病因不明时，测定尿渗透压将有助于诊断。

若高钠血症伴尿渗透压超过 700～800mOsm/kgH_2O，提示下丘脑和肾功能无异常，高钠血症的原因可能为大量失水、钠负荷过多或渴觉障碍等。此时可测定尿钠浓度，若尿钠浓度低于 25mmol/L，提示水丢失或容量不足；若尿钠浓度高于 100mmol/L，提示高渗钠溶液输入过多。

若尿渗透压低于血渗透压，则为中枢性尿崩症或肾性尿崩症。此时可给予外源性 ADH 加以鉴别。若给药后，尿渗透压上升超过 50%，提示为中枢性尿崩症；若尿渗透压无明显变化，提示为肾性尿崩症。

若高钠血症伴尿渗透压 300～800mOsm/kgH_2O，可有以下原因：①较重的中枢性尿崩症。可由于内源性 ADH 的释放，或容量缺乏使至集合管的液体减少，集合管水分重吸收使尿渗透压升高。随着水分的补充和高钠血症的纠正，多尿会逐渐明显。②部分性中枢性或肾性尿崩症。根据对外源性 ADH 的反应加以鉴别。前者尿渗透压上升超过至少 50mOsm/kgH_2O，而后者无变化。③渗透性利尿。测定尿葡萄糖或尿素浓度和尿总溶质排泄（尿渗透压和每日尿量的乘积）有助于诊断，后者正常值为每日 600～900mOsm/kgH_2O，超过每日 1000mOsm/kgH_2O 提示高钠血症有溶质排泄增加参与。渗透性利尿致高钠血症者对外源性 ADH 无反应。

【治疗】

治疗原则是积极治疗原发病，控制钠摄入和不适当的钠输入。纠正细胞外液容量异常，补充水缺乏，若有液体的持续丢失予以持续液体补充。

严重症状性高钠血症的治疗建议分成两阶段。首先快速纠正细胞外液容量的缺乏（如组织低灌注、休克），然后逐步纠正水的缺乏，包括持续水丢失的补充。水的丢失量可以根据以下公式计算：

$$缺水量(L)=CBW\times[(实测钠浓度/140)-1]$$

式中，CBW 为估计的目前身体的含水量，男性为 0.5×体重(kg)，女性为 0.4×体重(kg)。

总补水量还应包括不显性失水以及尿和胃肠道的失水量。通常静脉补充葡萄糖溶液，能进食的患者可口服。有缺钾者可同时补钾。纠正高钠血症的速度不宜过快，一般不超过 0.5～1mmol/(L・h)，否则可导致脑水肿引起癫痫、永久性脑损伤或死亡。补液过程中应进行神经系统检查以调整补液量和速度。

参考文献

1. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, et al. Tolvaptan, selective oral vasopressin V_2-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med, 2006, 355: 2099.

2. Adrogue HJ, Madias NE. Hypernatremia. N Engl J Med, 2000, 342: 1493-1581.

3. The Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE) study investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med. 2004, 350: 2247-2256.

4. Zeltser D, Rosansky S, van Rensburg H, et al. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in euvolemic and hypervolemic hyponatremia. Am J Nephrol. 2007, 27: 447-457.

5. Elhassan EA, Schrier RW. Hyponatremia: diagnosis, complications, and management including V_2 receptor antagonists. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2011, 20: 161-168.

6. King JD, Rosner MH. Osmotic demyelination syndrome. Am J Med Sci. 2010, 339: 561-567.

7. Sterns RH, Hix JK, Silver S. Treatment of hyponatremia. Am J Kidney Dis. 2010, 56: 774-779.

14

第三节 钾代谢紊乱

游怀舟 顾勇 林善锬

钾离子(K^+)为机体最重要的阳离子之一。正常人体

内钾总量约为50mmol/kg体重，其中98%在细胞内，约为150mmol/L，主要分布于肌肉、肝、骨骼以及红细胞等，与细胞的容量调节、酸碱平衡、生长发育以及其他许多代谢，例如蛋白质合成、葡萄糖、氨基酸代谢及腺苷三磷酸生成等都有密切关系。细胞外液中钾的含量仅占总体钾量的2%，其中约1/4在血浆中。正常人血清钾浓度在3.5～5.0mmol/L之间。正常细胞静息膜电位与细胞内外钾、钠离子的浓度有密切关系，钾代谢障碍能影响细胞的极化功能，在神经、肌肉及心肌细胞等组织中尤为重要。

细胞内外钾浓度明显差异的维持与Na^+-K^+-ATP酶的正常运转有关。Na^+-K^+-ATP酶可以利用ATP水解所获得的能量将细胞内的3个Na^+转运到细胞外；与此同时，细胞外2个K^+被交换到细胞内。交换而进入细胞内的K^+，又可通过细胞膜上的特殊通道渗漏到细胞膜外。由于这种过程持续进行，细胞内K^+浓度可保持在相当恒定的水平。这也是形成正常细胞极化状态的原因。

正常血钾水平相对恒定的维持，依靠钾的摄入、细胞内外钾的转移以及肾对钾排泄的调节。钾的摄入主要通过饮食，其中以水果、蔬菜含钾较多。另外，肠内营养补充物中均含有很多钾盐，各种肠外营养制剂也富含钾，对肾功能不全患者使用时必须注意。胰岛素、儿茶酚胺及酸碱平衡状况决定了钾在细胞内外的转移。肾小球滤过情况和醛固酮的水平则决定了肾脏钾的排泄。结肠对钾的排泄在正常情况下并不重要，但在肾衰竭时对钾的排泄起重要的代偿作用。

胰岛素可以激活Na^+-K^+-ATP酶，从而促使K^+从细胞外转移到细胞内，主要为横纹肌、肝、脂肪等细胞。这种作用不仅对基础血K^+水平的恒定起作用，而且血K^+水平升高本身还可以刺激胰岛素分泌，进而反馈调节血K^+水平。儿茶酚胺则通过兴奋β_2-肾上腺素能受体使K^+转移到细胞内。酸中毒，主要是无机盐造成的酸中毒使K^+从细胞内转移到细胞外，血K^+浓度上升；碱中毒时K^+则从细胞外向细胞内转移。

从肾小球滤过的K^+几乎100%在近端肾小管、髓襻等部位完全重吸收，实际从尿中排出的K^+主要取决于远端肾小管，尤其是集合管对K^+的排泄。集合管主细胞是分泌K^+的主要细胞，该处的间细胞则为重吸收K^+的主要细胞。通常情况下主细胞基底侧有Na^+-K^+-ATP酶，可以将K^+从小管周围组织中逆电化学梯度转运到该细胞的细胞质内。细胞内的K^+再通过管腔侧的钾通道顺电化学梯度分泌到管腔中。此外，管腔侧还具有K^+-Cl^-协同转运子，也可将K^+分泌到管腔。

盐皮质激素对K^+的排泄起最关键的作用。该激素与其受体结合后，可以促使K^+从皮质部集合管排泄，其机制包括：①促进钾通道合成及开放；②增加Na^+-K^+-ATP酶的活力；③促进三羧酸循环、向Na^+-K^+-ATP酶提供更多的能量。

另外，到达该段肾小管滤过液的速度也极大地影响了K^+的分泌。流速越快，K^+分泌越多；反之则越少。

上述盐皮质激素与滤过液远端输送两套机制对于维持K^+平衡稳定起到十分重要的作用。例如，当细胞外液量减少时，一方面可以刺激盐皮质类固醇分泌，使K^+从皮质部集合管排泄增多；另一方面由于容量下降导致肾小球滤过率降低，钠盐从近端肾小管重吸收增加，进而使到达远端肾小管的滤液减少，K^+排泄下降，两者相互作用的结果是使血K^+水平基本不变。同样，当细胞外液量过多时，一方面因抑制盐皮质激素而减少了K^+的排泄；另一方面又由于远端肾小管输送液增多，两者相互作用避免了血钾升高。此外，在集合管间细胞的管腔侧含有H^+-K^+-ATP酶，其分泌H^+的同时可促使K^+从管腔侧转运到细胞内，这些进入细胞内的K^+又可以通过基底侧的钾通道回到管周组织中。该转运特点可能参与了某些类型肾小管酸中毒时低钾血症的发生，酸中毒可刺激上述转运，有利于K^+的吸收。

一、低钾血症

血清K^+浓度低于3.5mmol/L时称为低钾血症（hypokalemia）。低钾血症可因总体K^+过少，或者总体K^+正常、但K^+在细胞内外重新分布所致。

【病因与发病机制】

（一）钾摄入不足 机体每日摄钾量约40～120mmol，大多通过尿液排泄。与钠代谢不同，肾对钾的排泄无法降至零，在机体缺钾的情况下，肾每日排钾可以减至5～25mmol。单纯由钾摄入不足所致的低钾血症很少，大多合并有利尿药、腹泻、吸收障碍和低能量饮食等。

（二）钾损失过多 根据损失途径又可分为：

1. 消化道丢失 小肠液中含钾量较多（20～40mmol/L），在腹泻、造瘘、引流、某些肿瘤[绒毛状腺瘤、舒血管肠肽瘤（VIPoma）]等情况下可以损失很多钾，出现低血钾。多伴有代谢性酸中毒。但胃液中钾仅5～10mmol/L，因此由胃液丢失导致低钾血症时大多数患者合并肾失钾。

2. 经肾丢失 肾性失钾为低钾血症最常见的原因。肾性失钾主要由盐皮质激素增多相关疾病、肾小管功能异常的遗传性疾病、低镁血症以及药物等所引起。

（1）盐皮质激素增多相关疾病

1）原发性醛固酮增多症：是由于肾上腺皮质肿瘤或增生致醛固酮分泌增多，引起潴钠排钾。体液容量扩张使肾素-血管紧张素系统抑制。

2）糖皮质激素可纠正的醛固酮增多症：此病的发生机制是同源染色体间遗传物质发生不等交换，产生11β-羟化酶-醛固酮合成酶的基因嵌合体。11β-羟化酶转录受ACTH调控。上述嵌合基因的形成导致醛固酮合成酶受ACTH的调控。糖皮质激素可抑制ACTH，从而减少该类

患者醛固酮的合成。临床上除表现醛固酮增多症外，严重者还合并性腺功能低下。

3）肾上腺外分泌醛固酮的肿瘤：此型极为罕见，仅见于卵巢癌和肾癌，残留在这些器官中的肾上腺皮质组织恶变而成醛固酮肿瘤。它对ACTH和血管紧张素Ⅱ都不起反应，是唯一的完全自主性分泌醛固酮的病变。

4）原发性肾素增多症：主要是由于肾球旁细胞瘤分泌过多的肾素，引起继发性醛固酮升高、严重高血压和低钾血症。球旁细胞瘤为一罕见的肾良性肿瘤。肾动脉狭窄亦可有高肾素、高醛固酮血症，约15%患者伴有低钾血症，行肾动脉造影有助于鉴别。

5）糖皮质激素增多症（Cushing综合征）：Cushing综合征患者表现为糖皮质激素合成、分泌增多。皮质醇也可以和醛固酮受体结合，但是生理状态下，11β-羟类固醇脱氢酶Ⅱ把皮质醇转换为皮质酮，后者不能与盐皮质激素受体（MR）结合。但在Cushing综合征，大量的皮质醇的产生可导致低钾血症和代谢性碱中毒。

6）似盐皮质激素增多症（apparent mineralocorticoid excess，AME）：盐皮质激素受体（MR）可以被醛固酮（盐皮质激素）和皮质醇（糖皮质激素）激活。生理状态下，血中皮质醇的浓度远高于醛固酮。醛固酮靶细胞（如集合管细胞）表达的11β-羟类固醇脱氢酶Ⅱ能将皮质醇转变为皮质酮，使其失去与MR的作用。11β-羟类固醇脱氢酶Ⅱ异常或受到抑制，使循环中糖皮质激素直接与MR结合，产生大量盐皮质激素样作用。为一种常染色体隐性遗传病，以高血压、低血钾和血浆低肾素、低醛固酮活性为特征。低盐饮食或安体舒通（螺内酯）治疗有效，但氢化可的松或ACTH治疗可使病情加重。

（2）肾小管功能异常的遗传性疾病：Bartter综合征是具有低钾性代谢性碱中毒、高醛固酮血症、对血管紧张素Ⅱ的加压反应减弱、血压正常及肾小球旁器增生等特征的一组常染色体隐性遗传性疾病。现已明确经典型Bartter综合征是由于编码髓袢升支粗段（TAL）管腔侧Na^+-K^+-2Cl^-协同转运子（NKCC2）、ATP调节的钾通道（ROMK）以及基侧膜一种特殊的氯通道（CLCNKB）的基因突变，导致相应离子转运障碍，使Na^+重吸收减少所致。

Gitelman综合征是Bartter综合征的一种亚型，是远曲小管（DCT）上编码噻嗪类利尿药敏感的Na^+-Cl^-协同转运子（NCCT）的基因变异所致。Gitelman综合征合并有明显的低钙尿症及低镁血症。

Liddle综合征是常染色体显性遗传性疾病，主要表现为容量依赖性高血压，血浆肾素活性减低，常伴有明显的低钾血症。上述临床表现类似于原发性醛固酮增多症，但在这些患者中醛固酮的分泌率却是明显降低的，所以Liddle综合征又称为假性醛固酮增多症。现已明确其病变基础为肾集合管上皮细胞中的上皮钠通道（ENaC）发生变异所致。ENaC具有α、β、γ三种亚单位，Liddle综合征由于β或γ亚单位的PY基序发生了变异，使ENaC活力增加，对Na^+的通透性明显增加，Na^+重吸收明显增加，血容量扩张导致血压升高；同时促使钾从尿中大量丢失，导致低钾血症。因此其治疗用醛固酮受体拮抗剂无效，而阿米洛利和氨苯蝶啶有效。

（3）代谢性酸中毒：代谢性酸中毒可以抑制NaCl在近端肾小管的重吸收。Ⅰ型肾小管酸中毒发病机制为远端肾小管泌H^+障碍或H^+反漏。由于Na^+-H^+交换减少，则Na^+-K^+交换增强，尿钾排出增多，引起低钾血症。成人起病的Ⅰ型比较多见的原因是干燥综合征。Ⅱ型肾小管酸中毒发病率低于Ⅰ型，发病机制为近端小管HCO_3^-重吸收障碍，引起Na^+-H^+交换相应减少，增多的钠和HCO_3^-被运送到皮质集合管，增加钾的分泌。

（4）低镁血症：任何原因的低镁血症都能导致缺钾或低钾血症，尤其是血清Mg^{2+}低于0.5mg/dl。低钾血症也常见伴发镁的缺乏，常见于小管疾病，如氨基糖苷类抗生素肾中毒。镁的缺乏抑制肌肉Na^+-K^+-ATP酶活性，尿钾排泄增多。低镁引起尿钾排泄增加的原因包括：醛固酮分泌增加、髓袢升支粗段管腔膜钾通道活性增加。

（5）药物：利尿药是引起低钾血症的重要原因，它们通过增加远端小管流量、Na^+的运输，促进K^+分泌。噻嗪类比袢利尿药更容易导致低钾血症，噻嗪类利尿药减少Ca^{2+}的分泌，袢利尿药增加Ca^{2+}的排出，远端肾单位管腔Ca^{2+}浓度升高，使管腔侧驱动K^+分泌的负电位降低。

其他导致低钾血症的药物包括大剂量青霉素类抗生素、两性霉素B、顺铂等。

3. 汗液失钾增加　高温下剧烈运动大量出汗而未及时补钾时，可引起低钾血症。囊性纤维化病时也可引起钾从汗液的大量丢失。

（三）细胞外钾过多地转移到细胞内

1. 碱中毒　碱中毒时细胞内氢离子进入细胞外，而部分钾离子和钠离子进入细胞。但碱中毒本身引起钾转移的作用较小，低钾血症多在碱中毒合并应用利尿药、呕吐或醛固酮增多症的情况下发生。

2. 胰岛素增多　胰岛素可通过增加Na^+-K^+-ATP酶的活力促进钾转移入骨骼肌细胞和肝细胞，此作用在胰岛素治疗糖尿病酮症酸中毒或严重的非酮症高血糖症时更明显。

3. β-肾上腺素活性增加　儿茶酚胺可通过$β_2$-肾上腺素受体，增加Na^+-K^+-ATP酶的活力，促进钾进入细胞内。因此在应激情况下（如冠状动脉缺血、茶碱中毒）引起的肾上腺素释放增加，以及应用β肾上腺素激动剂（如沙丁胺醇、特布他林或多巴胺）治疗哮喘、心功能衰竭或预防早产时，均可引起血钾降低。

4. 低钾性周期性麻痹　以周期性发作肌无力或麻痹合并低钾血症为特点。急性发作时钾迅速转移至细胞内可使血钾浓度降低至1.5～2.5mmol/L，常在机体肾上腺素

或胰岛素释放增加时发生，如进食较大量碳水化合物、运动或应激时诱发。低钾血症常伴低磷血症和低镁血症。本病可为家族性和获得性。家族性为常染色体显性遗传，大多为骨骼肌二氢吡啶敏感的钙通道的 α1 亚单位突变引起，部分与骨骼肌钠通道 SCN4A 突变有关。获得性者由甲状腺功能亢进引起，过多的甲状腺素能够增加 Na^+-K^+-ATP 酶的活力，增加对肾上腺素和胰岛素的敏感性。

5. 血细胞生成明显增多　血细胞生成迅速增加时由于新生细胞摄取钾可引起低钾血症，常见于叶酸和维生素 B_{12} 治疗巨幼细胞性贫血或粒-单核细胞集落刺激因子(GM-CSF)治疗粒细胞减少症后。

6. 低温　意外的或诱导的低体温可使钾进入细胞内，使血钾浓度降至 3.0～3.5mmol/L。

7. 钡中毒　钡离子可以阻断 K^+ 通道，使细胞内 K^+ 不能弥散到细胞外。

8. 氯喹中毒　急性氯喹中毒时由于钾迅速进入细胞内常发生低钾血症，严重病例血钾可降至 2.0mmol/L 以下，可予肾上腺素治疗。

【临床表现】

低钾血症的表现取决于血钾降低的速度和程度。血 K^+ 在 3.0～3.5mmol/L 之间者称为轻度低钾血症，症状较少；血 K^+ 在 2.5～3.0mmol/L 之间为中度低钾血症，可有症状；血 K^+ <2.5mmol/L 为重度低钾血症，出现严重症状。慢性失钾者，临床症状可不明显。

（一）对中枢神经系统的影响　轻度低钾血症患者常表现为精神萎靡、神情淡漠、倦怠。重者有反应迟钝、定向力减弱、嗜睡甚至昏迷。

（二）对肌肉的影响　对骨骼肌的影响表现为四肢软弱无力，严重时可出现软瘫。一般从下肢开始，以后逐渐累及上肢，严重者可影响呼吸肌。四肢肌张力降低，腱反射减弱甚至消失。此外，钾对骨骼肌的供血有调节作用，严重缺钾时，肌肉收缩不能从细胞内释出足够的钾使血管扩张，导致骨骼肌供血不足，引起肌肉痉挛、缺血性坏死和横纹肌溶解。对平滑肌的影响表现为食欲减退、消化不良、腹胀、恶心、呕吐、便秘等，严重时可出现麻痹性肠梗阻。

（三）对心脏的影响　低钾血症对心脏的主要影响为心律失常。轻度低钾血症多表现为窦性心动过速、房性期前收缩及室性期前收缩。重度低钾血症可致室上性或室性心动过速及室颤。心电图对于低钾血症有较特异的诊断价值，一般最早表现为 ST 段压低，T 波压低、增宽、倒置，并出现 U 波，Q-T 间期延长；随着血钾进一步下降，出现 P 波幅度增高，QRS 增宽。补钾后，上述改变很快可以获得改善。

（四）对肾的影响　长期慢性缺钾时，肾小管上皮细胞可出现空泡样变性，还可有肾间质纤维化，肾小管萎缩和扩张。肾对尿液的浓缩能力下降，患者常有多尿和低比重尿，并因反复发作的慢性间质性肾炎而致慢性肾衰竭。

【诊断】

低钾血症患者需进行详细的病史采集、体格检查及实验室检查明确低钾血症的原因。首先需除外由异常白细胞摄取钾所造成的假性低钾血症。其次，是否有激素、药物、周期性瘫痪或其他导致钾从细胞外转移至细胞内的因素存在。若以上均可除外，则低钾血症由钾从肾、胃肠道及皮肤丢失所引起。

尿钾测定有助于判断病因。低钾血症情况下，尿钾浓度>30mmol/L 提示肾性失钾，而肾外失钾尿钾一般<20mmol/L。另外判断尿钾排泄情况的方法是计算跨小管钾梯度(transtubular potassium gradient，TTKG)，其计算公式如下：

$$TTKG=(尿[K^+]/血[K^+])/(尿渗透压/血渗透压)$$

正确应用 TTKG 的前提是尿钠浓度需>25mmol/L，且尿渗透压≥血渗透压。低钾血症患者，正常肾脏应启动保钾机制，TTKG 需<2～3，若 TTKG>3，需考虑肾性失钾。

低钾血症的诊断步骤如图 14-2-4 所示。

【治疗】

（一）钾盐的补充　低钾血症时进行钾盐的补充主要是根据低钾血症的严重程度，是否有低钾的症状和体征(如心律失常、瘫痪等)，是否有伴发疾病以及是否有钾的持续丢失等进行。

在补钾治疗之前首先要评价体内的缺钾量。由于血清钾浓度和体内总钾储备没有严格的相关性，因此只能估计体内的缺钾量。如果排除了钾向细胞内转移的原因，一般来说，体内总钾储备每减少 200～400mmol，血清钾下降 1mmol/L。

钾盐的种类根据伴随钾丢失的阴离子种类而定。氯化钾最为常用，亦最有效，特别适用于伴应用利尿药、呕吐、醛固酮增多症的代谢性碱中毒的患者。碳酸氢钾、枸橼酸钾适用于伴代谢性酸中毒的患者。若钾的丢失伴有磷的丢失(如糖尿病酮症酸中毒)，可以补充磷酸钾。

轻度低钾血症可鼓励患者进食含钾较多食物，如橘子、香蕉、咖啡等。补钾的途径：若患者能够口服药物，则以口服氯化钾为佳；静脉补钾适用于不能口服药物的患者以及急性严重的低钾血症导致心律失常、肢体瘫痪、横纹肌溶解等情况。外周静脉补钾的浓度不超过 60mmol/L，浓度过高将导致静脉的疼痛或坏死。

补钾的量决定于患者体内缺钾的量以及患者的临床症状。大多数患者为轻至中度低钾血症，血清钾浓度多为 3.0～3.5mmol/L。这些患者无须紧急治疗，补充缺失的钾及纠正导致钾丢失的潜在原因即可。可给予口服氯化钾，

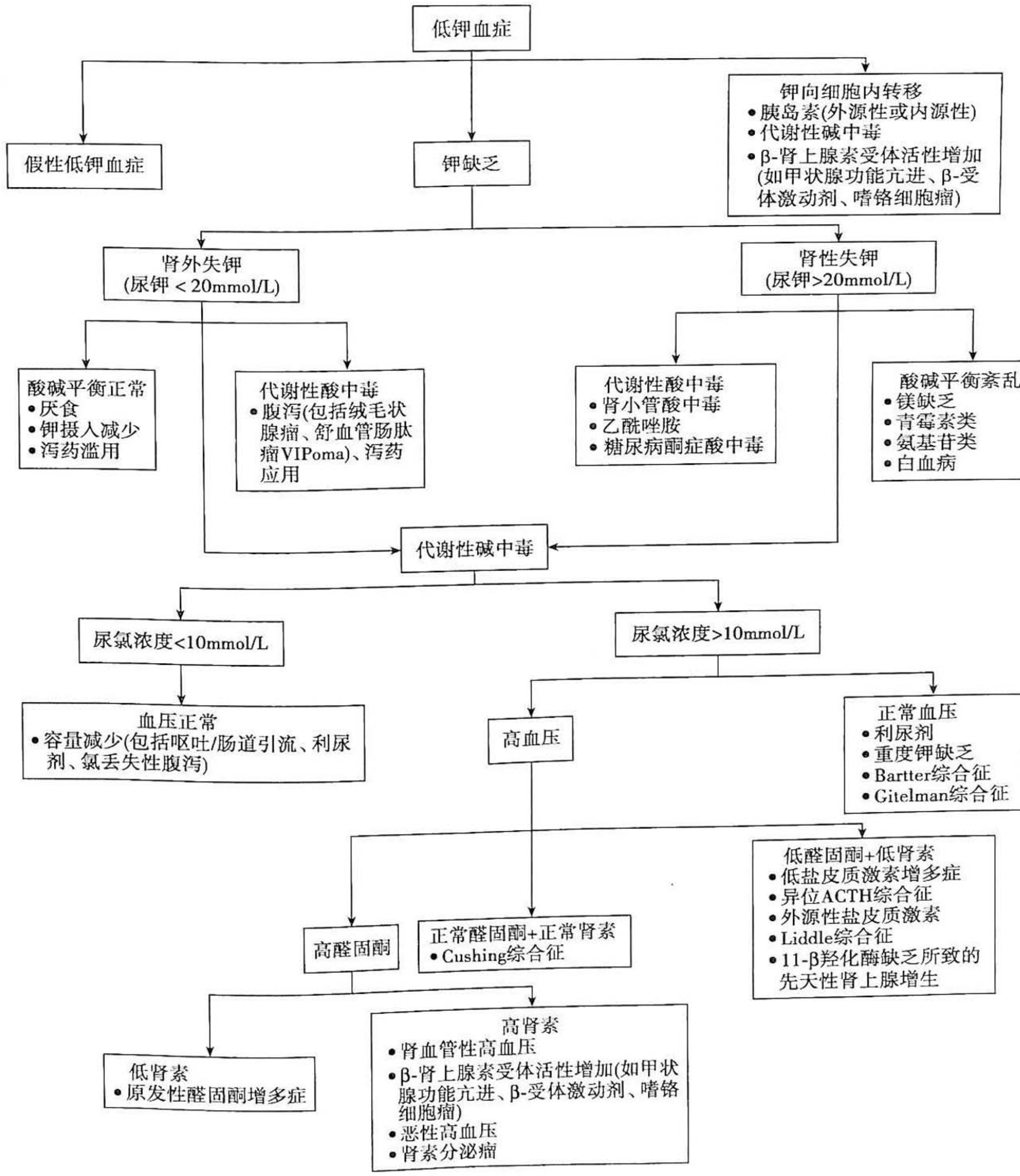


图 14-2-4　低钾血症的诊断步骤

常用剂量为 60～100mmol/d，分次服用。通常口服 40～60mmol 钾盐后血钾浓度可上升 1.0～1.5mmol/L，口服 135～160mmol 钾盐后血钾浓度可上升 2.5～3.5mmol/L。但上述血钾的上升将是暂时的，因为大多数补充的钾将进入细胞内补充细胞内钾的缺失，因此补钾过程中应密切进行血钾浓度的监测。静脉内补钾浓度通常为每升溶液含钾 20～40mmol，补钾速度通常不超过 10～20mmol/h。若静脉内补钾超过 10mmol/h，需进行心脏监护。需要紧急纠正的低钾血症较为少见，如危及生命的心律失常或瘫痪。可对这些患者更高浓度（经外周静脉滴注，每 100ml 溶液中最高含钾 10mmol；经中心静脉滴注，每 100ml 溶液中最高含钾 40mmol）和更高速度（最高达 40mmol/h）的补钾，需通过中心静脉并且应用微量泵滴注。必须指出，迅速补钾仅限于极其严重的危及生命的低钾血症，必须严密监测血钾、肌张力及进行持续性心电监护。一旦危重情况纠正，需减慢补钾速度。

（二）纠正伴随的水、电解质、酸碱平衡紊乱　低钾血症常常伴随着体内液体其他成分的丢失，如水、Na^+、Cl^-、HCO_3^- 或酸等。及时纠正低钾血症伴随的水、电解质、酸碱平衡紊乱，尤其是低镁血症，常常是治疗低钾血症的有效

措施。有时需低镁血症纠正后，顽固性低钾血症方可纠正。

（三）去除引起钾缺失的原因　如积极治疗腹泻、肾上腺皮质肿瘤等。原发性醛固酮增多症患者，使用潴钾利尿药效果较好。另外，Bartter 综合征除补钾外，还可使用潴钾利尿药、吲哚美辛等。

二、高钾血症

血 K^+ 浓度高于 5.5mmol/L 时，称为高钾血症（hyperkalemia）。除外钾由细胞内转移至细胞外的情况，高钾血症通常反映总体钾过多。

【病因与发病机制】

（一）钾摄入过多　由于肾有很强的排钾能力，正常人即使摄入过多含钾的食物，也不会产生高钾血症。常见高钾血症主要发生在肾功能不全患者，接受含钾的静脉补液者更易发生。通常无钠食盐或无盐酱油中含钾量很高，每克无钠食盐含钾量为 10～13mmol，每小匙无盐酱油可含钾 200mmol。

（二）钾在细胞内外重新分布　导致细胞内外钾分布改变而使血钾上升的情况主要有：细胞损伤、高渗透压血症、酸中毒、药物、毒物以及高钾性周期性麻痹等。细胞损伤见于横纹肌溶解、化疗后肿瘤细胞大量溶解以及大量溶血等。高渗透压血症可以造成细胞皱缩，细胞内钾浓度升高，可达 1～2mmol/L 以上，有利于 K^+ 的外逸。甘露醇的使用以及糖尿病酮症酸中毒未使用足够胰岛素都是常见的导致高渗透压血症的原因。

代谢性酸中毒，特别是由 HCl、NH_4Cl 等引起者最易诱发高钾血症；而由有机酸如 β-羟丁酸或乳酸引起者则较少发生。两者的差别主要是对细胞内钾释放的影响不同。无机酸可以造成更明显的细胞内酸化，从而促使细胞膜明显极化，更多的钾可以释出；有机酸的溶解不如无机酸完全，因此对膜极化的影响相对较小，钾的逸出也较少。另外，酸中毒可以刺激集合管间皮细胞上的 H^+-K^+-ATP 酶，可促进 K^+ 重吸收。酸中毒还可以改变集合管细胞上钾通道的开放率而使 K^+ 分泌减少，后者又可能与酸中毒一起促进氨的生成，进而再通过该机制抑制 Na^+ 重吸收，减少 K^+ 的排泄等。

洋地黄药物或河豚毒素等中毒可引起严重高钾血症。

高钾性周期性麻痹较低钾性周期性麻痹明显少见。本病是由于骨骼肌细胞钠通道的 α 亚单位的点突变所致。

（三）肾排泄钾障碍　主要由盐皮质激素减少、原发性远端肾单位 Na^+ 输送减少以及皮质集合管功能异常等引起。

盐皮质激素减少可以由低肾素性低醛固酮血症（常见于糖尿病肾病、小管间质性肾炎等）、选择性低醛固酮血症（常见于应用肝素后）以及艾迪生（Addison）病等引起。

原发性远端肾单位 Na^+ 输送减少引起肾潴钾多见于少尿型急性肾衰竭、急性肾小球肾炎、Ⅱ型假性醛固酮减低症（Gordon 综合征）等。Gordon 综合征主要由于氯和钠在远端肾小管和邻近的连接段重吸收过多，致使 K^+ 在皮质集合管排泄减少，表现为高血压、肾功能正常和高钾血症。本病对噻嗪类利尿药有效，可能与该段 Na^+-Cl^- 协同转运子畸变有关或远端肾单位丝氨酸苏氨酸激酶 WNKs 突变有关。

皮质集合管异常可导致肾潴钠而产生高钾血症，主要见于Ⅰ型假性醛固酮减低症、小管间质性肾炎、梗阻性肾病、钠通道阻断药及盐皮质类固醇受体阻断药的使用等。其中Ⅰ型假性醛固酮减低症是由于上皮钠通道（ENaC）突变引起通道失活所致；钠通道阻断药有氨甲咪、四甲基吡嗪（TMP）和戊烷嘧啶，在肾移植患者中使用可能造成严重血钾过高。梗阻性肾病常有高钾血症，可能与酸中毒以及肾小管上皮细胞对盐皮质类固醇反应低下有关。

【临床表现】

（一）对骨骼肌的影响　血清钾浓度 5.5～7.0mmol/L 时，细胞外液钾浓度上升，静息膜电位降低，相当于部分去极化，肌肉的兴奋性增强，临床上可出现肌肉轻度震颤，手足感觉异常。当血清钾浓度 7～9mmol/L 时，骨骼肌的静息电位过小，肌肉细胞不易被兴奋，形成去极化阻滞，出现肌肉软弱无力，腱反射减弱或消失，甚至出现迟缓性麻痹等症状。肌肉症状常出现于四肢，然后向躯干发展，也可波及呼吸肌。

（二）对心脏的影响　高钾血症对机体的主要危险是重症高钾血症能引起心室颤动和心脏骤停。高血钾对心肌细胞兴奋性、自律性、传导性以及神经（如迷走神经）的影响，加上其他电解质异常及血 pH 改变的参与，高钾血症对心律的影响极为复杂，可见到各种心律失常，包括各种缓慢性心律失常，如房室传导阻滞、窦性心动过缓等；也可发生快速性心律失常，如窦性心动过速、频繁的室性期前收缩、室性心动过速和心室颤动。心电图一般先呈 T 波高尖，Q-T间期缩短，随后 T 波改变更加明显，QRS 波渐增宽伴幅度下降，P 波形态渐渐消失，所有这些改变综合后使患者心电图呈正弦波形。由于许多高钾血症常同时合并低钙血症、代谢性酸中毒以及低钠血症等，这些情况有时也对心电图改变有影响，因此必须仔细加以分析方能确诊。

【诊断】

应通过详细的病史、体格检查和实验室检查明确高钾血症的原因。病史和体格检查侧重于用药史（如血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、NSAIDs、甲氧苄啶/磺胺甲噁唑等），饮食史（如代盐品），肾衰竭，尿量减少，血压，容量状态。初始的实验室检查包括全血细胞计数、电解质、肾功能、血清渗透压、尿 pH、尿渗透压、尿肌酐和电

解质等。用血清和尿渗透压计算跨小管钾梯度（TTKG）。

高钾血症时 TTKG 应大于 7～8。TTKG＜7 提示远端肾小管分泌钾功能受损（继发于醛固酮减少症或醛固酮抵抗）。

高钾血症的诊断首先要除外由于溶血等原因所致的假性高钾血症。其次，明确有无钾在细胞内外重新分布的情况[如显著高血糖和（或）甘露醇、盐酸精氨酸、氯琥珀胆碱、地高辛、β受体阻断药的用药史等]。然后考虑是否存在钾的摄入和排出的失衡，结合钾的摄入（包括代盐品、钾的补充）、肾功能情况和血浆肾素、皮质醇、醛固酮水平等加以判断。高钾血症的诊断如图 14-2-5 所示。

【治疗】

当血钾＞6mmol/L；或者有心律失常、心电图有典型高钾表现；或者有高钾所致的典型神经肌肉症状时，必须进行紧急处理。促使血钾水平下降的措施主要有：

（一）葡萄糖酸钙　可直接对抗血钾过高对细胞膜极化状况的影响，使阈电位恢复正常。常用为 10% 葡萄糖酸

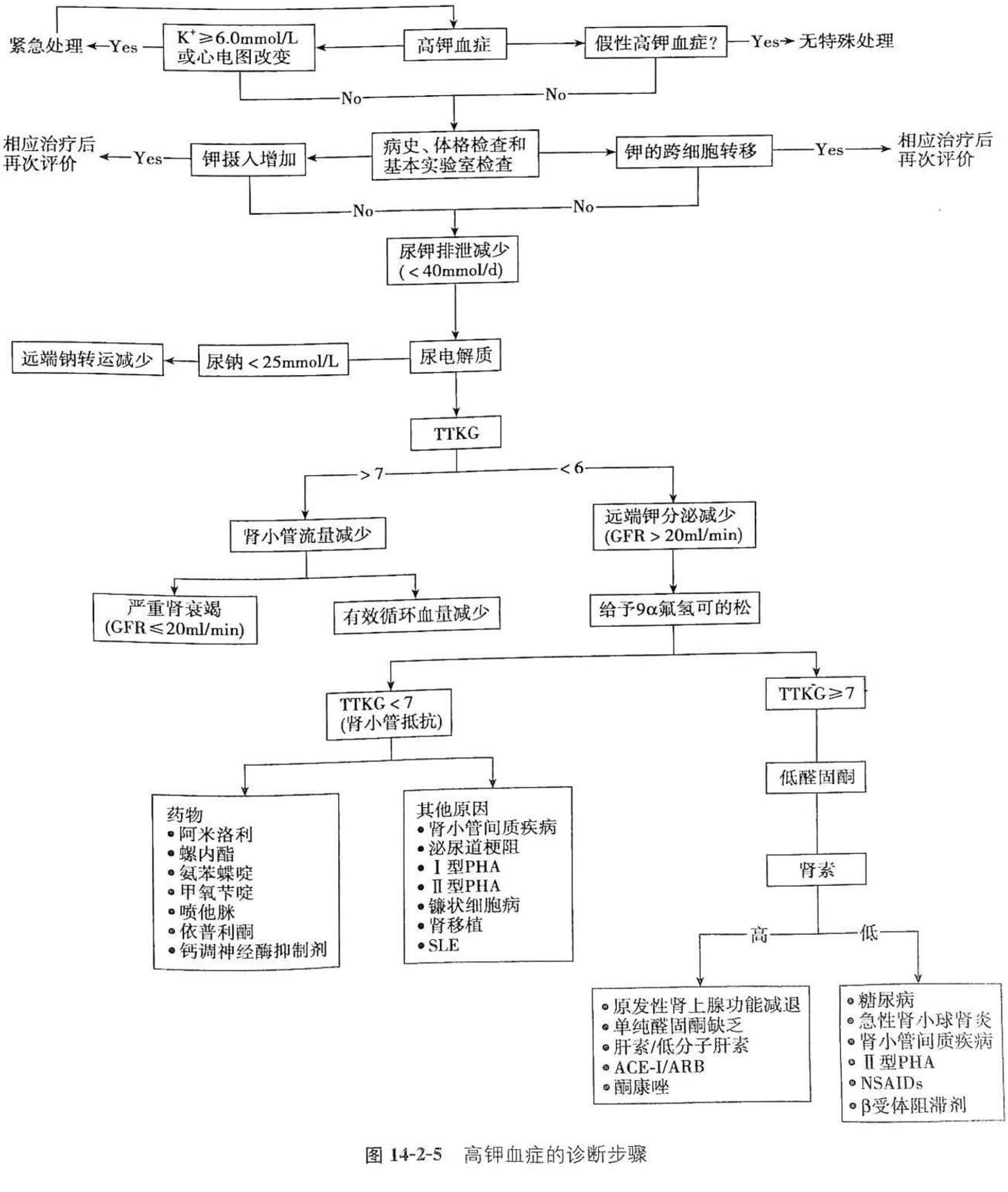


图 14-2-5　高钾血症的诊断步骤

钙溶液 10～20ml，稀释后在心电监护下缓慢静脉注射。本法起作用很快，治疗后 1～3 分钟即可见效，但持续时间较短，仅 30～60 分钟。如 10～20 分钟后未见效果可重复注射，但对使用洋地黄类药物者应慎用。

(二) 碳酸氢钠　除对抗高钾对细胞膜的作用外，还能促使钾进入细胞内。可用 5%$NaHCO_3$溶液静脉滴注。用后 30～60 分钟起作用，并持续数小时。本法优点为纠正高钾血症的同时还可纠正酸中毒，但在合并心力衰竭者慎用。小部分病例由于注射后快速产生碱血症，可诱发抽搐或手足搐搦症，此时可同时注射葡萄糖酸钙或氯化钙以对抗。

(三) 葡萄糖和胰岛素　胰岛素可促使细胞对 K^+ 的摄取，从而使血钾下降，同时注射葡萄糖则可防止低血糖出现。使用方法为 10U 胰岛素加 30～50g 葡萄糖(10%葡萄糖液 300～500ml)持续静脉滴注，持续 1 小时以上。注射开始后 30 分钟起效，持续时间为 4～6 小时。通常应用上述剂量后血钾可下降 0.5～1.2mmol/L。

(四) 利尿药　常用襻利尿药(如呋塞米 40～100mg)或噻嗪类利尿药，可促使钾从肾排出，但肾功能障碍时效果欠佳。

(五) 离子交换树脂　可用降钾树脂(聚磺苯乙烯)15g 口服，每日 2～3 次；如不能口服可予以灌肠。降钾树脂的起效时间：口服约 1～2 小时，灌肠为 4～6 小时。每 50g 降钾树脂大约可使血钾下降约 0.5～1.0mmol/L。除恶心、便秘等副作用外，本药还同时可使 Ca^{2+} 从肠道排出，引起低钙血症。另外，降钾树脂中所含 Na^+ 与血 K^+ 交换后进入体内，引起容量扩张，在心功能不全者有可能促发心力衰竭。

(六) 透析　为最快和最有效的方法。可采用血液透析或腹膜透析，血液透析对钾的清除速度明显快于腹膜透析，血液透析每小时可清除 25～50mmol 钾，与血清钾浓度、血流量、透析器、透析液钾浓度等有关。腹透透析应用普通标准透析液在每小时交换 2L 的情况下，大约可交换出 5mmol 钾，连续透析 36～48 小时可以去除 180～240mmol 钾。

(七) 其他　包括处理原发疾病(如清创、排出胃肠道积血)及避免摄入含钾过多的饮食(如水果、咖啡等)。如酸中毒为诱发高钾血症的原因，应尽快同时纠正酸中毒。停用可使血钾水平上升的药物，包括抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统的药物、β 肾上腺素能受体阻断剂、吲哚美辛及抑制钾在远端肾小管分泌的药物(如螺内酯、氨苯蝶啶)等。

参考文献

1. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. N Engl J Med, 2004, 351:543-551.

2. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. Arch Intern Med, 2009, 169:1156-1162.

3. Khanna A, White WB. The management of hyperkalemia in patients with cardiovascular disease. Am J Med, 2009, 122: 215-221.

4. Lippi G, Favaloro EJ, Montagnana M, et al. Prevalence of hypokalaemia: the experience of a large academic hospital. Intern Med J, 2010, 40:315-316.

5. Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, et al. Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective? J Am Soc Nephrol, 2010, 21:733-735.

第四节　钙代谢紊乱

游怀舟　顾勇　林善锬

成人体内总钙量约 1000～1300g，99%以骨盐形式存在于骨和牙中，其余存在于各种软组织中，细胞外液钙仅占总钙量的 0.1%，约 1g 左右。成人血钙水平约为 2.2～2.6mmol/L(8.8～10.4mg/dl)，以 3 种形式存在：①游离钙：是起直接生理作用的部分，约占总血钙的 50%，其值介于 1.17～1.3mmol/L(4.7～5.2mg/dl)。②蛋白结合钙：约 40%总血钙与血浆蛋白结合，主要是白蛋白，其值受血液 pH 及血浆蛋白浓度的影响。③可扩散结合钙：其余 10%为与有机酸结合的钙，如枸橼酸钙、柠檬酸钙、磷酸钙等。可扩散结合钙和游离钙可扩散通过生物膜(如肾小球滤过膜)。这三种形式的钙处于动态平衡，不断交换之中，$[Ca^{2+}]$与血 pH 有关，如在 pH=6.8 时，Ca^{2+} 约占血钙总量的 58.3%；pH=7.8 时占 37.5%。

保持体钙贮备和最终血浆钙浓度依赖于饮食中钙摄入、肠道钙吸收和钙在粪、尿中的排泄。每日平衡膳食，粗略估计摄入钙 1000mg，约 400mg 从食物中被吸收，200mg 经胆、胰、肠排泄，净吸收为 200mg。正常人粪钙排量约占摄入量的 75%～80%，由食物中未被吸收的钙和消化液中的钙组成。尿钙约占钙摄入量的 20%。

钙离子在细胞内外起多种作用。细胞质中游离钙作为细胞内的一种主要第二信使参与调节细胞增殖、分化、运动、肌肉收缩、激素分泌、糖原代谢及神经元兴奋性等；细胞外钙还参与了成骨、凝血、酶活性的调节、降低毛细血管通透性等。细胞外钙离子浓度的恒定基于两个关键的因素：第一，感知细胞外 Ca^{2+} 的细胞，如甲状旁腺细胞、甲状腺 C 细胞及肾近端小管细胞，通过细胞表面细胞外 Ca^{2+} 感知受体(CaR)来感知细胞外 Ca^{2+} 的细微波动，当细胞外 Ca^{2+} 失衡时，能分别调节甲状旁腺激素(PTH)、降钙素(CT)及 $1,25\text{-}(OH)_2D_3$ 的释放，使 Ca^{2+} 趋于正常。第二，效应组织，如骨、肠及肾。甲状旁腺细胞、甲状腺 C 细胞及肾近端小管细胞通过释放激素作用于效应组织来完成调节 Ca^{2+} 浓度。

肾可以将游离钙和可扩散结合钙从肾小球滤过，每日总量可达 10g 左右，绝大多数都被肾小管重吸收，每日经尿

排泄的钙约200mg。其中50%～60%可经近端肾小管重吸收，其吸收与钠、水重吸收的比例相似。在近曲小管，钙进入细胞后经位于基侧膜的Ca^{2+}-ATP酶泵出到细胞外液中。20%～30%滤过的钙可在髓襻被重吸收，主要在粗段，由该段Na^+、Cl^-重吸收所造成的管腔正电性促使Ca^{2+}进入细胞内，以后经基侧膜Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATP酶的泵作用而转运出细胞。襻利尿药可阻断该部钙的重吸收。远端小管和集合管虽然只负责最后15%滤过钙的重吸收，但因为该处钙重吸收可以与钠、水完全分开，同时受许多激素、利尿药等的影响，因此对钙平衡的调节起很大的作用。

影响肾对钙重吸收的因素有：①PTH：可以增加皮质部髓襻升支粗段、远曲小管、集合管等部位对钙的重吸收。②维生素D：主要作用于远端肾小管，通过钙结合蛋白，使钙吸收增多。③细胞外液（ECF）容量：ECF扩张可减少钙吸收，ECF减少则促进钙的吸收。④酸碱平衡：代谢性酸中毒促进钙排泄，代谢性碱中毒则减少钙排泄。⑤磷酸盐：磷酸盐的缺乏可促使尿钙排出增加。⑥高钙血症：一方面可通过对PTH的影响，降低GFR，使尿钙排出减少；另一方面又使近端肾小管钙、钠排泄增加；通常情况下后者作用较前者为大。⑦利尿药：襻利尿药促使尿钙排泄。噻嗪类利尿药应用早期对尿钙排泄影响不大，长期应用则可明显减少尿钙排泄，这一作用可用于治疗特发性高钙尿症。

一、低钙血症

血清蛋白浓度正常时，血钙低于2.2mmol/L时称为低钙血症（hypocalcemia）。低钙血症一般指游离钙低于正常值。酸中毒或低蛋白血症时仅有蛋白结合钙降低；反之，碱中毒或高蛋白血症时，游离钙虽降低，但蛋白结合钙增高，故血清钙仍可正常。

【病因与发病机制】

（一）甲状旁腺功能减退　包括原发性和继发性甲状旁腺功能减退，使PTH合成和分泌减少。原发性甲状旁腺功能减退是一组多原因疾病，如先天性甲状旁腺发育不全或不发育、DiGeorge综合征、自身免疫性多腺体综合征Ⅰ型等。继发性甲状旁腺功能减退较为常见，多见于甲状腺或甲状旁腺手术及颈部恶性肿瘤手术后；对恶性甲状腺肿瘤作放射治疗使甲状旁腺同时受损；少数见于Grave's病患者接受放射性碘治疗、浸润性疾病如血色病、肝豆状核变性、转移性肿瘤等。另外，骨饥饿综合征（hungry bone syndrome）是手术后导致低钙血症的又一原因，见于严重甲状旁腺功能亢进伴骨病的患者在甲状旁腺切除后，造成相对的甲状旁腺功能减退使大量Ca^{2+}进入骨细胞所致。严重的镁缺乏是功能性甲状旁腺功能减退的常见原因，能导致PTH分泌障碍及效应组织如骨和肾对PTH作用的抵抗。新生儿低钙血症可由先天性甲状旁腺功能减退引起，或由于母亲患有甲状旁腺功能亢进或家族性良性高钙尿症而存在高钙血症，从而使新生儿导致暂时的甲状旁腺功能减退。

另外还有假性甲状旁腺功能减退症（pseudohypoparathyroidism，PsHP），是由于周围组织（肾小管上皮细胞和骨）对PTH的作用抵抗，表现为血钙降低，血磷升高，与甲状旁腺功能减退的表现相似，但甲状旁腺本身无病变，低钙刺激甲状旁腺增生，PTH分泌增加，因而血清PTH常升高。

（二）维生素D代谢障碍

1. 维生素D缺乏　多见于营养不良，食物中缺乏维生素D，特别是接触阳光过少时。维生素D缺乏亦可见于脂肪吸收不良的情况，如慢性腹泻、脂肪泻、慢性胰腺炎、囊性纤维化、原发性胆汁性肝硬化、短肠综合征及胃切除术后的患者。

2. 维生素D羟化障碍　见于肾衰竭、肝病、遗传性1α羟化酶缺陷、维生素D依赖性骨质软化症Ⅰ型等疾病。由于维生素D的羟化障碍，体内不能有效地生成活性维生素D_3。另外还有维生素D依赖性骨质软化症Ⅱ型，由于维生素D受体突变引起。

3. 维生素D分解代谢加速　长期应用抗癫痫药苯巴比妥能有效地增强肝微粒体酶的活性，使维生素D及25-(OH)D_3在肝的分解代谢加速。苯妥英钠虽对维生素D分解代谢无直接作用，但能减少钙从骨中释放及减少肠对钙的重吸收，亦能导致低钙血症。同时抗癫痫药的使用均能增强维生素D的需要量。

（三）肾衰竭　各种原因造成的肾衰竭，均可出现低钙血症。慢性肾衰竭低血钙发生的主要机制有：①高血磷：因肾小球滤过率降低，磷酸盐排出受阻，血磷升高，而钙磷乘积为常数，故血钙降低；②维生素D羟化障碍，使钙的吸收减少；③骨对抗PTH，使骨钙动员受阻；④慢性肾衰竭时，消化道症状明显，活性维生素D不足，导致肠钙吸收减少。

（四）药物

1. 用于治疗高钙血症及骨吸收过多的药物，如二膦酸盐、普卡霉素（光辉霉素）、降钙素、硝酸镓、磷酸盐等。

2. 抗惊厥药　能通过改变维生素D代谢导致低钙血症。

3. 钙螯合剂　常用的有EDTA、枸橼酸等。前者用于某些金属中毒；后者常用作贮血的抗凝剂，大量输血后可致低钙血症。

4. 膦甲酸　能够螯合细胞外液中的钙并导致低镁血症。

5. 恶性肿瘤伴发的低钙血症　前列腺癌或乳腺癌成骨细胞转移，能加速骨的形成导致低钙血症。另外，淋巴瘤、白血病化疗时大量组织被破坏，使磷酸盐释放入血，血钙可明显下降，称为肿瘤溶解综合征。

6. 其他　急性出血坏死性胰腺炎时，脂肪坏死可使大

量钙沉淀形成皂钙；横纹肌溶解也可产生类似的症状。

【临床表现】

低钙血症的症状与血钙降低的程度可不完全一致，而与血钙降低的速度有关。如维持性血液透析患者常有明显的慢性低钙血症却可无症状。因为细胞外钙与细胞膜电位有关，因此低钙血症的症状与神经、肌肉兴奋性等改变密切相关。

（一）神经肌肉系统　神经肌肉的兴奋性升高，可出现肌痉挛，周围神经系统早期为指（趾）麻木。严重的低钙血症能导致喉、腕、足、支气管痉挛，癫痫发作甚至呼吸暂停。还可出现精神症状如烦躁不安、抑郁及认知能力减退等。

（二）心血管系统　主要为传导阻滞等心律失常，严重时可出现心室纤颤等，心力衰竭时对洋地黄反应不良。心电图典型表现为Q-T间期和ST段明显延长。

（三）骨骼与皮肤、软组织　慢性低钙血症可表现为骨痛、病理性骨折、骨骼畸形等。骨骼病变根据基本病因可以分为骨软化、骨质疏松、佝偻病、纤维囊性骨炎等。慢性低钙血症患者常有皮肤干燥、无弹性、色泽灰暗和瘙痒；还易出现毛发稀疏、指甲易脆、牙齿松脆等现象；低钙血症引起白内障较为常见。

【诊断】

诊断低钙血症时的总钙浓度必须是经血清白蛋白校正后的校正钙浓度，必要时可测定游离钙浓度。

校正钙浓度(mg/dl)＝总钙(mg/dl)－0.8×［4.0－血清白蛋白浓度(g/dl)］

根据病史、体格检查及实验室检查（如血磷、PTH、血镁、肾功能、淀粉酶、维生素D代谢产物等）常可明确本病的病因。低钙血症的诊断步骤如图14-2-6所示。

低钙血症伴PTH降低或无法检测，则证实甲状旁腺功能减退的诊断。需进一步明确遗传性或获得性甲状旁腺功能减退。若PTH水平升高，则需进一步鉴别PTH作用抵抗的原因。高磷血症提示肾衰竭或磷酸盐的过量摄入。

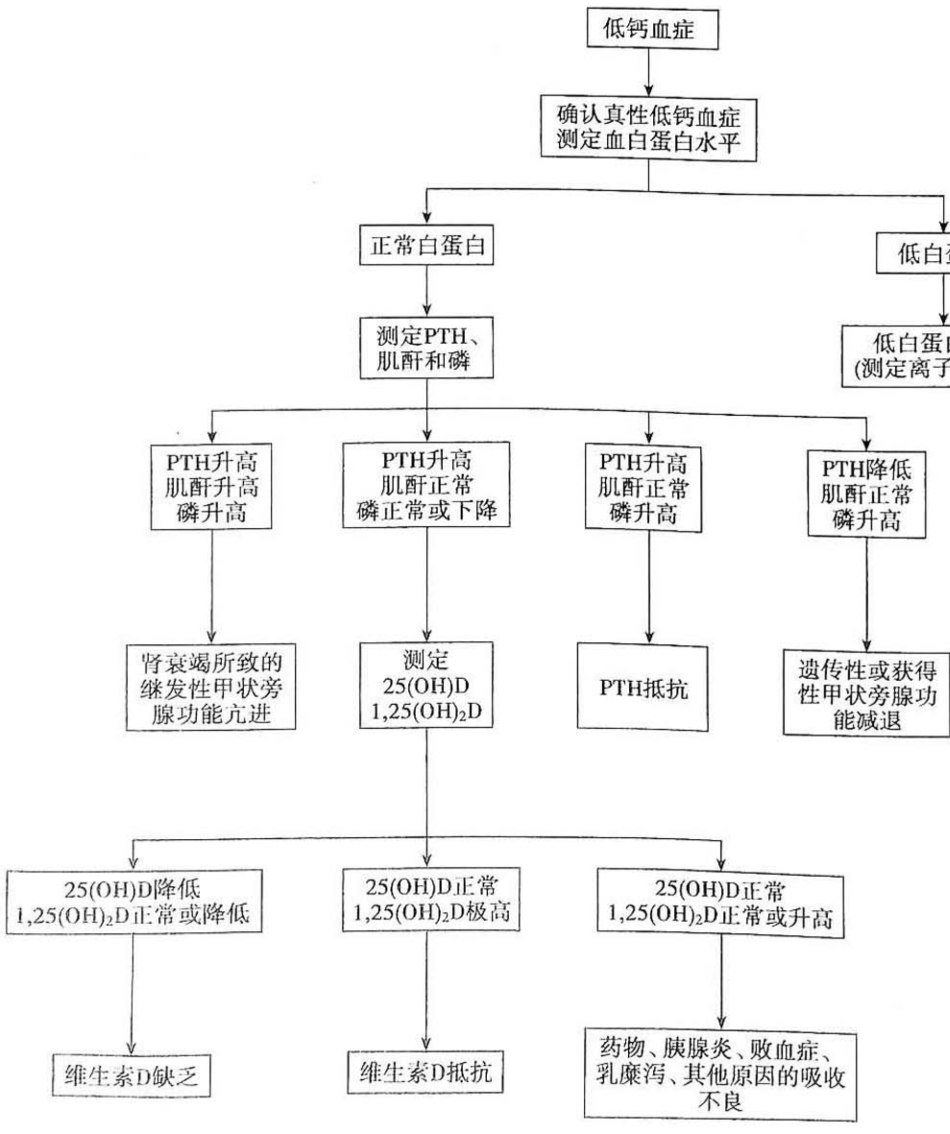


图14-2-6　低钙血症的诊断步骤

低钙血症伴低磷水平及PTH升高，提示维生素D缺乏，需早期进行维生素D水平的测定。维生素D缺乏提示营养不良或肠道吸收不良。同时需除外有无低镁血症。若无以上伴随变化，可能为假性甲状旁腺功能减退。

【治疗】

（一）急性处理 低钙血症若症状明显，如伴手足搐搦、抽搐、喉头痉挛等，则应立即处理。一般采用10%葡萄糖酸钙10～20ml稀释后静脉注射（大于10～15分钟），注射后立即起作用。随后可用10%葡萄糖酸钙稀释于5%葡萄糖溶液中，以起始浓度为50mg/h元素钙的速度滴注（每10ml 10%葡萄糖酸钙含90mg元素钙），调整滴注速度使血清钙水平在正常范围下限。通常滴注速度为0.5～1.5mg/(kg·h)元素钙。

对伴有低镁血症的患者，镁的补充有助于恢复PTH分泌和外周器官活力。在给予镁盐治疗之前，应确保患者肾功能和尿量正常。紧急情况下，可缓慢（大于20分钟）静脉滴注元素镁达2.4mg/kg（最大剂量可达180mg）。胃肠外补镁治疗应个体化，若有持续低镁血症存在，可予口服补镁维持治疗。

静脉补钙和补镁过程中应密切监测，特别是心脏情况，以防止严重心律失常的发生。一旦发生心电图异常，应停止给药。可用深反射来监测镁的毒性，若深反射减弱，则应停止治疗。葡萄糖酸钙是镁中毒的有效解毒剂。

（二）慢性处理 慢性低钙血症首先要治疗基本病因，如维生素D缺乏、肿瘤溶解综合征等，一旦病因纠正，则大多低钙血症可纠正。但有些患者需要维持性治疗低钙血症，如甲状旁腺功能减退、维生素D抵抗等。

无论原发性或继发性甲状旁腺功能减退，是最常见的需要长期补钙支持治疗的疾病。治疗目标是维持血清钙浓度于正常低限，纠正至正常值中上限将导致高钙尿症、肾钙质沉着和肾结石。通常推荐联合应用钙和维生素D制剂。推荐应用快速作用的维生素D制剂，骨化三醇[1,25-$(OH)_2D_3$]临床上应用最多，每日使用0.25～2μg。其作用快，用后1～3天开始生效，半衰期12～14小时，使用较安全。除了高钙饮食外，钙制剂的补充也是治疗甲状旁腺功能减退的重要措施，每天需1000～2000mg钙。钙制剂包括碳酸钙、葡萄糖酸钙、枸橼酸钙、乳酸钙等，可根据基本病情选择应用。某些慢性低钙血症患者也可使用噻嗪类利尿药以减少尿钙的排出。

二、高钙血症

血清蛋白浓度正常时，血钙高于2.6mmol/L时称为高钙血症（hypercalcemia）。高钙血症一般指游离钙高于正常值。血清蛋白异常和严重血小板增多（血小板计数>700 000）时可引起假性高钙血症，表现为总钙升高，而离子钙无升高。

【病因与发病机制】

（一）肠道钙吸收增加 单纯由钙摄入过多引起的高钙血症少见，若合并慢性肾脏病尤其是同时接受活性维生素D治疗，或牛奶-碱剂综合征（milk-alkali syndrome）时可导致高钙血症。牛奶-碱剂综合征是在肾功能正常情况下大量服用牛奶或碳酸钙引起的高钙血症、代谢性碱中毒和肾功能不全。

维生素D过多症可由维生素D及其代谢物摄入过多、慢性肉芽肿性疾病、恶性淋巴瘤以及肢端肥大症等引起。慢性肾脏病时服用1,25-$(OH)_2D_3$治疗时间过久，剂量过大时可致高钙血症。某些肉芽肿性疾病，包括结核病、结节病及组织胞浆菌病，有时可出现高钙血症（大约30%），主要因为在这些肉芽肿病变形成过程中，巨噬细胞产生内源性1,25-$(OH)_2D_3$所致。

（二）骨钙吸收过多 可分为PTH参与性及非PTH参与性两大类。

PTH参与性主要见于原发性甲状旁腺功能亢进，可由腺瘤增生、癌以及多内分泌腺瘤病引起。过多的PTH可以使破骨细胞数目及活力增加，骨质吸收加快，钙被释放到血中，造成血钙升高。PTH还促使钙从远端肾单位重吸收。此外，PTH亢进时还能促使肾合成更多的1,25-$(OH)_2D_3$等，从而使血钙升高更为明显。

非PTH参与性引起的高钙血症主要由内分泌性及非内分泌性疾病引起。甲状腺功能亢进、肢端肥大症、嗜铬细胞瘤以及某些肾上腺皮质功能不全者常有轻度血钙过高，其机制尚未完全明了，可能是各种内分泌激素的改变影响破骨细胞活力等而引起。非内分泌性原因常见为一些恶性肿瘤，包括乳腺癌、前列腺癌、肾癌、肺癌和甲状腺癌等。它们一方面可以直接转移到骨骼，促进破骨细胞作用，使骨钙吸收；另一方面，上述肿瘤中有些可以分泌一些刺激破骨细胞的体液因子，例如PTH相关性多肽，后者可激活PTH受体而起作用。实体瘤可分泌前列腺素E_2，多发性骨髓瘤可分泌IL-1以及转化生长因子α等，它们都可能影响破骨细胞的作用使血钙过高。失用性长期卧床可以引起血钙过高，特别见于代谢性骨病，例如Paget病引起骨折而卧床，骨钙易动员入血，如果长期应用维生素D_3更易产生高钙血症。急性坏死性胰腺炎和横纹肌溶解症治疗以后，原来与脂肪结合的钙盐可以再回到血中，加上此时肾功能往往尚未完全恢复，可能造成血钙过高。

常见的高钙血症病因如表14-2-2所示。其中原发性甲状旁腺功能亢进和恶性肿瘤相关性高钙血症占90%以上。

【临床表现】

根据基本病因、高钙程度以及发生的速度而定，主要累及的系统如下。

表 14-2-2　成人高钙血症的病因

甲状旁腺功能亢进	肾上腺功能减退
腺瘤	嗜铬细胞瘤
增生	血管活性肠肽瘤
癌	**药物**
家族性低尿钙高钙血症	维生素 D 制剂
肾衰竭的三发性甲状旁腺功能亢进	噻嗪类
	锂
恶性肿瘤相关性高钙血症	氨茶碱
恶性肿瘤体液性高钙血症	维生素 A
局部溶骨性高钙血症	他莫昔芬
肉芽肿性疾病	全胃肠外营养
结核	**其他**
麻风	牛奶-碱剂综合征
隐球菌病	铝中毒
组织胞浆菌病	急性肾衰竭
巨细胞病毒感染	横纹肌溶解(恢复期)
结节病	系统性红斑狼疮
Wegener 肉芽肿	乳腺增生
内分泌疾病	
甲状腺功能亢进	

(一) 神经肌肉系统　明显高钙，特别是合并甲状旁腺功能亢进者，可出现明显精神症状，如疲乏无力、精神不易集中、失眠、抑郁、神志不清甚至昏迷。脑电图常可发现特殊的波形而协助诊断。检查可见腱反射迟钝、肌力降低，由 PTH 引起者可呈肌萎缩，称为 PTH 性肌病。

(二) 心血管系统　高钙血症可使心肌兴奋性增加，患者容易出现心律失常及洋地黄中毒。高钙血症引起的心电图异常为 Q-T 间期缩短。很多患者还可合并高血压。

(三) 胃肠系统　恶心、呕吐以及便秘十分常见。许多患者合并有溃疡病及胰腺炎，因为钙可促进胃泌素和盐酸的分泌以及钙盐经常阻塞小胰腺管等。另外，高钙本身促使胰蛋白酶原转变成胰蛋白酶也是原因之一。

(四) 泌尿系统　肾小球滤过率常轻度降低，多由高血钙造成入球小动脉收缩以及多尿致使细胞外液量减少等引起。高钙血症导致尿液浓缩能力下降，其机制：一方面是其抑制了腺苷酸环化酶的活力，使 ADH 作用减弱；另一方面是引起 NaCl 在髓襻升支粗段的转运障碍，致使髓质渗透梯度不易建立等。肾钙化症也很常见，合并尿路结石者多以草酸钙及磷酸钙为主。长期高钙血症可引起肾钙化等而导致肾衰竭。

14

(五) 骨骼系统　甲状旁腺功能亢进可有骨痛、畸形以及病理性骨折等。患者常合并轻度贫血。钙盐沉着于皮肤、结膜等可引起瘙痒、结膜炎，在关节可出现类似痛风的症状。

【诊断】

血清蛋白浓度正常时，血钙超过 2.6mmol/L(10.5mg/L)者可确定为高钙血症。若同时伴有高蛋白血症或低蛋白血症或血小板计数明显升高，则应测定离子钙以明确诊断。

根据病史、体格检查和实验室检查等，即可诊断大部分病因。高钙血症伴 PTH 升高则支持甲状旁腺功能亢进的诊断。如 PTH 水平降低且有恶性肿瘤病史，则提示恶性肿瘤相关性高钙血症。若 PTH 水平降低而无已知的肿瘤性疾病病史，可测定血清 PTHrP 水平，并仔细进行恶性疾病的筛查。若 PTHrP 水平正常，应询问相关的用药史，并进行实验室检查明确其他高钙血症的病因。

高钙血症的诊断步骤如图 14-2-7 所示。

【治疗】

高钙血症的治疗包括病因治疗和降低血钙治疗。如原发性甲状旁腺功能亢进可进行手术治疗，恶性肿瘤相关性高钙血症应进行肿瘤的治疗(手术、化疗、放疗)。

常用的降低血钙的方法如下，根据高钙血症的病因和严重程度选择相应的方法。

(一) 增加尿钙排泄

1. 等渗盐水　高钙血症患者常为低容量性，补足容量可增加尿钙排泄。常用等渗盐水以 200～300ml/h 的初始速度给予，调节滴速使尿量为 100～150ml/h。但应注意监测电解质和心功能状态。

2. 襻利尿药　襻利尿药可抑制钙的重吸收而增加尿钙排泄。使用襻利尿药时应首先补足血管内容量，否则会加重脱水和高血钙。

(二) 抑制骨吸收

1. 降钙素　降钙素主要通过干扰破骨细胞成熟而抑制骨重吸收，还能增加肾钙排泄，从而降低血钙。常用 4IU/kg 皮下或肌内注射，每 12 小时 1 次；剂量可增加至 6～8IU/kg，每 6 小时一次。对肿瘤性病变引起者效果较好。

2. 二膦酸盐　二膦酸盐是无机焦磷酸盐类似物，可吸收于骨羟磷灰石表面，并干扰破骨细胞的代谢活性而抑制钙的释放，并对破骨细胞具有毒性作用。目前是治疗恶性肿瘤相关的高钙血症的标准治疗，其发挥最大效应的时间是 2～4 天，常与盐水和降钙素联用。静脉给予 60～90mg 帕米膦酸二钠可在 24～72 小时后开始降低血钙，在 5～6 天内达到最低值。超过 70%的患者可维持正常的血钙水平达 18 天。近来唑来膦酸盐成为另一治疗选择，静脉给予 4～8mg 唑来膦酸盐可在 3～5 天内使血钙正常，且超过 90%的患者可维持达 32 天。

3. 硝酸镓　镓能抑制破骨细胞骨吸收和 PTH 分泌等。剂量为 200mg/m^2，需连用 5 天以上。硝酸镓具有潜在的肾毒性作用。

(三) 减少肠道钙吸收

1. 糖皮质激素　糖皮质激素可通过抑制维生素 D、减

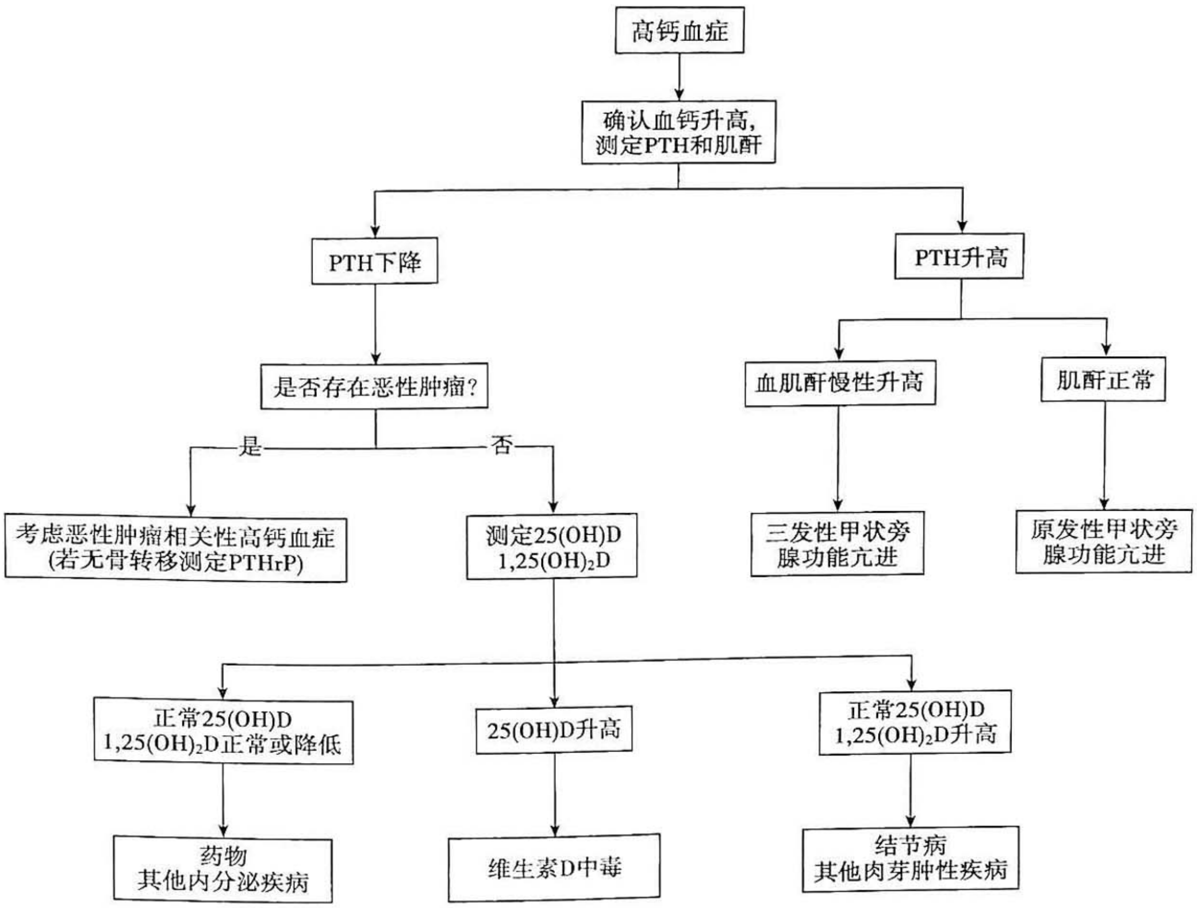


图 14-2-7　高钙血症的诊断步骤

少肠道对钙的吸收、增加肾脏对钙的排泄及抑制破骨细胞激活因子来降低血钙。慢性肉芽肿性疾病(如结节病)和某些淋巴瘤患者给予糖皮质激素(如泼尼松)可起到降低血钙的作用，在 2～5 天内起效。

2. 口服磷　磷可以降低肠道钙的吸收，由于静脉给磷有增加组织钙磷沉积的危险，常用口服磷。

(四) 透析　使用低钙透析液进行透析，血钙水平在透析后 2～3 小时可以下降，本法对于肾功能下降或心功能不全患者尤为适用。

参考文献

1. Dusso AS, Thadhani R, Slatopolsky E. Vitamin D receptor and analogs. Semin Nephrol, 2004, 24(1): 10-16.

2. Body JJ. Hypercalcemia of malignancy. Semin Nephrol, 2004, 24: 48.

3. Szczech LA. The impact of calcimimetic agents on the use of different classes of phosphate binders: results of recent clinical trials. Kidney Int Suppl, 2004, (90): S46-S48.

4. Augustine MM, Bravo PE, Zeiger MA. Treatment of primary hyperparathyroidism. Endocr Pract, 2011, 17: 75-82.

5. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94: 335-339.

6. Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. Otolaryngol Clin North Am, 2010, 43: 417-432.

第五节　磷代谢紊乱

游怀舟　顾勇　林善锬

成年男性体内约含磷 700～800g，其中 85%以上存在于细胞内液，约 650g 左右在骨骼，3g 在牙齿，100g 在软组织，存在于细胞外液的磷仅约 2g 左右。临床上所测的血磷浓度是指血清中以无机磷酸盐形式存在的磷，正常成人血磷浓度为 0.9～1.3mmol/L(2.8～4mg/dl)，HPO_4^{2-} 和 $H_2PO_4^-$ 的比值为 4：1。仅 15%的磷酸盐与蛋白质相结合，故血浆蛋白水平对血磷影响不大。

食物中每天摄入的磷约 850mg，主要由乳制品、谷类和动物蛋白提供。进食后 50%～60%在肠道(以十二指肠及空肠为主)通过 Na^+-PO_4^{3-} 协同转运系统而吸收。1,25-$(OH)_2D_3$ 可刺激肠道磷吸收，甲状旁腺素(PTH)通过增加 1,25-$(OH)_2D_3$ 合成而促进磷吸收；铝则通过与磷直接在肠道相结合而减少其吸收。

骨骼是身体中 PO_4^{3-} 主要贮存器官之一。通常当各种刺激因素促使 Ca^{2+} 从骨骼释放时，PO_4^{3-} 也相应释放增加。常见于 PTH 过多、维生素 D 中毒、雌激素缺乏、制动、长期

代谢性酸中毒等。相反，促使骨骼形成的因素也促使PO_4^{3-}进入骨内。

细胞内PO_4^{3-}含量甚高，大约为4.0～5.0mmol/kg组织水分。其中75%～80%积聚在细胞器内，例如线粒体、溶酶体、内质网等结构。目前已明确共有三种类型的Na^+-PO_4^{3-}协同转运子参与PO_4^{3-}从细胞外转运到细胞内，其中Ⅰ型转运子仅存在于肾近端小管，相对分子质量为52 000，含7个跨膜结构，对PO_4^{3-}亲和力较低，不受PTH调节；Ⅱ型转运子存在于肾近端小管及小肠，相对分子质量为65 000～75 000，含8个跨膜结构，由PTH及PO_4^{3-}所调节，在酸中毒时可被抑制；Ⅲ型转运子为一种看家蛋白，该转运子对PO_4^{3-}有较高亲和力，在酸中毒时可被激活，参与磷的转运。

肾滤过的PO_4^{3-} 80%～90%在肾小管被重吸收，其中绝大部分(60%～70%)在近端小管中进行，PTH可显著抑制该部PO_4^{3-}的重吸收；髓襻升支及降支对PO_4^{3-}重吸收很少；在远曲小管及连接小管处仍有相当一部分PO_4^{3-}重吸收，而且也能被PTH所抑制；在集合管系统PO_4^{3-}几乎不被重吸收。

摄入磷过少可促进近端及远端肾小管对PO_4^{3-}重吸收，摄入磷过多则抑制肾小管重吸收；急性高钙血症可促进磷重吸收，但慢性高钙血症则减少磷重吸收；容量扩张可减少PO_4^{3-}在近端肾小管的重吸收；酸中毒可抑制磷重吸收，碱中毒则增加磷重吸收；PTH、维生素D_3及多巴胺均能减少PO_4^{3-}在近端肾小管的重吸收；胰岛素、生长激素以及血管紧张素Ⅱ则增加磷重吸收；随年龄增长，肾小管对磷的重吸收也可轻度减少；大多数利尿药可以抑制磷在远端肾小管重吸收，使尿磷排泄增加。近来发现一种新的调节磷代谢的重要物质，与部分低磷血症有关。这一物质主要包括成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor 23，FGF23)和卷曲基因相关蛋白4(frizzled-related protein 4，FRP4)等。正常人体内也存在一定水平的FGF23，终末期肾病患者血清FGF23水平明显升高，且与血磷水平和钙磷乘积呈负相关。各种非肾病性的低磷血症患者血清FGF23水平也增高，提示FGF23可通过尿磷增加降低血磷。

一、低磷血症

14

低磷血症(hypophosphatemia)指血磷低于0.8mmol/L(2.5mg/dl)。由于正常血清磷浓度波动较大，血清磷浓度并不是一个能够灵敏而特异地反映机体磷平衡的指标。

【病因与发病机制】

(一) 磷供应不足　单纯由供磷不足引起低磷血症者十分罕见，仅见于部分单纯给予母乳喂养的早产儿。由于早产儿生长很快，单纯母乳中不足以供给所需PO_4^{3-}，导致低磷血症。

(二) 慢性酒精中毒　该类患者常有慢性营养不良及磷摄入不足，再加上酒精对呼吸中枢的刺激而合并有呼吸性碱中毒等因素，均可促使血磷从细胞外进入细胞内。慢性酒精中毒者肌肉组织中PO_4^{3-}含量减少，可能由于Na^+转运异常致使在肌肉中代谢失常而丢失所致。另外，长期酒精摄入可以对肾小管产生损害，使肾丢失PO_4^{3-}更多。

(三) 使用磷结合剂　主要是含铝的制酸药物，可增加PO_4^{3-}从肠道丢失。醋酸钙、碳酸钙、α-酮酸氨基酸等也可与PO_4^{3-}相结合而降低磷的吸收。

(四) 严重灼伤　常见于弥漫性Ⅲ度灼伤同时伴肾功能相对正常的患者。低磷血症一般发生在灼伤后2～10天内。此时尿中排PO_4^{3-}并不太多，但是由于灼伤所致的呼吸性碱中毒可造成低磷血症；同时合并的肾小管损伤、大量补液等因素也可促使PO_4^{3-}丢失。灼烧后的低磷血症是导致败血症的重要原因。

(五) 营养康复综合征　指伴有严重蛋白质及热能供应不足的患者在治疗康复阶段出现的一系列临床表现，包括低磷血症。主要是因为在康复阶段使用了大量肠道外营养治疗，使大量PO_4^{3-}进入到细胞内而诱发低磷血症。

(六) 呼吸性碱中毒　可以导致严重低磷血症。呼吸性碱中毒时大量CO_2从细胞内弥漫至细胞外，使细胞内pH明显上升，后者使葡萄糖应用明显增加，磷酸化的碳水化合物在细胞内大量产生，促使血磷进入细胞内。

(七) 周期性瘫痪　主要发生在合并有严重甲状腺功能亢进的患者，与低钾血症同时存在，其原因不明。纠正低磷血症可以帮助纠正低钾血症。

(八) 其他　低磷血症也可见于急性钡剂中毒、氨基糖苷类药物中毒、环磷酰胺化疗以及某些肾小管疾病(如近端肾小管酸中毒、范可尼综合征等)。

【临床表现】

症状主要与缺磷后细胞内ATP产生减少以及红细胞内2,3-二磷酸甘油含量下降有关。中枢神经细胞ATP缺乏以及红细胞携氧减少，可导致代谢性脑病，表现为易激动、神志障碍，严重者可进展到木僵、昏迷；横纹肌ATP功能不足可发生肌无力，诱发横纹肌溶解；血细胞和血小板内ATP减少可以出现吞噬细胞功能低下及出血。此外，胃肠道缺氧可造成食欲缺乏、恶心、呕吐等。

【诊断】

根据病史、临床症状及实验室检查等可确定病因。测定尿磷排泄有助于诊断。尿磷排泄可收集24小时尿测定或收集随机尿根据以下公式计算尿磷排泄分数(F_EPO_4)。

$$F_EPO_4(\%)=[U_{PO_4}\times P_{Cr}\times 100]\div[P_{PO_4}\times U_{Cr}]$$

式中，U和P分别代表尿液和血浆中磷(PO_4)和肌酐(Cr)的浓度。

低磷血症时，正常的肾脏反应是24小时尿磷<100mg或F_EPO_4<5%。若24小时尿磷排泄>100mg或F_EPO_4>5%，提示尿磷排泄增加，多见于原发性或继发性甲状旁腺功能减退，少见于某些肾小管疾病。

【治疗】

低磷血症主要是针对病因治疗。无症状性轻中度低磷血症、机体总磷储存正常、磷的丢失较少(如急性呼吸性碱中毒所致的低磷血症)者无须补磷治疗。有症状的低磷血症，或细胞内磷储存严重缺乏(营养不良或嗜酒患者)、胃肠道或肾脏持续丢失或严重低磷血症(<0.32mmol/L)可补充磷。可选择含磷较多的食物，如奶类、鱼类及果核类。服用磷制剂，每日补磷1～2g，分次口服。严重低磷血症者和症状明显者可以静脉补磷，给予0.16～0.64mmol/kg(>4～8小时)，但肾功能不全和高钙血症者禁用。根据补充磷盐制剂的不同，补磷治疗的并发症包括高钙血症、转移性钙化、低血压、急性肾损伤、心律失常、高钠血症或高钾血症。

二、高磷血症

高磷血症(hyperphosphatemia)指血磷浓度高于1.45mmol/L(4.5mg/dl)者。

【病因】

(一)肾排磷过少　最常见的为各种原因造成肾损害使肾小球滤过率减少(低于20～25ml/min)，导致血磷过高。

除了肾小球滤过率减少外，近端肾小管磷重吸收增加也会导致磷排泄减少，可见于：甲状旁腺功能减退症(PTH分泌不足或肾对PTH无反应)、肢端肥大症、应用二磷酸盐化合物、家族性瘤样钙质沉着症。

(二)外源性给磷过多　见于某些喂予高钙牛奶的小儿，含磷缓泻药或灌肠剂(如磷酸钠)的应用，维生素D中毒及输注贮存血等。

(三)内源性PO_4^{3-}产生过多　见于大量溶血、淋巴瘤或白血病化疗、横纹肌溶解症、乳酸性酸中毒和糖尿病酮症酸中毒等。

(四)假性高磷血症　主要见于某些多发性骨髓瘤患者。该类患者血中常有一种单克隆蛋白可与PO_4^{3-}紧密结合，并在自动生化仪上干预PO_4^{3-}检测，应用硫磺酸处理或血清超滤后可以免除此干扰。另外，血样标本溶血也可能造成假性高磷血症。

【临床表现】

高磷本身并不产生特殊临床症状。急性高磷血症增加钙磷沉积的风险，从而导致软组织(包括肾脏)的转移性钙化，引起急性肾衰竭。低钙血症可引起抽搐、低血压和心律失常。

慢性肾脏病导致的慢性高磷血症，若血清磷浓度高于2.08mmol/L(6.5mg/L)，死亡率升高。高磷血症是冠状动脉疾病和其他血管钙化的危险因素，与死亡率升高相关。

【治疗】

针对急性或慢性高磷血症进行相应的治疗。

无症状的急性高磷血症患者若肾功能正常，当过量的磷排泄后，高磷血症多可恢复。有症状的和伴肾功能不全的患者，应通过体外循环治疗以清除磷。由于磷从细胞内储存动员的速率较慢，连续性静脉血液滤过较间歇性血液透析更有效。

慢性高磷血症的治疗包括饮食中限制磷的摄入；应用口服磷结合剂，如钙盐(醋酸钙1334mg顿服)、碳酸镧(500mg顿服)、司维拉姆(800～1600mg顿服)。氢氧化铝(300～600mg顿服)也是有效的磷结合剂，但长期应用可导致铝蓄积，引起脑病和骨软化症。慢性肾脏病患者中治疗继发性甲状旁腺功能亢进的拟钙剂西那卡塞(30～180mg/d)也能降低血磷浓度和钙磷乘积。

参考文献

1. Desmeules S, Bergeron MJ, Isenring P. Acute phosphate nephropathy and renal failure. N Engl J Med, 2003, 349: 1006.

2. Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. Am J Med, 2005, 118: 1094.

3. Slatopolsky E. New developments in hyperphosphatemia management. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(9 Suppl 4): S297-S299.

4. Schiavi SC, Kumar R. The phosphatonin pathway: new insights in phosphate homeostasis. Kidney Int, 2004, 65(1): 1-14.

5. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, et al. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. Crit Care, 2010, 14: 147.

6. Tonelli M, Pannu N, Manns B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. N Engl J Med, 2010, 362: 1312-1324.

7. Zeki S, Culkin A, Gabe SM, et al. Refeeding hypophosphataemia is more common in enteral than parenteral feeding in adult in patients. Clin Nutr, 2011, 30(3): 365-368.

第六节　镁代谢紊乱

游怀舟　顾勇　林善锬

镁离子为细胞内含量仅次于钾离子的阳离子。正常成年人含镁量约24g(2000mEq)，其中50%～60%存在于骨骼中，40%～60%存在于软组织中，细胞外液中的镁离子仅占总量的1%。正常血清镁离子浓度为0.75～1.25mmol/L。

饮食摄入为镁离子的主要来源，其中以绿叶、大豆、坚果、蔬菜、谷类、海鲜等含量最多。摄入后有30%～50%被吸收，部位以空肠、回肠为主。维生素D、甲状旁腺激素、生长激素、甲状腺素等能促使镁在肠胃吸收，降钙素、醛固酮则减少其吸收，但意义均不大。

肾为排泄镁离子的主要器官，正常情况下肾仅排出滤过镁离子的3%～6%，其余经过肾小管各段重吸收。其中滤过镁离子中约20%～30%在近段肾小管重吸收，大约40%～50%在髓襻特别是升支粗段重吸收，最后10%左右到达远端肾单位，再经重吸收后少量排出。高血镁、高血钙、低血磷、甲状腺素、降钙素以及醛固酮等可降低肾小管对镁的重吸收，促进肾排镁；甲状旁腺素可增加肾小管对镁的重吸收，抑制镁的排出。

镁离子参与机体众多生理功能：它能与细胞内许多重要组成部分[如腺苷三磷酸(ATP)等]形成复合物而激活酶系，从而对葡萄糖酵解、脂肪、蛋白质、核酸及辅酶等物质的形成起重要作用；参与肌肉的收缩；对机体代谢过程中的甲基转移作用以及硫酸基、醋酸基的激活等起重要调节作用；镁离子还是氧化磷酸化的重要辅助因子，对线粒体功能有重要影响，因此与能量代谢有关。由于镁离子具有很多细胞生化活性，它在控制神经活动、心脏兴奋性、神经肌肉传递、肌肉收缩、血管运动张力、血压及外周血流中的作用至关重要。通过与Ca^{2+}竞争膜结合部位以及调节钙与肌浆网膜结合和释放，镁离子能将细胞内钙离子浓度($[Ca^{2+}]_i$)保持在低的静息水平。除控制膜的通透性以外，镁离子还能影响细胞膜的电子特性。在细胞膜，镁离子通过调节电压闸门、胆碱活化以及钙离子活化和ATP活化的钾通道而影响其他离子的代谢。总之，镁与细胞代谢、生长、离子转运、膜通透性等生命活动密切相关。Mg^{2+}与Ca^{2+}、K^+、Na^+等共同维持神经肌肉、心肌及血管的兴奋性。镁离子对中枢和周围神经系统、心肌以及血管和胃肠道平滑肌均有抑制作用。

一、高镁血症

高镁血症(hypermagnesemia)指血Mg^{2+}浓度>1.25mmol/L(3.0mg/dl)以上的情况，除少数医源性因素导致进入体内镁过多外，大多是因肾功能障碍引起排泄减少所致。

【病因】

以急性或慢性肾衰竭多见，但一般肾衰竭患者血镁大多仍能维持正常或正常偏高水平，且无高镁血症导致的症状。如果一时摄入过多(如使用抗酸剂)或经其他途径进入体内过多(例如肌注硫酸镁等)，则有可能出现明显高镁血症并出现症状。此外，甲状腺素可抑制肾小管对镁的重吸收、促进尿镁排出，故某些黏液性水肿的患者可发生高镁血症。醛固酮也有抑制肾小管镁重吸收、促进尿镁排出的作用，故艾迪生病患者可有高镁血症。

【临床表现】

当血清镁浓度不超过2mmol/L(4.9mg/dl)时，临床上很难察觉。只有血清镁浓度升高至3mmol/L(7.3mg/dl)时，才会出现镁过多或镁中毒的症状。对神经系统的影响表现为神经肌肉接头释放的乙酰胆碱减少，抑制了神经肌肉兴奋性的传递；抑制中枢神经系统的突触传递，使中枢神经系统的动态活动出现障碍。当血清镁增至3.5mmol/L(8.5mg/dl)时，腱反射减退，进一步可发展为肌肉迟缓性麻痹。血镁达到5mmol/L(12mg/dl)时，可发生呼吸肌麻痹、嗜睡或昏迷。高镁血症对心血管系统的影响表现为抑制房室和心室内传导，降低心肌兴奋性，心电图检查出现传导阻滞和心动过缓。当血清镁达到7.5～10mmol/L(18.2～24.3mg/dl)时，可发生心搏停止。由于镁对血管平滑肌和血管运动中枢的抑制，可使小动脉、微动脉扩张，外周阻力降低以及动脉血压下降。此外，因镁对内脏平滑肌功能的抑制，可导致嗳气、呕吐、便秘和尿潴留。

【治疗】

各种原因导致镁离子进入体内过多者应针对病因处理。

肾功能正常的轻度高镁血症无需特殊治疗，因为肾脏能快速清除镁，且镁的血清半衰期是1天。

有明显心血管症状者可立即注射钙剂，可用10%氯化钙5～10ml静脉缓慢注射，常可暂时改善心脏情况。可应用排钠利尿药，若心脏和肾功能良好，可适当增加水的用量，保持足够的尿量以利于镁的排出。血液透析是治疗肾衰竭伴高镁血症的有效方法。应用一般透析液进行血液透析3～4小时后，绝大多数患者血镁可降至正常水平。

二、低镁血症

血Mg^{2+}浓度低于0.75mmol/L(1.82mg/dl)时称为低镁血症(hypomagnesemia)。

【病因】

(一)镁离子在细胞内外的重新分布　镁离子在细胞内外重新分布可使大量细胞外Mg^{2+}转移到细胞内，常见原因有：

1. 甲状旁腺功能亢进伴严重骨病的患者在甲状旁腺切除术后，过量PTH的突然清除使大量Ca^{2+}和Mg^{2+}进入到骨细胞内，使血镁明显下降，称为骨饥饿综合征(hungry bone syndrome)。

2. 急性出血性胰腺炎，主要因大量镁盐沉着于坏死的

胰腺周围脂肪组织中。

3. 高热能肠外营养，镁随营养物质进入细胞内供组织修复，引起血镁下降。

4. 糖尿病酮症酸中毒，经液体和胰岛素治疗后，可使大量 Mg^{2+} 进入细胞内而致血镁过低。

（二）镁丢失过多

1. 经胃肠道丢失　胃肠道功能障碍常可造成 Mg^{2+} 吸收障碍而致血镁过低，常见的情况有小肠切除或短路手术、各种原因致脂肪下痢症、胃肠或胆道造瘘长期引流、维生素 D 代谢障碍等。

2. 经肾丢失　经肾丢失镁可见于多种情况，如图 14-2-8 所示。

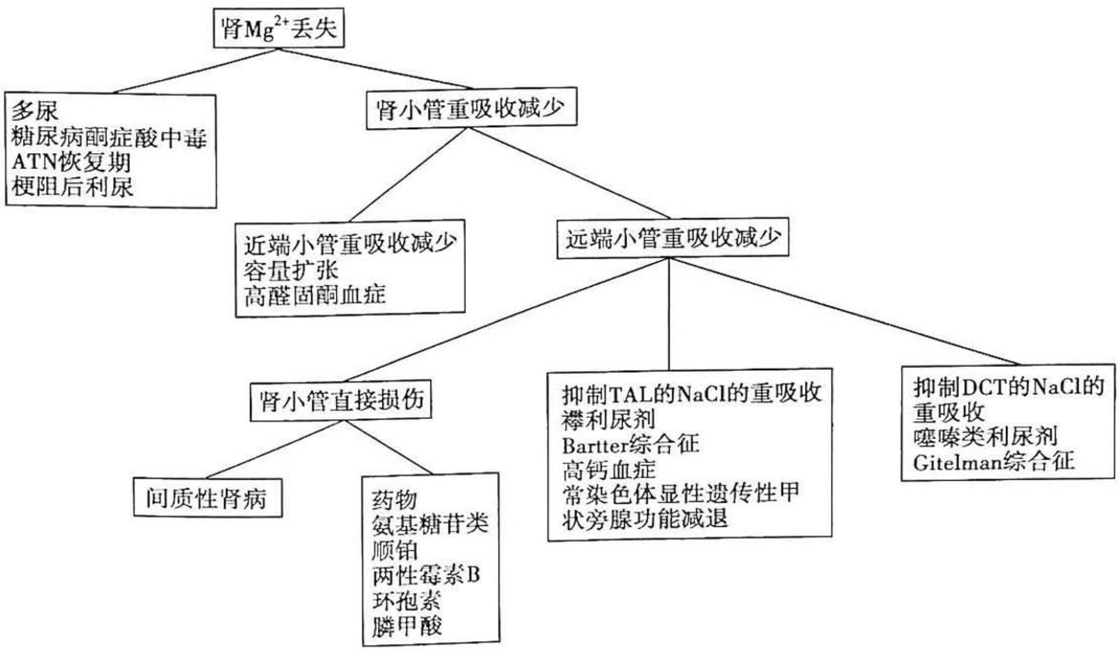


图 14-2-8　肾 Mg^{2+} 丢失的鉴别诊断

【临床表现】

1. 对电解质的影响　低镁血症的患者常伴有低钾血症。虽然低钾、低镁可由同一原因引起，如腹泻、烧伤、多尿、原发性醛固酮增多症、Bartter 综合征和 Gitelman 综合征以及利尿药的应用等，但低镁血症本身也可能导致低钾血症。一些患者若镁缺乏未得到纠正，则低钾血症亦难纠正。低钾血症可因为 Na^+-K^+-ATP 酶的异常使细胞内 K^+ 缺乏加上肾钾丢失所致。低镁血症时肾钾丢失的机制可能与低镁导致钾从髓襻及皮质部集合管分泌过多有关。这是因为髓襻上升支有钾分泌通道，正常时该通道被 ATP 所抑制，低镁时通道抑制被解除，导致钾大量分泌。

大约半数低镁血症患者伴有低钙血症，主要是由于 Mg^{2+} 缺乏导致 PTH 分泌减少；另外，低镁血症患者循环中 $1,25\text{-}(OH)_2D$ 水平低，效应组织存在着对 PTH 和维生素 D 的抵抗亦可导致低钙血症。

2. 对神经肌肉的影响　低镁血症患者往往表现为神经肌肉兴奋性增高。临床上表现为 Chvostek 征和 Trousseau 征阳性，或者自发性的腕足痉挛，严重者可表现为癫痫大发作。有时可见以下症状，如眩晕、共济失调、手足徐动症、肌震颤、肌自发收缩、肌无力和肌萎缩等。神经肌肉异常的机制有以下两个方面：第一，镁具有稳定神经轴突的功能，血清镁浓度降低使轴突兴奋的阈值下降并提高神经传导速度。镁还可通过竞争抑制钙进入突触前神经末梢，导致大量神经递质释放，引起神经肌肉的高反应性。第二，镁还能通过影响肌肉细胞的钙转运而起作用。

3. 对心血管系统的影响　低镁血症常易忽视很重要的一个表现是心律失常，心电图表现包括 P-R 间期和 Q-T 间期延长。可能是合并低钾或镁离子对心肌钙通道的正常调节功能丧失所致。另外，低镁血症患者急性缺血性心脏病、充血性心力衰竭、冠状动脉性心脏病的发生率均较正常人高。

【治疗】

应针对低镁血症病因进行有效的治疗。

轻度、无症状的低镁血症是否需要治疗尚不明确。推荐对症状性低镁血症、有潜在心脏或癫痫疾病、伴有严重的低钾血症和低钙血症、严重低镁血症（<0.56mmol/L）进行治疗。通常轻症无胃肠道 Mg^{2+} 吸收障碍者，可用氧化镁（250～500mg，每日 3～4 次口服）、氢氧化镁（0.2～0.3g，每日 3～4 次口服）或 10% 硫酸镁（10ml，每日 3～4 次口服）。口服镁剂特别是高剂量时易发生腹泻。对于有慢性营养不良而可能发生低镁血症者，在治疗措施中宜同时补充镁。如口服吸收有障碍者或严重低镁血症患者应从静脉

补充镁。一般可用50%硫酸镁2ml或25%硫酸镁5～10ml加入5%葡萄糖水中缓慢滴注，并在心电图密切监护下进行。由于镁从细胞外到细胞内的分布相对较慢，在机体镁补足前血清镁浓度可已正常。故血镁正常后应谨慎继续补镁1～2天。此外，在纠正低镁血症的同时，应纠正低血钙、低血钾、低血磷及碱中毒等其他电解质紊乱。

参考文献

1. Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness. J Intensive Care Med, 2005, 20:3.

2. Konrad M, Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. J Am Soc Nephrol, 2003, 14:249.

3. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. N Engl J Med, 2006, 355:1834.

4. Musso CG. Magnesium metabolism in health and disease. Int Urol Nephrol, 2009, 41:357-362.

第三章　酸碱平衡紊乱

游怀舟　顾勇　林善锬

第一节　概　　论

恒定的酸碱平衡是保持细胞正常代谢和功能活动的重要条件。机体通过多方面的调节活动，使血液pH恒定在7.35～7.45范围内。该恒定需要许多生理机制的协同调节，可概括为三大系统：缓冲系统、呼吸系统的代偿调节以及肾的代偿调节机制。

【酸碱平衡的调节】

（一）缓冲系统　缓冲系统是指由一种弱酸或弱碱及其共轭碱或酸所构成的具有缓冲酸或碱能力的混合溶液，其中酸和碱构成了缓冲对。

体内缓冲系统主要有：

1. 碳酸氢盐系统　由HCO_3^-/H_2CO_3组成，为细胞外液最主要的缓冲对。

碳酸在体内碳酸酐酶作用下极易水解为H_2O与CO_2，而在体温情况下，CO_2也极易溶解于水中。因此，血中H_2CO_3的浓度与动脉血中CO_2分压（$PaCO_2$）有直接关系。

根据Henderson-Hassalbalch方程式，$pH = pKa + \log[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$。

H_2CO_3由CO_2溶解量（dCO_2）决定，而dCO_2＝溶解度（α）×$PaCO_2$（Henry定律），所以上述公式可改写为$pH = pKa + \log[HCO_3^-]/(\alpha \times PaCO_2)$，（$\alpha = 0.03$）。

以上公式反映了pH、HCO_3^-和$PaCO_2$三者参数的相互关系。

由于缓冲系统中的H_2CO_3变量可以由肺不断加以调节，HCO_3^-变量则可由肾调节，所以HCO_3^-/H_2CO_3系统缓冲能力很强，是细胞外液最重要的缓冲对。

2. 磷酸盐系统　由磷酸二氢钠（NaH_2PO_4）及磷酸氢二钠（Na_2HPO_4）组成。NaH_2PO_4为弱酸，可对强碱进行缓冲而生成Na_2HPO_4。例如：

$$NaOH + NaH_2PO_4 \longrightarrow Na_2HPO_4 + H_2O$$

NaH_2PO_4和Na_2HPO_4又可酸化后经肾排泄出而调节pH。此组缓冲对主要存在于细胞内，在血浆中的作用较碳酸氢盐系统要小。

3. 血红蛋白系统及血浆蛋白系统　血红蛋白起缓冲作用的方式主要有两种：①血红蛋白脱氧，使其本身变成碱性，因此H^+能直接与其相结合，而使pH改变轻微，即所谓Haldane效应；②血红蛋白改变其构型，使其上的自由氨基与CO_2直接结合，形成氨基甲酸血红蛋白。由该反应释放出的H^+，可被脱氧血红蛋白所结合。血浆蛋白也对缓冲起作用，但不占主要地位。

4. 不可挥发性酸缓冲　不可挥发性酸指缓冲反应后不能由肺中排泄的酸。它们也主要由碳酸氢盐缓冲系统来缓冲，其反应情况为：

$$H^+A^- + Na^+ + HCO_3^-/H_2CO_3 \longrightarrow$$
$$Na^+ + A^- + H_2CO_3 \longleftrightarrow CO_2 + H_2O$$

由反应式可见，本型反应中 CO_2 产生的量甚微。部分不可挥发性酸由磷酸氢盐或蛋白缓冲对起作用。还有少数酸在体内由骨骼中的碳酸钙来中和，后者仅在酸不能从肾排出，同时 HCO_3^-/H_2CO_3 未能充分得到补充的情况时发生。

（二）肺对酸碱平衡的调节　肺通过改变 CO_2 的排出量调节血浆碳酸浓度，以维持血浆 pH 相对恒定。

1. 呼吸运动的中枢调节　延髓的中枢化学感受器接受 H^+ 的刺激，兴奋呼吸中枢使肺泡通气量增加。该感受器对动脉血二氧化碳分压（$PaCO_2$）的变化非常敏感。

2. 呼吸运动的外周调节　主动脉体和颈动脉体的外周化学感受器可感受动脉血氧分压（PaO_2）、血 pH 和 $PaCO_2$ 的刺激。当 PaO_2 降低、pH 降低或 $PaCO_2$ 升高时，通过外周化学感受器反射性兴奋呼吸中枢，增加 CO_2 排出量。

正常情况下，中枢化学感受器的调节作用强于外周化学感受器的调节作用。通过中枢或外周的神经反射，肺可以迅速灵敏地调节血浆碳酸浓度，以维持 $HCO_3^-：H_2CO_3$ 的浓度比为 20∶1。

（三）肾对酸碱平衡的调节　肾功能的正常是保证酸碱平衡的关键。肾通过排泄固定酸和维持血浆 $NaHCO_3$ 的浓度对酸碱平衡进行调节。肾排酸由三个部分组成：铵的排泄（$UNH_4^+ \times V$）、可滴定酸的排泄（$UTA \times V$）及碳酸氢根的重吸收（$UHCO_3^- \times V$），三者的代数和称为净排酸（NAE）。

$$NAE = UNH_4^+ \times V + UTA \times V + UHCO_3^- \times V \text{（V 为尿量）}$$

前两者为肾再生 HCO_3^-，补充体内缓冲酸性物质的消耗，后者反映肾对肾小球滤过的 HCO_3^- 的重吸收。上述几个过程相互交错、相互依赖，同时又受酸碱平衡、体液容量、其他电解质浓度、血气情况以及众多神经、体液等因子的影响。分述如下。

1. 碳酸氢根的重吸收　正常人每日滤过 HCO_3^- 约 4000～4500mmol（依不同的肾小球滤过率和血浆 HCO_3^- 浓度而异），经过肾小管后约 99.9%以上被重吸收。其中近端小管重吸收约 80%，髓襻重吸收约 10%，余下 10%在远端小管被重吸收。正常人尿中 HCO_3^- 含量甚微。

（1）近端小管：HCO_3^- 的重吸收是与 H^+ 的分泌相关联的。近端小管上皮细胞内的 H_2O 解离成 H^+ 和 OH^-，通过管腔侧的 Na^+-H^+ 交换子（NHE）（现已证明近端小管的 Na^+-H^+ 交换子是 NHE3），将 Na^+ 转运入细胞内，H^+ 排泌至管腔。转运的动力来自上皮细胞基侧膜上的 Na^+-K^+-ATP 酶，在消耗 ATP 的情况下，不断将细胞内的钠泵出细胞外，形成管腔内与细胞内的钠的电化学梯度差（管腔内和细胞内分别为 140mmol/L 和 10～20mmol/L），使 Na^+ 能顺利地从小管腔沿浓度梯度进入细胞内。另外，近端小管管腔膜上的 H^+-ATP 酶也参与了小部分的泌 H^+ 作用。

分泌入管腔内的 H^+ 在细胞膜上的Ⅳ型碳酸酐酶（CAⅣ）催化作用下，与 HCO_3^- 结合生成 CO_2 及 H_2O。生成的 H_2O 几乎全部可以通过细胞膜上的水通道蛋白-1（AQP-1）进入细胞。作为气体的 CO_2 可弥散入细胞内，在细胞内的Ⅱ型碳酸酐酶（CAⅡ）作用下与 H_2O 结合形成 HCO_3^- 和 H^+。HCO_3^- 通过基侧膜上的 Na^+-HCO_3^- 协同转运子转运至间质，随血循环至全身。在管腔膜上的 CAⅣ的作用下，管腔内的 H^+ 始终低下，利于上皮细胞的不断泌氢（图 14-3-1）。

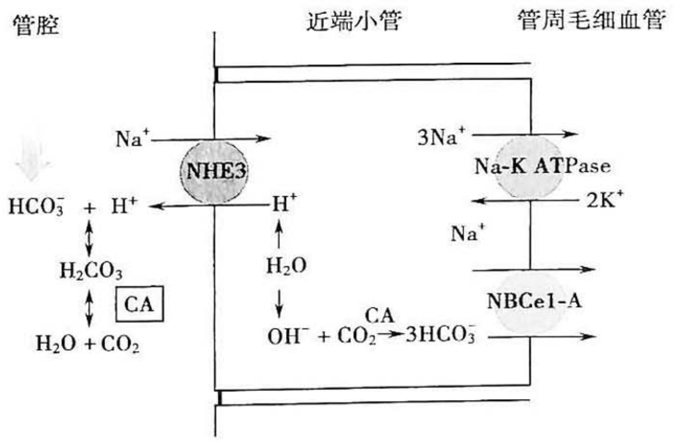


图 14-3-1　近端小管的酸化作用

（2）髓襻：髓襻 HCO_3^- 重吸收主要在上升支粗段，该处也有碳酸酐酶，其吸收方式与在近端肾小管相似。

（3）远端小管：远端小管对 HCO_3^- 重吸收主要由皮质集合管、内髓集合管和外髓集合管细胞向管腔泌 H^+ 而完成。由细胞内 CAⅡ催化 CO_2 和 H_2O 反应生成 HCO_3^- 和 H^+。集合管细胞可分为主细胞、A 型间皮细胞和 B 型间皮细胞。A 型间皮细胞为泌氢细胞，其泌氢依赖于管腔膜上的 H^+-ATP 酶（H^+ 泵）和 H^+-K^+-ATP 酶。H^+-ATP 酶泌 H^+ 是一个生电性的，需要 ATP 而不依赖于 Na^+ 的过程。H^+-K^+-ATP 酶也参与了皮质和外髓集合管的泌氢过程，在泌氢的同时伴有 K^+ 的重吸收，其主要作用是在低钾血症时减少钾的丢失。

由于管腔侧无碳酸酐酶存在，远端小管对 HCO_3^- 的重吸收仅 10%。泌 H^+ 后产生的 HCO_3^- 在基侧膜通过 Cl^--HCO_3^- 交换子被重吸收。由于细胞内 Cl^- 浓度低，Cl^- 内流的浓度梯度是 Cl^-/HCO_3^- 交换的动力。

而 B 型间皮细胞管腔膜和基侧膜 H^+ 和 HCO_3^- 转运子的分布和 A 型间皮细胞相反，其作用是向管腔分泌 HCO_3^-（图 14-3-2）。

2. 可滴定酸的排泄　可滴定酸（TA）指可以被氢氧化钠（NaOH）所中和的尿中的酸，主要是 $H_2PO_4^-$。正常情况下尿液中的磷酸盐有 HPO_4^{2-} 和 $H_2PO_4^-$ 两种形式，其 pKa

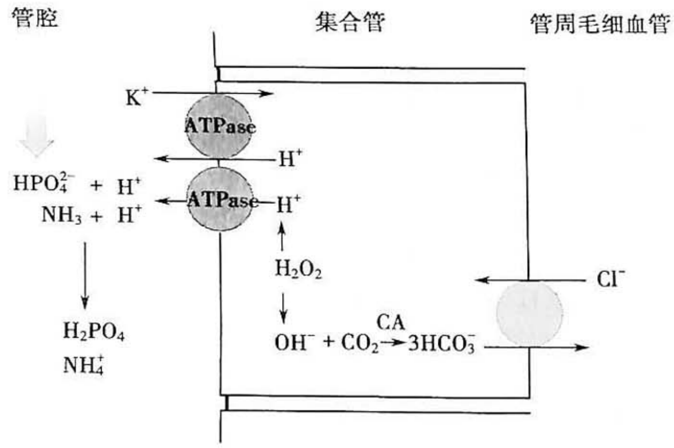


图 14-3-2　远端小管的酸化作用

值为6.8。当尿pH为7.4时，两者比例为4∶1。当H^+分泌增加时，$H_2PO_4^-$产生增加，尿液pH下降。若尿pH继续下降，更多的HPO_4^{2-}可转变为$H_2PO_4^-$。实际上当尿液pH为5.5时，几乎所有的HPO_4^{2-}都已转变为$H_2PO_4^-$。因此，可滴定酸的形成固然在缓冲过程中起一定作用，但能量有限。

3. 铵的产生与排泄　肾铵的排泄是肾排H^+最重要的一种方式，因为铵的排泄量可以随生理情况改变而灵活地变动。另外，许多不可挥发性酸根也可以通过与铵结合的方式排泄。在近曲小管上皮细胞内，谷氨酰胺分解产生NH_4^+，并分泌入管腔。NH_4^+在髓襻升支粗段被重吸收，并分解成H^+和NH_3，产生髓质高NH_3环境。当尿液到达集合管时，髓质内高NH_3不断向管腔内弥散，并与H^+结合，以铵盐形式随尿排出，同时新生成HCO_3^-回流入血。

(1) 近端小管NH_4^+的产生和排泄：铵(NH_4^+)的产生绝大部分在近端小管上皮细胞内，是由谷氨酰胺经下列代谢而生成：

$$谷氨酰胺 \longrightarrow NH_4^+ + 谷氨酸盐 \longrightarrow NH_4^+ + \alpha\text{-酮戊二酸盐}$$

α-酮戊二酸盐经三羧酸循环生成HCO_3^-，经基侧膜Na^+-HCO_3^-协同转运子转运出细胞外，回收入血。所生成的NH_4^+通过Na^+-H^+逆向转运体(NH_4^+代替Na^+-H^+交换中的H^+)而转运入管腔内。

(2) 髓质铵循环：肾小管腔内75%以上的NH_4^+在髓质进行铵循环。在髓襻升支粗段，NH_4^+可利用Na^+-K^+-$2Cl^-$转运系统，以Na^+-NH_4^+-$2Cl^-$形式吸收入上皮细胞，由于此处酸度较低，NH_4^+转变成NH_3和H^+，H^+经Na^+-H^+载体分泌入管腔。髓襻细胞管腔膜对NH_3不通透，细胞内NH_3经基侧膜弥散入肾髓间质，维持肾髓间质的高NH_3浓度。部分可弥散入近曲小管的S_3段，再循环入髓襻升支粗段。

(3) NH_3在皮质和髓质部集合管的分泌：与髓襻细胞膜不同，集合管细胞膜对脂溶性NH_3有高度通透性，而对水溶性NH_4^+不通透。由于NH_4^+在髓襻被重吸收，集合管尿液中NH_3含量很低。肾间质内大量NH_3顺浓度差自由弥散入管腔，与H^+-ATP酶分泌的H^+结合成NH_4^+随尿排出体外。

4. 肾酸化功能的调节

(1) 细胞外液pH：细胞外液中pH下降，肾泌H^+增加。这种调节机制在代谢性酸中毒以及由PCO_2过高所致酸中毒最为典型，其中关键是细胞外液pH。

(2) 有效循环容量：有效循环容量降低，可使HCO_3^-重吸收增加；相反，有效循环容量过多，则使HCO_3^-重吸收减少。由于肾对HCO_3^-重吸收有一个阈值，当HCO_3^-水平超过26mmol/L时，过多的HCO_3^-又可从尿中排出，因此一般容量改变并不会出现酸碱平衡的紊乱。但是当合并：①GFR下降；②肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活；③低氯血症；④K^+从胃肠道丢失等情况时，血中HCO_3^-水平可以升高，出现代谢性碱中毒。

(3) 肾素-血管紧张素-醛固酮系统：血管紧张素Ⅱ使HCO_3^-从近端肾小管重吸收增加；醛固酮刺激远端肾小管H^+泵分泌更多H^+，同时刺激该段基侧膜上的Cl^--HCO_3^-交换子，使HCO_3^-重吸收增加。

(4) Cl^-缺乏：当Cl^-缺乏时，肾小管重吸收Na^+及Cl^-增加。由于肾小球滤过液中所含Na^+、Cl^-并不等量，Na^+为145mmol/L，Cl^-为115mmol/L，为了维持滤过液的中性，肾小管同时吸收Na^+和Cl^-时，需要分泌出H^+和K^+到管腔。由于H^+的分泌，进而导致HCO_3^-重吸收增加。上述情况在幽门梗阻、呕吐以及使用大量利尿药时均可出现。

(5) 血钾水平：低钾可促进H^+的分泌及HCO_3^-的重吸收，这是因为低钾时引起细胞内K^+逸出到细胞外，而细胞外H^+、Na^+进入到细胞内，造成细胞内酸中毒。高钾时由于细胞内H^+减少以及Na^+-H^+逆向转运活力下降，导致泌H^+减少。

【酸碱平衡紊乱分类】

根据紊乱是因代谢性或呼吸性导致而分为代谢性酸中毒、代谢性碱中毒；呼吸性酸中毒、呼吸性碱中毒两大类四小类。在酸碱平衡紊乱的发展过程中，同时存在代偿调节，以使血pH尽量保持在正常范围，称之为代偿性酸碱平衡紊乱。如果代偿机制不足以使血pH保持正常而偏离正常范围，则称之为失代偿性酸碱平衡紊乱。临床所见的许多酸碱平衡紊乱往往病因复杂，所涉机制也众多，所见酸碱平衡障碍往往并不单纯，可以出现代谢性与呼吸性酸碱障碍同时存在或代谢性酸中毒与碱中毒同时存在的情况。这些情况称之为混合性酸碱平衡障碍。

酸碱平衡紊乱的情况与发生的原因、过程以及代偿的情况有密切关系，因此在不同时期可以看到不同指标的改变。酸碱平衡紊乱过程的代偿机制实际上是三种代偿机制相继作用的过程。当大量酸性物质突然进入体内时，机体

可在短期内将过多酸性物质向组织内转移，细胞外液缓冲系统亦约在1～2小时内与其作用。肺部调节亦很快开始，但达到充分调节则需6～12小时。肾对突然发生的酸碱紊乱调节的过程则常需2～3天甚至5～7天才可完成。在由呼吸原因所致的酸碱平衡障碍中，由于很大部分依靠肾功能调节，因此酸碱平衡紊乱常持续时间较长；一旦引致呼吸性酸碱平衡因素被解除后，原来代偿了的状况也常需相当长时间才可完全恢复。因此如果纠正过快，反可能诱发严重后果，必须予以注意。

【诊断指标】

（一）血气分析

1. 血pH　正常人动脉血pH在7.35～7.45，平均为7.4。pH的变化反映了酸碱平衡紊乱的性质和程度。

2. 动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)　动脉血二氧化碳分压是指物理溶解于动脉血浆中的CO_2分子所产生的张力。正常范围4.4～6.25kPa(33～47mmHg)，平均为5.32kPa(40mmHg)。$PaCO_2$的高低受呼吸功能的影响，$PaCO_2$原发性增多表示有CO_2潴留，见于呼吸性酸中毒；$PaCO_2$原发性降低表示肺通气过度，见于呼吸性碱中毒。代谢性酸碱平衡障碍时$PaCO_2$可以代偿性下降或上升，但一般不会低于15mmHg或高于60mmHg。超过该范围，常提示有原发呼吸性酸碱平衡障碍的存在。

3. 标准碳酸氢盐(SB)和实际碳酸氢盐(AB)　标准碳酸氢盐(SB)是指血液在38℃，血红蛋白完全氧合的条件下，与$PaCO_2$为5.32kPa的气体平衡后测得的血浆HCO_3^-含量，已排除呼吸因素的影响。实际碳酸氢盐(AB)是指隔绝空气的血液标本，在实际血氧饱和度和$PaCO_2$条件下测得的血浆HCO_3^-浓度，受代谢和呼吸因素的双重影响。正常人SB与AB相等，为22～27mmol/L，平均为24mmol/L。代谢性酸中毒时，两者都降低；代谢性碱中毒时，两者都升高。在呼吸性酸碱平衡紊乱时，两者可不相等。AB>SB提示有CO_2潴留，为呼吸性酸中毒；AB<SB提示有CO_2排出过多，为呼吸性碱中毒。

4. 缓冲碱(BB)　缓冲碱(BB)指血液中一切具有缓冲作用的阴离子的总量。全血缓冲碱包括碳酸氢盐、血红蛋白、磷酸盐和血浆蛋白等，正常范围为45～55mmol/L，平均为50mmol/L。代谢性酸中毒时，BB减少；代谢性碱中毒时，BB增加。BB不受呼吸性因素的影响。

5. 碱剩余(BE)　指在38℃，血红蛋白完全氧合，$PaCO_2$为5.32kPa的条件下，将1L全血或血浆滴定到pH 7.40所需要的酸或碱的毫克分子量，正常值为0±3mmol/L。BE是反映血液缓冲碱总量的指标，因已与固定压力的CO_2气体平衡，故BE不受呼吸性因素的影响。代谢性酸中毒时，缓冲碱减少，BE以负值来表示。代谢性碱中毒时，缓冲碱增多，BE以正值表示。在慢性呼吸性酸或碱中毒时，BE亦可出现代偿性升高或降低。

（二）二氧化碳结合力(CO_2 CP)　是静脉血标本在分离血浆后与CO_2分压5.33kPa(40mmHg)、氧分压13.3kPa(100mmHg)的正常人肺泡气平衡后，测得血浆中HCO_3^-所含CO_2和溶解的CO_2的总量。正常值22～31mmol/L，平均27mmol/L。它主要是指血浆中呈结合状态的CO_2，反映体内的碱储备量，其基本临床意义与SB相当，在代谢性酸碱平衡失调时，它能较及时地反映体内碱储备量的增减变化。在呼吸性酸碱平衡失调时，必须在肾以NH_4^+或H^+形式增加或减少酸的排出，对重吸收HCO_3^-作出相应代偿反应时，方能表现出体内碱储备HCO_3^-的变化，因而CO_2CP不能及时反映血中CO_2的急剧变化，对伴随通气障碍而发生的酸碱平衡失调的诊断意义有限。

（三）阴离子间隙(AG)　阴离子间隙是指血浆中未测定阴离子量(UA)与未测定阳离子量(UC)的差值。血浆阴阳离子平衡可表示为：

$$Na^+ + UC = HCO_3^- + Cl^- + UA$$

$$AG = UA - UC = Na^+ - Cl^- - HCO_3^- =$$

$$140 - 104 - 24(mmol/L) = 12mmol/L$$

正常范围为10～14mmol/L。AG是反映血浆中固定酸含量的指标，当HPO_4^{2-}、SO_4^{2-}和有机酸阴离子增加时，AG增大，因而AG可帮助区分代谢性酸中毒的类型和诊断混合型酸碱平衡紊乱。因为血浆白蛋白在未测定阴离子中占很大比例，故当血浆白蛋白浓度发生明显变化(如多发性骨髓瘤或低蛋白血症)时会引起AG变化。

（四）血浆渗隙(osmole gap)　血浆渗隙计算主要用来检测血中存在不带电荷的分子。正常血中的渗透压主要由可溶解于水中的颗粒数目多少而决定。根据阿伏伽德罗定律，一分子蛋白、葡萄糖或Na^+对渗透压影响相同。而在任何溶液中，阳离子数和阴离子数总应相等，而血浆中阳离子虽然还有K^+、Ca^{2+}、Mg^{2+}等，但它们含量很微，且相当恒定，而Na^+是最主要的阳离子，因此$2\times Na^+$可以代表总的阳和阴离子的数目。葡萄糖、尿素则是血中非离子化的分子，有时其浓度可以变化，因此根据$2\times[Na^+]$+[葡萄糖]+[尿素](均以mmol/L为单位)计算出的渗透压应和实际测得十分接近。当血中有较多不带电荷离子时(例如乙醇类)，实测渗透压数值可明显大于计算值，该差值称为血浆渗隙。该值增高在许多中毒特别是乙醇类物质中毒时可观察到，并对诊断有重要参考意义。

（五）尿净电荷或尿阴离子间隙(尿AG)　尿AG定义为尿中未测定的阴离子与未测定的阳离子之差(尿AG=Na^++K^+−Cl^-)，正常值为−20～0mEq/L。NH_4^+是最主要的未测定的阳离子，NH_4^+的排泄常伴随着Cl^-的排泄。代谢性酸中毒时，如肾酸化功能正常(如腹泻)，肾会排出大量NH_4^+，使尿AG明显升高。相反如肾的酸化功能受损(如肾小管性酸中毒)，则尿NH_4^+排出必然明显减少，尿AG为正值。

（六）血电解质　同时测定血Na^+、K^+、Cl^-等电解质

对酸碱平衡紊乱的诊断有一定帮助。酸中毒时，K^+ 从细胞内转移到细胞外增多，血钾上升；碱中毒时则相反。低钾本身又是碱中毒形成的重要机制。在失水造成代谢性酸中毒时，血 Na^+ 上升，血 Cl^- 常平行上升。单纯由 HCO_3^- 损失所致的酸中毒血 Cl^- 上升，如伴有其他酸性阴离子潴留者则血 Cl^- 上升不明显。

（七）酸碱平衡图　有多种，常用的如图 14-3-3。其中黑线范围表示在各种急慢性单纯代谢性或呼吸性酸碱平衡障碍时各指标变动的可允许波动范围的 95%可信区间。如果相应指标落在该范围以外，则表示紊乱并非单纯引起。

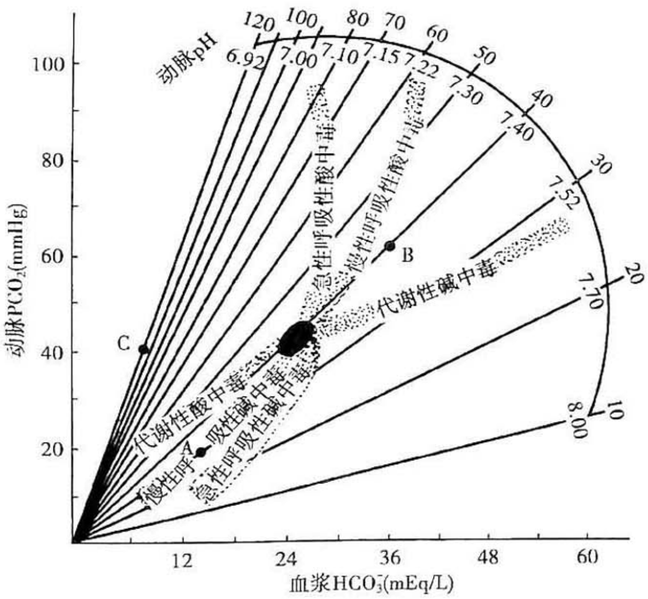


图 14-3-3　酸碱平衡图

根据酸碱平衡图虽然可以快速了解酸碱平衡紊乱的情况，但酸碱平衡紊乱代偿过程常常需要一定时间。例如，代谢性酸碱平衡障碍充分代偿约需 6～12 小时；而肾对呼吸性酸碱平衡紊乱则需 3～5 天才能获得充分代偿。因此在参考该图时应对具体情况进行充分注意。再者，有时两种障碍可以相互结合，而使其结果落在一个单纯性障碍区，有时甚至可以落在完全正常范围内。因此还必须根据临床及其他实验室数据等综合进行考虑。

【酸碱平衡紊乱的诊断】

（一）酸碱平衡紊乱是否存在　主要根据临床症状与实验室结果判断。通常严重酸中毒常伴低血压、意识模糊等，代谢性酸中毒还有呼吸加深、加快等。碱中毒则常有肢体发麻、瘫痪、手足搐搦或抽搐等。实验室检测血气分析、CO_2 结合力测定等。

（二）原发或主要酸碱平衡障碍　一般根据 HCO_3^- 的测定可以大致明确。若无明确呼吸障碍，HCO_3^- 下降多提示代谢性酸中毒；呼吸性碱中毒时，HCO_3^- 固然也可下降，但[HCO_3^-]低于 10mmol/L 者，则必然有原发代谢性酸中毒存在。同样，HCO_3^- 过高多反映代谢性碱中毒，呼吸性酸中毒时虽然 HCO_3^- 也可上升，但如果 HCO_3^- 值＞40mmol/L 者则必然表示有原发代谢性碱中毒的存在。PCO_2 的改变虽然可反映原发性呼吸性障碍，以及代谢性障碍后肺部代偿作用的结果，但 PCO_2＞60mmHg 或＜15mmHg 时，分别表示呼吸性酸中毒或呼吸性碱中毒为原发或主要情况。

（三）单纯性或混合性酸碱平衡紊乱　除可参考酸碱平衡图以外，还常根据病史提示。例如大量呕吐胃液所致的代谢性碱中毒，如果因较长期禁食合并有明显的失水、饥饿等，必然会同时合并代谢性酸中毒；严重的肝疾病可因乳酸代谢障碍而易出现高 AG 性代谢性酸中毒，同时过高血氨对中枢经常刺激又容易造成呼吸性碱中毒同时存在；有时甚至有三种甚或三种以上酸碱平衡紊乱存在。必须根据病史或实验室资料仔细分析而下结论。

（四）造成酸碱平衡紊乱的原因　病史中特别详细了解有无肾功能异常、低钾、糖尿病等，同时测定 AG 等常可提供重要帮助。

参考文献

1. Hunte C, Screpanti E, Venturi M, et al. Structure of a Na^+/H^+ antiporter and insights into mechanism of action and regulation by pH. Nature, 2005, 435: 1197.

2. Amlal H, Sheriff S, Soleimani M. Up regulation of collecting duct aquaporin-2 by metabolic acidosis: role of vasopressin. Am J Physiol Cell Physiol, 2004, 286(5): C1019-1030.

第二节　代谢性酸中毒

代谢性酸中毒（metabolic acidosis）是细胞外液 H^+ 增加或 HCO_3^- 丢失而引起的以血浆 HCO_3^- 浓度原发性减少为特征的酸碱平衡紊乱。内源性酸产生过多、HCO_3^- 丢失过多或肾排泌障碍而致内源性酸积累过多均可导致代谢性酸中毒。

在代谢性酸中毒的临床判断中，阴离子间隙（AG）有重要的价值。在血浆蛋白正常时 AG 上升，一般为非氯（Cl^-）的酸性物质增加所致，HCO_3^- 被消耗，由伴随的阴离子替代以平衡阳离子，此时 Cl^- 无变化，表现为高 AG 正常氯型代谢性酸中毒。如伴随的阴离子通过代谢重新生成 HCO_3^-（如乳酸等），AG 及酸碱平衡可恢复正常。若阴离子在滤过后不能重吸收（如 SO_4^{2-}），则细胞外液容易收缩，Cl^- 重吸收增加，出现高氯性酸中毒，此时 AG 正常。按不同的 AG 值可分为高 AG 正常氯型及正常 AG 高氯型代谢性酸中毒。

【病因与发病机制】

（一）高 AG 正常氯型代谢性酸中毒

1. 乳酸性酸中毒　正常人血乳酸水平甚低，约为 1～

2mmol/L，当超过4mmol/L时称为乳酸性酸中毒。正常乳酸是由丙酮酸在乳酸脱氢酶(LDH)的作用下，经NADH加氢转化而成，NADH则转变为NAD^-。乳酸也能在LDH作用下当NAD^-转化为NADH时转变为丙酮酸。因此决定上述反应方向的主要为丙酮酸和乳酸两者作为反应底物的浓度以及NADH和NAD^-的比例情况。正常葡萄糖酵解时可以产生NADH，生成的NADH可以到线粒体而生成NAD^+，另外丙酮酸在丙酮酸脱氢酶(PDH)作用下转化成乙酰辅酶A，后者再通过三羧酸循环转化为CO_2及H_2O(图14-3-4)。在正常氧化条件下，乳酸盐可以进入肝或肾细胞内的线粒体，经过α代谢途径而生成酮酸，后者再分解为H_2O和CO_2并生成HCO_3^-。

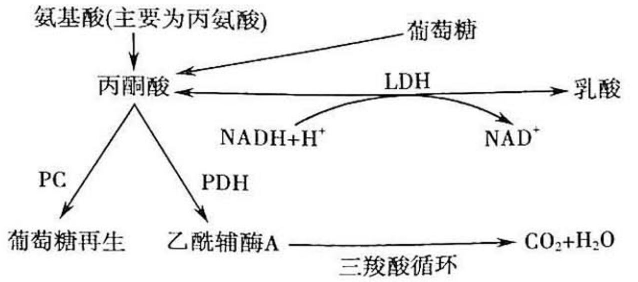


图14-3-4 乳酸性酸中毒

PC：丙酮酸羧化酶；PDH：丙酮酸脱氢酶

乳酸的生成和清除失衡时，即产生乳酸酸中毒。乳酸性酸中毒临床上分为A、B两型，所产生的均为L-型乳酸。

A型为组织灌注不足或急性缺氧所致，如癫痫发作、抽搐、剧烈运动、严重哮喘等可以造成高代谢状态，组织代谢明显过高；或者在休克、心脏骤停、急性肺水肿、CO中毒、贫血、严重低氧血症等时组织供氧不足，这些情况下大量丙酮酸转化为乳酸，产生乳酸性酸中毒。

B型为一些常见病、药物或毒物及某些遗传性疾病所致。如肝疾病，以肝硬化为最常见。由于肝实质细胞减少，乳酸转变为丙酮酸减少，导致乳酸性酸中毒。B型乳酸性酸中毒发展常较慢，但如果在合并有组织灌注不足等情况时，酸中毒可十分严重；如存在慢性酒精中毒则更易出现。在恶性肿瘤性疾病时，特别是巨大软组织肿瘤时常常可有不同程度的乳酸性酸中毒，这是肿瘤组织生长十分旺盛、厌氧代谢明显以及全身情况下降、营养障碍等综合因素作用的结果。如果肿瘤向肝转移，病情可更为加重。化疗使肿瘤缩小或手术切除以后，乳酸性酸中毒可得到明显好转。部分药物包括双胍类降糖药物、果糖、甲醇、水杨酸以及异烟肼类等服用过多可造成本病，其机制是通过干扰组织对氧的利用、糖代谢紊乱等。核苷类抗病毒药(包括齐多夫定)由于对线粒体的毒性作用而引起乳酸酸中毒而肝功能尚正常。阿司匹林过量或由于进食未成熟的西非荔枝果而导致的次甘氨酸中毒(牙买加呕吐病)也可引起线粒体功能不全。少数先天性疾病，包括Ⅰ型糖原累积病、果糖-1,6-二磷酸酶缺乏、丙酮酸脱氢酶缺乏等，都因为糖酵解障碍、能量代谢不足，从而乳酸产生过多。

D-型乳酸性酸中毒见于空肠回肠短路手术或小肠切除后等。乳酸杆菌寄生于小肠下部，需要利用葡萄糖及淀粉生长，产生D-型乳酸。正常情况下该两种原料在小肠上部均已被吸收，因此产生的D-型乳酸很少。该种手术后肠道常产生大量D-型乳酸，体内乳酸脱氢酶并不能将D-型乳酸转化为丙酮酸，因此在手术后D-型乳酸大量进入体内，患者常在餐后，特别是进食大量碳水化合物以后出现一些神经系统症状，包括头晕、语言障碍、记忆丧失等类似醉酒症状。

2. 酮症酸中毒　酮症酸中毒为乙酰乙酸及β-羟丁酸在体内(特别是细胞外液)的积聚，还伴有胰岛素降低，胰高血糖素、可的松、生长激素、儿茶酚胺及糖皮质激素等不同程度的升高。乙酰辅酶A在线粒体内通过两个途径产生，即丙酮酸的氧化及脂肪酸的氧化，随后进入三羧酸循环氧化为CO_2并产生能量。当超出氧化能力时，两分子乙酰辅酶A结合形成乙酰乙酸，后者可转化为丙酮(非酶作用)或β-羟丁酸(需β-羟丁酸脱氢酶及$NADH/NAD^-$)。丙酮虽为酮体，但不是酸，不影响血HCO_3^-，可由肺呼出。而乙酰乙酸及β-羟丁酸的积聚则影响HCO_3^-，出现酸中毒。饥饿时，脂酶活性上升，脂肪分解代谢增强，最终使乙酰辅酶A的生成大量增加，超出其氧化能力。

糖尿病酮症酸中毒由胰岛素相对或绝对缺乏加上高胰高血糖素水平所致，常发生在治疗中突然停用胰岛素或伴有各种应激，如感染、创伤、手术及情感刺激等，使原治疗的胰岛素量相对不够。患者血糖、血酮明显增加，酮体的产生(特别是在肝)超过中枢神经及周围组织对酮体的利用。

乙醇(酒精)性酮症酸中毒见于慢性乙醇(酒精)饮用者，停止进食时可出现，常有呕吐及脱水等诱因，其血糖水平一般低下，常同时伴有乳酸酸中毒、血皮质醇、胰高血糖素及生长激素增加等，血三酰甘油的水平也升高。

饥饿性酮症酸中毒为饥饿产生的中等程度酮症酸中毒，在开始的10～14小时，血糖由糖原分解所维持。随后糖异生即为葡萄糖的主要来源，脂肪氧化分解(特别在肝)加速，导致酮症酸中毒。运动和妊娠可加速该过程。

3. 药物或毒物所致的代谢性酸中毒　主要为水杨酸类及醇类有机化合物，包括甲醇、乙二醇等。

大量服用水杨酸类，特别同时服用碱性药，可以使水杨酸从胃中大量吸收，造成酸中毒。酸中毒原因除水杨酸本身为酸性物质外，还因为水杨酸可以影响许多酶代谢以及对抗前列腺素，使部分组织器官血流灌注改变等。其高AG很小部分为水杨酸本身所致，大部分为酮体及乳酸。本病常有呼吸性碱中毒，主要因为水杨酸可以强烈刺激呼吸中枢。

甲醇中毒主要见于服用假酒者，饮入后在肝经乙醇脱氢酶转化成甲醇。甲醇很容易透过含脂性组织，中毒后可

引致严重神经系统及视神经损害。乙二醇除引起中枢症状以及心、肺、肝损害外，高AG由其代谢产物，特别是草酸、羟乙酸等所形成，同时有乳酸增加，尿中出现草酸钙结晶对诊断有一定帮助。

4. 尿毒症性　慢性肾脏病患者当GFR降至15～20ml/min以下时，高氯性代谢性酸中毒可转变为高AG性代谢性酸中毒，为尿毒症性有机阴离子不能经肾小球充分滤过而排泄以及重吸收增加所致。大多数患者血HCO_3^-水平不至于很低，多在12～18mmol/L之间，这种酸中毒发展很慢。潴留的酸由骨中的储碱所缓冲，加上维生素D异常、PTH及钙磷紊乱，可出现明显的骨病。

（二）正常AG高氯型代谢性酸中毒　主要因HCO_3^-从肾或肾外丢失，或者肾小管泌H^+减少，但肾小球滤过功能相对正常引起。无论是HCO_3^-丢失或肾小管单纯泌H^+减少，其结果都是使HCO_3^-过少，同时血中一般无其他有机阴离子的积聚，因此Cl^-水平相应上升，大多呈正常AG高氯型酸中毒。

1. 肾外性

（1）HCO_3^-的丢失：主要从肠道丢失。正常肠道含HCO_3^-量约40～60mmol/L，大量腹泻或肠梗阻、肠道减压、造瘘等，可造成HCO_3^-大量丢失导致高氯性代谢性酸中毒，同时常伴有低血钾。由小肠绒毛性腺瘤引起的酸中毒可以十分严重。使用泻剂成瘾者也可产生。另外，尿液、胆汁的分泌引流也可导致高氯性酸中毒。

（2）尿道旁路手术：如输尿管乙状结肠吻合术后的患者常有明显高氯性酸中毒，这是因为：①结肠可以在吻合口处将经输尿管排出以及肠道产生的NH_4^+直接重吸收，而后在肝分解成NH_3及H^+；②乙状结肠肠腔侧有HCO_3^-/Cl^-交换，正常情况下将HCO_3^-转运到肠腔，而Cl^-重吸收；手术后由于大量含Cl^-的尿液经输尿管进入乙状结肠，Cl^-被大量重吸收，HCO_3^-大量分泌，可造成明显高氯性酸中毒。

（3）酸性盐类进入体内过多：主要由过多进入体内的氯化铵、盐酸精氨酸、赖氨酸等引起。许多肠道外营养液中含有精氨酸、赖氨酸等，代谢后可产生HCl，也可能导致酸中毒。

（4）慢性呼吸性碱中毒当呼吸恢复正常时，可出现短暂的高氯性酸中毒。因呼吸性碱中毒时肾NH_4^+及TA排泌均减少，同时有轻度细胞外液容量减少，可刺激Cl^-的潴留。该过程一般在2～5日内恢复正常。

2. 肾性　大部分肾性高氯性酸中毒为肾小管酸中毒。

（1）肾小管酸中毒：详见“第十九篇泌尿系统疾病第十三章肾小管疾病第七节肾小管性酸中毒”章节。

（2）慢性肾功能不全：慢性肾脏病患者随肾功能的进行性下降可出现酸中毒，当GFR在20～50ml/min时，一般表现为高氯性代谢性酸中毒；降至15～20ml/min以下时则转变为典型的尿毒症性酸中毒（即高AG性）。此类酸化障碍的主要原因不是远端泌氢障碍，而是肾NH_4^+的产生及排泌减少。当GFR降至20ml/min以下时，PO_4^{3-}、SO_4^{2-}及其他有机阴离子开始在体内大量积聚，最终使酸中毒从高氯转为高AG型。

【代偿机制】

（一）血液的缓冲作用及细胞内缓冲的代偿调节作用　代谢性酸中毒时，血液中增多的H^+可立即被血浆缓冲系统所缓冲，血浆HCO_3^-及缓冲碱被消耗，生成的H_2CO_3可由肺排出。细胞内缓冲多在酸中毒2～4小时后发生，细胞外液中增多的H^+向细胞内转移，为细胞内缓冲碱所缓冲，而细胞内K^+向细胞外转移，以维持细胞内外电平衡，故酸中毒易引起高血钾。

（二）肺的调节　血液H^+浓度增加，刺激颈动脉体和主动脉体化学感受器，反射性引起呼吸中枢兴奋，明显地增加肺的通气量，使$PaCO_2$继发性降低。呼吸的代偿反应是非常迅速的，一般在酸中毒10分钟后就出现呼吸增强，30分钟后即达代偿，12～24小时达代偿高峰，代偿最大极限是$PaCO_2$降到10mmHg(1.33kPa)。

（三）肾的调节　除肾功能异常引起的代谢性酸中毒外，其他原因引起的代谢性酸中毒，肾通过排酸保碱发挥重要的代偿功能。酸中毒时肾小管上皮细胞中碳酸酐酶活性增高，促进肾小管泌H^+和重吸收HCO_3^-增加，磷酸盐酸化增加，肾小管泌NH_4^+增加是最主要的代偿机制。肾代偿一般在3～5天内发挥最大效应。酸中毒时钾平衡常有较大影响，酸中毒早期肾对K^+排泄减少，但以后则明显增加。这是由于酸中毒后，血钾上升，刺激醛固酮分泌以及抑制近端小管对HCO_3^-的重吸收，使到达远端小管滤液增加，尿钾排出增加。

【临床表现】

代谢性酸中毒临床表现依其基本病因、代偿情况、严重程度以及是否合并其他水、电解质、酸碱紊乱等许多因素决定。轻者可无症状，或仅感疲乏无力、呼吸稍促、胃纳不佳等；重者可出现Kussmaul呼吸，合并明显循环功能障碍，甚至可有血压下降、明显心律失常甚至昏迷等。

（一）心血管系统　酸中毒本身对心率的影响呈双向性。当血pH从7.40下降到7.0时，一般表现为心率过快，这主要是由于酸中毒时分泌较多的肾上腺素所致。当pH继续下降，心率逐渐减慢，主要可能是乙酰胆碱酯酶此时被抑制，导致乙酰胆碱积聚过多，后者对心脏的作用超过了肾上腺素的作用。严重酸中毒可以伴随心律失常，可能是酸中毒本身或酸中毒时合并的电解质紊乱导致。此外，轻度酸中毒可使心肌收缩力增加，因为儿茶酚胺可促进Ca^{2+}进入细胞内，从而起部分代偿作用。严重酸中毒时，H^+大量积聚，阻止了Ca^{2+}从细胞外进入细胞内，细胞内游离Ca^{2+}减低，心肌收缩力下降。酸中毒对小动脉及静脉均

有影响，但以静脉更为明显，主要表现为持续性静脉收缩。对小动脉，一方面因为儿茶酚胺分泌增加使其收缩，另一方面 H^+ 本身能造成小动脉舒张，严重酸中毒时后一种作用超过前一种。因此酸中毒时总的表现为各组织灌注减少，回心血量增加，心脏负担加重。

（二）呼吸系统 表现为呼吸加快加深，典型者称为Kussmaul呼吸。酸中毒可使 O_2 与血红蛋白结合能力下降，使携带到组织的 O_2 释放增多，对改善组织代谢有一定好处。但较长时间的酸中毒又可使红细胞内2，3-二磷酸甘油(2，3-DPG)含量减少，红细胞携带 O_2 能力下降，后者最终抵消了前者的作用。

（三）胃肠系统 可以出现轻微腹痛、腹泻、恶心、呕吐、胃纳下降等。其原因与引起酸中毒的基本病因以及合并的其他水、电解质、酸碱失衡等有关；另外，酸中毒本身造成的自主神经功能紊乱（如对乙酰胆碱刺激反应的改变等）也常是直接原因。

（四）其他 血pH下降时，K^+ 容易从细胞内逸出到细胞外，可使血 K^+ 轻度上升；但实际上许多产生代谢性酸中毒的情况常合并缺 K^+，因此血钾水平须视总的情况综合而定。酸中毒可使 Ca^{2+} 与蛋白结合降低，从而使游离 Ca^{2+} 水平增加。在纠正酸中毒时，有时可因游离 Ca^{2+} 的下降而产生手足搐搦。血pH下降可抑制肾1α-羟化酶，使活性维生素 D_3 产生减少。慢性酸中毒由于长期骨骼内钙盐被动员，导致代谢性骨病，在肾小管性酸中毒患者中相当常见。酸中毒可使蛋白分解增多，慢性酸中毒可造成营养不良。

【诊断】

代谢性酸中毒必须依据病史及实验室检查而进行全面诊断。一般按下列步骤进行：

（一）确定代谢性酸中毒的存在 同时进行动脉血气和血生化指标的测定，若pH降低、$[HCO_3^-]$ 过低、$[H^+]$ 过高或血AG特别高，表示有代谢性酸中毒的存在。

进行全面的病史采集和体格检查有助于提示潜在的酸碱平衡紊乱，如呕吐、严重腹泻、肾衰竭、缺氧、休克等提示可能存在代谢性酸中毒。

（二）判断呼吸代偿系统是否反应恰当 一般情况下代谢性酸中毒所致的 $PaCO_2$ 代偿范围，可用简单的公式进行估计，最常用的为：

$$①PaCO_2 = 1.5 \times [HCO_3^-] + 8$$

$$②\Delta PaCO_2 = 1.2 \times \Delta[HCO_3^-]$$

如超出该范围，提示有混合性酸碱平衡紊乱障碍存在。

（三）计算阴离子间隙(AG) 计算AG有助于判断代谢性酸中毒的类型。

1. 若AG升高，提示乳酸酸中毒、酮症酸中毒、药物或毒物中毒或肾功能不全等。在高AG型代谢性酸中毒中，计算ΔAG有助于判断有无其他类型酸碱失衡的存在。ΔAG为升高的AG与降低的 HCO_3^- 的比值，即

$$\Delta AG = (AG - 10)/(24 - HCO_3^-)$$

ΔAG正常值为1～1.6。ΔAG<1表示 HCO_3^- 的降低超过了AG的升高，提示非阴离子间隙代谢性酸中毒的存在。ΔAG>1.6提示同时存在代谢性碱中毒。若怀疑药物或毒物引起的代谢性酸中毒，渗透压间隙的测定有助于诊断，低分子量、在血清中易形成高浓度的物质（如甲醇、乙醇和异丙醇等）易使血清渗透压升高，能导致渗透压间隙的升高。如果血渗透压间隙也正常，则最可能是因肝病或者因胃肠道问题导致乳酸积聚。

2. 若AG不增高，首先需除外低白蛋白血症所造成的AG不增高。如果无低白蛋白血症存在，酸中毒主要可能由 HCO_3^- 丢失以及过度产生一些酸，但它们所伴的阴离子在正常血中不存在；或者这些阴离子并不和 H^+ 或 NH_4^+ 一起排泄。

以上诊断程序，可参阅图14-3-5而进行。

【治疗】

代谢性酸中毒的治疗最重要的是针对其基本病因，尤其是高AG正常氯型代谢性酸中毒。碱性药物治疗用于严重的正常AG高氯型代谢性酸中毒的患者，而在高AG正常氯型代谢性酸中毒中的使用上存在争议。

（一）病因治疗 去除引起代谢性酸中毒的病因是治疗的基本原则和主要措施。乳酸性酸中毒应包括纠正循环障碍、改善组织灌注、控制感染、供应充足能量等。糖尿病酮症酸中毒应及时输液、胰岛素、纠正电解质紊乱及处理感染等诱因。静脉注射葡萄糖和生理盐水很容易纠正酒精性酮症酸中毒，同时需补充钾、磷、镁和维生素等。甲醇造成的代谢性酸中毒应尽早进行血液透析或腹膜透析。水杨酸容易形成非离子化水杨酸，后者很容易透过血-脑屏障而进入中枢神经系统，加重酸中毒。乙酰唑胺可以碱化尿液，使尿中排泄的水杨酸不易转变为非离子化的水杨酸，不易被重吸收，因此常在水杨酸中毒时应用。尿毒症性代谢性酸中毒与其他高AG型代谢性酸中毒相比，尿毒症性AG不能被清除，同时又无内源性 HCO_3^- 的补充，导致酸中毒的因素（肾功能的慢性毁损）不可能被去除，故需给予一定的外源性碱性物质，使血 HCO_3^- 缓慢回升至20～22mmol/L左右，以减轻骨的病变。

（二）碱性药物的使用 根据代谢性酸中毒的原因及严重程度的不同，碱性药物的使用也不尽相同。对有机酸增多的高AG型代谢性酸中毒，主要是积极治疗引起代谢障碍的原发病，仅在pH极度降低（pH<7.2）的情况下才予补碱。对AG正常或AG升高但非有机酸增多引起的代谢性酸中毒，应积极处理酸中毒。

$NaHCO_3$ 使用时必须注意下列几点：

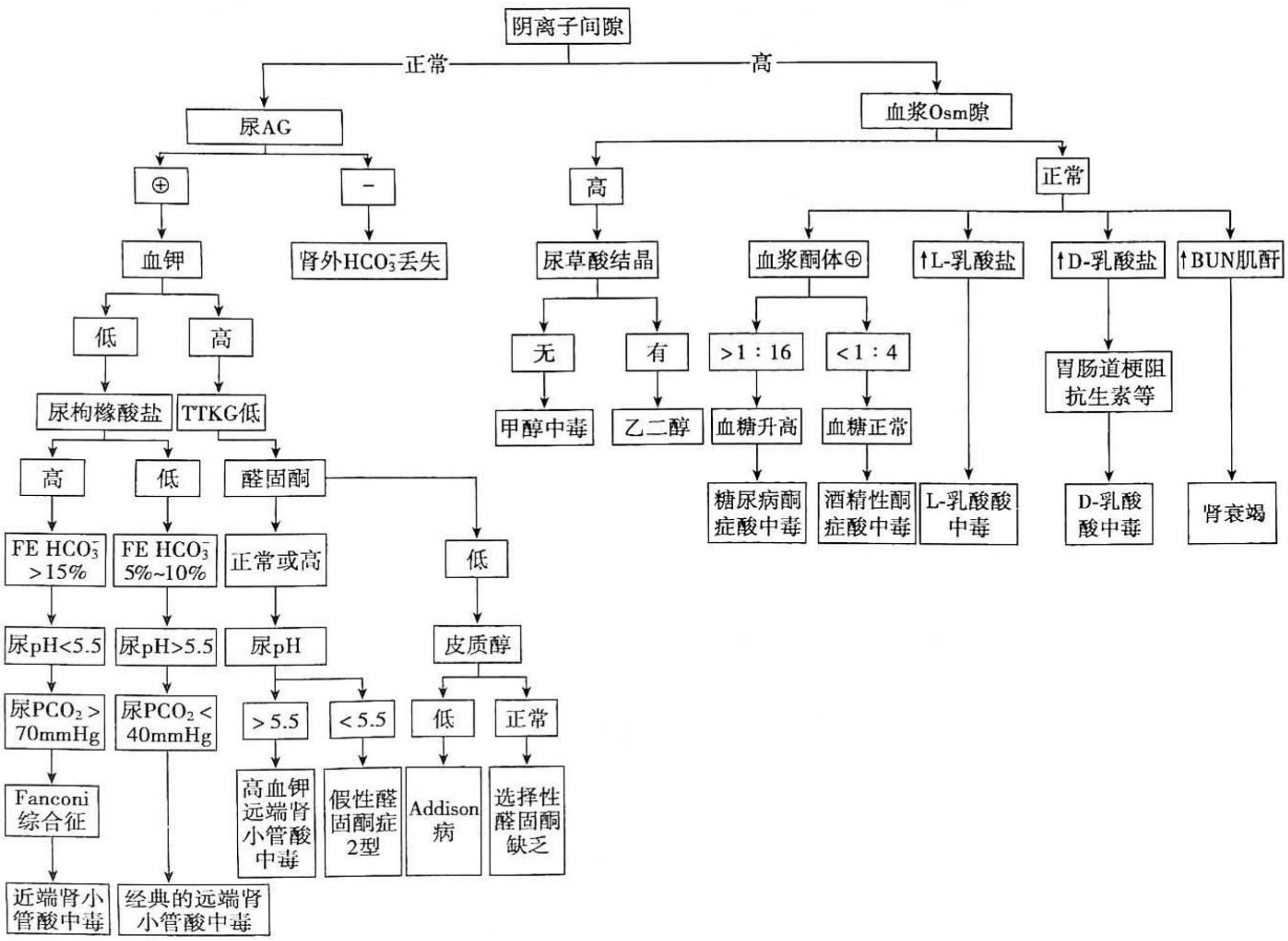


图 14-3-5　代谢性酸中毒诊断步骤

1. 药物选择　$NaHCO_3$是临床上最常用碱性药物。$NaHCO_3$口服治疗代谢性酸中毒的效果常不理想，因为酸中毒时常有较明显的胃肠道症状，用药后常不易吸收。静脉$NaHCO_3$的用量可以按下式计算：

$$所需\ NaHCO_3(mmol)=\{欲达目标的[HCO_3^-]-实测的[HCO_3^-](mmol/L)\}\times 0.4\times 体重$$

实际应用时尽量先注射一部分（一般1/2计算量），根据实际可提高的血HCO_3^-水平再加以调整。密切观察心脏负荷以及基本病因纠正的情况。

慢性代谢性酸中毒如肾小管性酸中毒，因多合并低钾以及容易发生尿路结石，予枸橼酸钾口服为宜。

2. 纠正酸中毒的程度　严重酸中毒时不宜将血pH纠正到正常，一般先将血pH纠正至7.20，此时虽然仍呈酸中毒，但心肌收缩力对儿茶酚胺的反应性多可恢复，心律失常发生机会亦大为减少。由于严重酸中毒时肺的代偿作用，PCO_2大多偏低，因此使pH达到7.20所需$NaHCO_3$量往往并不多。

3. 纠正酸中毒速度　纠正急性严重的酸中毒，使pH达到7.20的过程应尽量快，这样可以尽快恢复心脏功能。但过快纠正酸中毒常又可能使肺部代偿性通气过度的情况得到抑制，从而容易使血PCO_2上升。由于CO_2容易通过血-脑屏障而使脑脊液中pH明显下降，这样反而加剧中枢神经系统症状。另外，过快纠正酸中毒，可使血红蛋白解离曲线向左移，O_2的组织释放更不易，组织供氧情况更为恶化。酸中毒时过多的酸本身可以抑制内生酸的产生，因此对酸中毒的发生又有一定自我限制作用。一旦碱性液体持续补充，反而可以刺激内生性有机酸的产生，使代谢紊乱更为加剧。

4. $NaHCO_3$治疗酸中毒时还应注意　①过量$NaHCO_3$注射可导致大量容量负荷，可能使心脏负荷过重；高浓度的$NaHCO_3$有时可产生严重的心律失常。②$NaHCO_3$注射可能导致高渗透压血症，加剧中枢神经系统症状。③快速纠正酸中毒易导致低钙血症，产生手足搐搦。④$NaHCO_3$可使K^+从细胞外转移到细胞内，产生低钾血症。⑤糖尿病酮症酸中毒、乳酸酸中毒等治疗后期，体内原先积聚的乙酰乙酸、β-羟丁酸及乳酸可生成HCO_3^-，加上肾脏持续不断代偿及外源性碱剂的治疗，可出现超射性代谢性碱中毒。⑥$NaHCO_3$不易进入脑脊液或透过血-脑屏障，$NaHCO_3$注射后细胞外液中pH上升，而脑脊液中pH仍然偏低，仍然可以刺激呼吸，使过多CO_2呼出体外；此时由于血pH经

$NaHCO_3$使用后已上升，两者共同作用有时可造成严重的呼吸性及代谢性酸碱失衡，产生严重后果。

参考文献

1. Wiederseiner JM, Muser J, Lutz T, et al. Acute metabolic acidosis: characterization and diagnosis of the disorder and the plasma potassium response. J Am Soc Nephrol, 2004, 15: 1589.
2. Emmett M. Anion-gap interpretation: The old and the new. Nat Clin Prac, 2006, 2: 4.
3. Kraut JA, Kurtz I. Use of base in the treatment of severe acidemic states. Am J Kidney Dis, 2001, 38: 703.
4. Karet FE. Disorders of water and acid-base homeostasis. Nephron Physiol, 2011, 118: 28-34.
5. Yaqoob MM. Acidosis and progression of chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2010, 19: 489-492.

第三节　代谢性碱中毒

代谢性碱中毒(metabolic alkalosis)是指体内酸丢失过多或者从体外进入碱过多的临床情况，主要生化表现为血 HCO_3^- 过高，$PaCO_2$增高。pH按代偿情况而异，可以明显过高，也可以仅轻度升高甚至正常。

【病因与发病机制】

正常血中 HCO_3^- 从肾小球滤过后大多数经肾小管重吸收，该吸收过程依赖于 H^+的分泌。当细胞外液量过少、Cl^-缺乏、低钾、血 $PaCO_2$ 上升以及 pH 下降时，都可以使 HCO_3^- 重吸收增加。远端肾小管泌 H^+则主要与醛固酮对肾小管的作用有关。醛固酮通过作用于皮质部集合小管的主细胞，将 Na^+重吸收，进而有利于 H^+的分泌；醛固酮还可促进肾的氨产生，保证了 H^+的排泄。另外，在血容量不足时，醛固酮的分泌还有利于 Na^+在远端肾小管的重吸收，从而保证了肾血流量，也保证了肾产氨的原料供给以及输送到远端肾单位以供重吸收的 Na^+。正常情况下，肾小管对 HCO_3^- 的重吸收有一阈值，其数值为 26mmol/L，一旦任何因素造成血 HCO_3^- 过多时，由肾小球滤过的 HCO_3^- 从肾小管排出也增加，因此一般不会产生碱中毒。但实际上在代谢性碱中毒的形成过程中，肾可以使血中暂时过高的 HCO_3^- 持续性地维持，从而使代谢性碱中毒难以通过该生理调节而自动缓解。造成上述持续存在过高 HCO_3^- 血症的可能机制有：①Cl^-缺乏，常伴 K^+缺乏，可激发管-球反馈机制使肾小球滤过率下降，而近端肾小管对 HCO_3^- 的重吸收持续增加；②容量减少造成继发性高肾素和高醛固酮血症，后者可刺激 H^+从皮质部集合管持续分泌；③过高盐皮质激素持续存在，从而持续刺激氢泵和 H^+-K^+-ATP 酶泌 H^+，即使容量已过多也无法抑制该作用。另外，低钾本身也有利于代谢性碱中毒的持续存在，可能是低钾有利于肾小管对 H^+的排泄。

临床上根据代谢性碱中毒是否能被补充 Cl^-所纠正，而分为对氯反应型及对氯耐受型两大类。

（一）对氯反应型代谢性碱中毒　指碱中毒经补充 Cl^-后可以被纠正者。除应用利尿药引起者外，患者尿中含 Cl^-很低，大多<20mmol，且大多伴有细胞外液容量的减少。不少情况下肾小球滤过率(GFR)测定常略降低。

1. 胃肠道内容物丢失　以幽门梗阻者常见。正常胃壁有碳酸酐酶，可将 CO_2和 H_2O 合成 H^+及 HCO_3^-。H^+经质子泵泵到胃腔，并与 Cl^-相结合生成 HCl；HCO_3^- 则重吸收回血与 Na^+相结合形成 $NaHCO_3$。幽门梗阻时或放入胃管后，H^+、Cl^-大量丢失，新形成的 HCO_3^- 使血 HCO_3^- 水平过高。由于同时合并细胞外液量减少、失钾等使 HCO_3^- 重吸收过多，从而产生代谢性碱中毒。后期由于有效血容量降低刺激 RAS 系统，远端肾小管排 H^+、K^+增加，也是代谢性碱中毒形成的参与因素。

先天性氯泻症为一少见疾病，发病机制为肠道中 Cl^-重吸收以及 HCO_3^- 分泌有障碍，因此粪便中 Cl^-含量高，有时甚至可达到 140mmol/L，这种酸性粪便大量丢失可以形成代谢性碱中毒。某些小肠黏膜腺瘤患者也可出现类似情况。

2. 利尿药　以噻嗪类和襻利尿药为主。利尿药应用后造成细胞外液减少，HCO_3^- 从近端肾小管重吸收增多，可以造成碱血症。利尿药应用导致碱中毒者不少是在伴有细胞外液容量过多，但实际有效血容量相对不足的疾病中，包括心力衰竭、肝硬化腹水等。

3. 不吸收性阴离子进入体内过多　羧苄西林钠盐等含有较强不可吸收性阴离子，当机体血容量不足时，上述药物到达肾小管后，钠盐被大量重吸收，留下阴离子部分可使管腔电负性明显增加，促进 H^+分泌增加，可造成碱中毒。

4. 高碳酸血症后碱中毒　慢性呼吸性酸中毒时肾排出过量的 H^+，使 HCO_3^- 产生增多，从而使血 pH 在一定程度上仍得以维持。当使用机械通气后，$PaCO_2$快速下降，肾未能及时停止排 H^+，可以在 3～4 天内血 HCO_3^- 仍然保持较高水平。另外，在慢性呼吸性酸中毒过程中还常有尿 Cl^-丢失过多，Na^+排出也相应增多，加上缺 O_2、CO_2潴留造成周围血管扩张，常可导致血容量的相对不足，进而促使醛固酮分泌过多，H^+泵运转加快。补充 Cl^-后情况可以渐好转。

（二）对氯耐受型代谢性碱中毒　指代谢性碱中毒经补充 NaCl 或 KCl 不能纠正者，大多数并无细胞外液量的减少，且常伴有高血压(Bartter 综合征除外)。本组患者大多伴有盐皮质激素作用过强。

常见病因为原发性醛固酮增多症、糖皮质激素过多综合征(例如库欣综合征)、肾动脉狭窄、肾素分泌瘤、Bartter 综合征、Gitelman 综合征以及镁缺乏等。在上述绝大多数情况下，由于盐皮质激素过度活跃，到达皮质部集合小管中的 Na^+、Cl^-被重吸收，代之以 H^+、K^+的分泌。大量 K^+

的排泄可造成低钾血症，后者刺激肾合成大量 NH_3，再以 NH_4^+ 方式排泄，导致新生成的 HCO_3^- 增多，诱发碱中毒。低钾造成 GFR 下降，又可使代谢性碱中毒持续维持。

缺镁导致的代谢性碱中毒大多数合并低钾血症。临床上常见的情况为吸收不良综合征、腹泻或者应用作用于髓襻的药物，包括利尿药、顺铂以及氨基糖苷类药物等。Bartter 综合征是具有低钾性代谢性碱中毒、高醛固酮血症、对血管紧张素Ⅱ的加压反应减弱、血压正常及肾小球旁器增生等特征的一组常染色体隐性遗传性疾病。现已明确经典型 Bartter 综合征是由于编码髓襻升支粗段(TAL)管腔侧 Na^+-K^+-$2Cl^-$ 协同转运子(NKCC2)、ATP 调节的钾信道(ROMK)以及基侧膜一种特殊的氯通道(CLCNKB)的基因突变，导致相应离子转运障碍，使 Na^+ 重吸收减少所致。Gitelman 综合征是 Bartter 综合征的一种亚型，是远曲小管(DCT)上编码噻嗪类利尿药敏感的 Na^+-Cl^- 协同转运子(NCCT)的基因变异所致。Gitelman 综合征合并有明显的低钙尿症及低镁血症。

【临床表现】

轻度代谢性碱中毒通常无症状，或其临床表现往往被原发病所掩盖，缺乏特有的症状或体征。如因细胞外液减少而引起的无力、肌痉挛、直立性眩晕；因低钾血症引起的多尿、口渴等。但在急性或严重代谢性碱中毒时，主要的功能与代谢障碍为：

1. 神经肌肉系统　血浆 pH 升高时，脑内 γ-氨基丁酸转氨酶活性增高而谷氨酸脱羧酶活性降低，使 γ-氨基丁酸分解增强而生成减少，其对中枢神经系统的抑制作用减弱，出现烦躁不安、精神错乱、谵妄等中枢神经系统兴奋的表现。急性代谢性碱中毒时游离钙减少，神经肌肉应激性增高，表现为面部和肢体肌肉抽动、腱反射亢进及手足搐搦等。

2. 血红蛋白氧离曲线左移　葡萄糖酵解在碱中毒时明显增加，另外由于氧分子与 2,3-二磷酸甘油结合明显增加，氧合血红蛋白解离曲线左移，组织缺氧，乳酸产生明显过多。过多的乳酸与 Ca^{2+} 相结合，使游离钙水平进一步下降，后者更加剧了神经肌肉兴奋性的过高。

3. 心血管系统　K^+ 在碱中毒时容易从细胞外进入到细胞内，形成低钾血症，患者可因此出现各种心律失常。如果使用洋地黄类药物，很易产生中毒。此外，碱中毒还使 Mg^{2+} 转移到细胞内，血 Mg^{2+} 下降使细胞膜 ATP 活力下降，患者可出现血压下降、心脏传导阻滞，甚至心搏暂停。

4. 呼吸系统　碱血症抑制呼吸中枢，换气量减少，使 PCO_2 上升。一般 HCO_3^- 每上升 1mmol，PCO_2 增加 0.7mmHg。如果同时合并有慢性肺部疾病，可导致严重低氧血症。

【诊断与鉴别诊断】

主要根据血气分析及血、尿电解质结果进行诊断。呼吸性酸中毒时 HCO_3^- 也可增高，但根据血 pH 及 $PaCO_2$ 检查结果，一般很容易区分。但在合并有慢性肺部疾病时仍会造成混淆。为鉴别高 HCO_3^- 是单纯由代谢性碱中毒或合并有呼吸性酸中毒引起，可以根据肺泡-动脉(alveolar-arterial，A-a)氧梯度来决定，其计算方法为：

$$(A\text{-}a)O_2\text{梯度}=PIO_2-1.25PaCO_2-PaO_2$$

其中 PIO_2 为吸入的 O_2 分压，正常值海平面为 150mmHg(20.0kPa)；PaO_2 为动脉血 O_2 分压。$(A\text{-}a)O_2$ 梯度正常人 30 岁以下为 5～10mmHg(0.667～1.33kPa)，年长者可到 15～20mmHg(2.0～2.67kPa)，该值正常者常提示为单纯性代谢性碱中毒。

在确定有代谢性碱中毒的基础上，可根据尿 Cl^- 浓度而确定为对氯反应型代谢性碱中毒或对氯耐受型代谢性碱中毒。前者尿 Cl^- 浓度常明显下降，一般均在 25mmol/L 以下，但利尿药所致者除外。后者尿 Cl^- 浓度多数大于 40mmol/L。在对氯反应型代谢性碱中毒中，尿 Na^+ 一般也较低，但不如尿 Cl^- 测定敏感。另外，在利尿药应用的病例中，Na^+ 排出也随利尿药的作用而经常波动，后者有时可提示由利尿药作用所致。

由呕吐造成代谢性碱中毒者，尿 pH、K^+、HCO_3^- 等变化常依发病的时期不同而异。在呕吐的早期，由于血 HCO_3^- 水平上升以及高醛固酮血症的作用，肾尚不能将过多滤过的 HCO_3^- 完全重吸收。因此当 HCO_3^- 以 $NaHCO_3$ 的方式到达远端肾小管时，可使尿液 pH 呈碱性，Na^+ 的吸收也较多，K^+ 被换出，尿 K^+ 排出增加。而呕吐后期(4～5 天后)，因肾在近端肾小管即可将滤过的 HCO_3^- 全部重吸收，尿 pH 转为酸性，K^+ 的排出也减少。但是应该指出，当同时合并明显肾功能障碍时，上述改变不再如此典型。

对氯耐受型代谢性碱中毒可根据肾素活力、醛固酮等的测定而加以诊断。两者均过高者可由肾动脉狭窄、肾素瘤以及恶性高血压引起；两者均低者可因库欣综合征或使用外源性盐皮质激素引起；肾素活力明显下降但醛固酮水平却明显过高者，应考虑有原发性醛固酮增多症。Bartter 综合征、Gitelman 综合征的诊断参考“第十九篇泌尿系统疾病第十三章肾小管疾病”章节。

【治疗】

代谢性碱中毒的治疗包括基本病因的治疗以及纠正碱中毒两大部分。

(一) 对氯敏感型碱中毒　治疗主要为补充 Na^+、K^+ 及 Cl^-。在容量不足伴血 K^+、血 Cl^- 低者，经补充血容量后很快可以恢复；同时血液稀释，血 HCO_3^- 很快下降，随后肾排出 HCO_3^- 增多，碱中毒很快纠正。大多数患者补充 NaCl 后代谢性碱中毒即可被纠正，但也有少数伴严重低钾血症者，NaCl 补充后仍不能完全恢复，需补充钾才可以纠正。对于部分合并水肿、有效循环血量不足所导致的代谢

性碱中毒（如充血性心力衰竭或应用过量利尿药导致的碱中毒），补充钠盐时应注意心血管负荷的情况，可用 KCl 代替 NaCl，补充后 K^+ 进入细胞内可以使 Na^+ 从细胞内转移到细胞外而增加 Na^+ 浓度。如果排除了由氯摄入过多引起的碱中毒，可以应用碳酸酐酶抑制剂乙酰唑胺来加速肾 HCO_3^- 的清除。稀盐酸固然有效，但易导致溶血，故使用较危险；如肝功能正常，可口服氯化铵酸化治疗。少部分碱中毒是因为精神性原因而自我催吐引起，应针对心理情况予以劝慰治疗。

（二）对氯耐受型代谢性碱中毒 主要为针对病因治疗，包括外科手术等。保钾利尿药（如螺内酯或阿米洛利等）也常常暂时有效。补充 NaCl 一般无效，部分补充 KCl 可起一定作用。这是因为 K^+ 补充后，K^+ 进入细胞可将其中的 H^+ 交换出来；另外还通过补 K^+ 后使肾排泄 HCO_3^- 增加等机制使碱中毒暂时好转。对 Bartter 综合征，除补钾、保钾利尿药的使用外，环加氧酶抑制剂是治疗经典型 Bartter 综合征的有效药物，以吲哚美辛最为常用。在 Gitelman 综合征中，除了钾的补充外，镁的补充十分重要。

第四节 呼吸性酸中毒

呼吸性酸中毒（respiratory acidosis）指原发性 $PaCO_2$ 升高而导致 pH 下降。临床上本病可以单独存在，也可与其他酸碱平衡障碍同时存在。根据发病的快慢可又分为急性呼吸性酸中毒和慢性呼吸性酸中毒两大类。

【病因与发病机制】

引起 $PaCO_2$ 原发性升高导致呼吸性酸中毒的原因可为环境 CO_2 浓度过高，吸入 CO_2 过多（如通风不良）导致 $PaCO_2$ 升高；更多见的是由于呼吸通气障碍而致的 CO_2 排出受阻，临床上常见的通气障碍的原因如下。

（一）呼吸中枢抑制 主要造成急性呼吸性酸中毒。中枢病变包括脑外伤、颅内病变等造成呼吸节律调节障碍；脑干部脑疝形成、脑炎或使用过多抑制呼吸中枢的药物等直接造成脑干呼吸中枢节律性功能障碍。少部分慢性高碳酸血症患者在不恰当地用氧气后，可以使呼吸中枢刺激明显解除，出现急性呼吸性酸中毒；心脏骤停后也常有此种情况，但多和代谢性酸中毒合并存在。部分极度肥胖患者可表现为通气障碍，出现呼吸性酸中毒，即 Pickwickian 综合征。

（二）呼吸肌或胸壁障碍 急性呼吸性酸中毒可见于重症肌无力、周期性瘫痪急性发作、严重低钾或低磷血症、格林-巴利综合征以及少部分氨基糖苷类抗生素中毒。慢性呼吸性酸中毒见于脊髓灰质炎后、肌萎缩侧束硬化症、多发性硬化症、严重黏液性水肿、严重胸廓畸形等。

（三）上气道阻塞 可由急性气管异物、急性咽部痉挛等引起。

（四）肺部疾病 急性者可由急性呼吸窘迫综合征、急性心源性肺水肿、严重支气管哮喘或肺炎、气胸、血胸等引起。慢性者最常见的为慢性阻塞性肺病或肺组织广泛纤维化等。

正常情况下 CO_2 在组织代谢过程中持续不断产生，而肺则以相等的速度排出，$PaCO_2$ 保持恒定。当各种原因导致 CO_2 排出障碍时，血中 CO_2 水平可以很快上升，造成严重酸中毒。由于细胞外液缓冲主要是碳酸盐系统，因此对 CO_2 过多不起缓冲作用。过高的 CO_2 主要靠细胞内的非碳酸盐缓冲系统而缓冲，最后导致 HCO_3^- 增加，部分可从细胞内转移到细胞外，使血 HCO_3^- 增高。另外，在 $PaCO_2$ 过高情况下，肾排 H^+ 增加，HCO_3^- 重吸收也增加。后者虽然可以代偿，但需 3～4 天才可完成。在急性期一般 $PaCO_2$ 每升高 1.3kPa（10mmHg），HCO_3^- 上升 1mmol/L；而慢性期则 $PaCO_2$ 每上升 1.3kPa（10mmHg），HCO_3^- 升高 3.5mmol/L。

【临床表现】

急性严重呼吸性酸中毒可以出现呼吸急促、呼吸困难以及明显神经系统等症状。起始时患者有头痛、视野模糊、烦躁不安等，进一步可进展为震颤、神志不清以至谵妄，严重的可发展至完全昏迷。由于高 $PaCO_2$ 对血管的扩张作用以及酸中毒本身对脑血流量的增加作用，致使颅内压升高，眼底可出现视盘水肿等。由于 CO_2 可以很快通过血-脑屏障，同时又具有亲脂性，因此可迅速进入脑脊液及脑组织中，而 HCO_3^- 则不易进入，从而导致脑组织内 pH 下降较代谢性酸中毒远为明显，出现的神经系统症状也较严重。另外，明显 pH 下降以及高 CO_2 血症，可造成周围血管扩张、血压下降、心搏出量下降以及心律失常等，它们又可加重神经系统的障碍，成为急性呼吸性酸中毒症状严重的原因。

慢性呼吸性酸中毒症状不如急性者严重。由于大多数是因慢性阻塞性肺病等引起，因此以这些疾病的相关表现为主，包括气促、呼吸困难、咳嗽、下肢水肿以及其他缺氧症状等，详细可参阅“慢性阻塞性肺疾病”章节。

【治疗】

急性呼吸性酸中毒时，应迅速去除引起通气障碍的原因，改善通气功能，使积蓄的 CO_2 尽快排出。如由呼吸停止或气道阻塞引起者，应尽快气管插管，保持气道通畅；由吗啡导致呼吸中枢抑制者可用纳洛酮静脉注射；对于慢性阻塞性肺疾病患者，应采取控制感染、祛痰等措施。

$NaHCO_3$ 为常用的碱性药物，$NaHCO_3$ 与 H^+ 结合后生成的 CO_2 可以从肺排出体外。但在通气功能障碍时 CO_2 不能被有效地排出，故在急性呼吸性酸中毒患者静滴 $NaHCO_3$ 后血浆 $PaCO_2$ 进一步增高，有病情加重的可能。因此对于这类患者，必须在有足够的通气使过多的 CO_2 能及时排出的情况下，才可应用 $NaHCO_3$ 治疗。

第五节　呼吸性碱中毒

呼吸性碱中毒(respiratory alkalosis)是指由于肺通气过度使血浆 H_2CO_3浓度或 $PaCO_2$原发性减少，而导致 pH 升高。根据发病情况也分为急性及慢性两大类。急性者 $PaCO_2$每下降 10mmHg，HCO_3^- 下降约 2mmol/L；慢性时 HCO_3^- 下降为 4～5mmol/L。

【病因】

1. 低氧血症　缺氧是刺激呼吸中枢兴奋的最常见原因，通常当 PaO_2小于 60mmHg(8.0kPa)时，呼吸中枢即可受到强烈刺激。常见疾病为充血性心力衰竭、肺部慢性疾病、高原反应等。

2. 肺疾患　许多肺疾患，如肺炎、肺梗死、支气管哮喘、间质性肺病等都可引起呼吸性碱中毒。其发生机制与低氧血症有关，但给氧并不能完全纠正过度通气，牵张感受器和肺毛细血管旁感受器在肺疾患时过度通气的发生机制中具有重要意义。

3. 呼吸中枢受到直接刺激　精神性通气过度见于癔症发作时过度通气、中枢神经系统疾病如脑血管病变、脑炎、脑外伤及脑肿瘤等均可刺激呼吸中枢引起过度通气。某些药物如水杨酸、氨可直接兴奋呼吸中枢致使通气增强。革兰阴性杆菌败血症也是引起过度通气的常见原因。高热、甲状腺功能亢进等因机体代谢过高可使肺通气功能增强。

4. 人工呼吸机使用不当　常因通气量过大而引起严重呼吸性碱中毒。

【临床表现】

呼吸性碱中毒比代谢性碱中毒更易出现眩晕、四肢及口周感觉异常、意识障碍及抽搐等。抽搐与低钙有关，碱中毒本身促使神经肌肉兴奋性增高也是原因之一。神经系统功能障碍除与碱中毒对脑功能的损伤有关外，还与低碳酸血症引起的脑血管收缩所致的脑血流量减少有关。

呼吸性碱中毒时也可因细胞内外离子交换和肾排钾增加而发生低钾血症，也可因血红蛋白氧离曲线左移使组织供氧不足。

【治疗】

首先应防治原发病，去除引起通气过度的原因。急性呼吸性碱中毒患者可吸入含 5% CO_2的混合气体；或用纸袋罩于患者口鼻，使其吸入呼出的气体以维持血浆 HCO_3^- 浓度。对精神性通气过度者可用镇静剂。

第六节　混合性酸碱平衡紊乱

混合性酸碱平衡紊乱(mixed acid-base disorder)是指同时发生两个或两个以上代谢性或呼吸性酸碱平衡紊乱的临床情况。常见于各种危重情况、药物中毒、严重电解质紊乱等。根据同时合并酸碱平衡紊乱的性质，可以分为相加性酸碱平衡紊乱、相抵性酸碱平衡紊乱以及三元性酸碱平衡紊乱。上述三大类情况以及临床改变的特点，如表 14-3-1所示。可以看出，在相加性酸碱平衡紊乱时，pH 改变可以十分明显，出现严重酸中毒或碱中毒，$PaCO_2$ 或 HCO_3^- 的改变常超出正常情况可预测的范围。正常情况下，在各种单纯性酸碱平衡障碍时，$PaCO_2$、HCO_3^- 等改变的数值可以按表 14-3-1 计算出，还可查酸碱平衡图而确定。如果超出计算或查图所得的范围，则应注意有混合性酸碱平衡障碍存在。此外，在酸中毒或碱中毒时，机体的代偿能力有一定限度。这个限度指肾和肺代偿功能需要经过一定时间才能达到最大代偿范围和代偿限制。各种单纯型酸碱平衡紊乱的最大代偿时间如表 14-3-2 所示。在对血气检测结果进行分析时，如不注意达到充分代偿所需要的时间，有可能作出错误的判断。

表 14-3-1　混合性酸碱障碍分类

混合障碍	生化改变
相加性	
呼吸性酸中毒＋代谢性酸中毒	pH 明显下降，HCO_3^- 降低，PCO_2增加
呼吸性碱中毒＋代谢性碱中毒	pH 明显上升，HCO_3^- 升高，PCO_2下降
相抵性	
呼吸性酸中毒＋代谢性碱中毒	pH 改变不定，HCO_3^- 升高，PCO_2增加
呼吸性碱中毒＋代谢性酸中毒	pH 改变不定，HCO_3^- 降低，PCO_2降低
代谢性酸中毒＋代谢性碱中毒	pH 改变不定，HCO_3^- 与 PCO_2均可不同改变 $\Delta AG>\Delta HCO_3^-$
三元性	
呼吸性酸中毒＋代谢性酸中毒＋代谢性碱中毒	HCO_3^- 及 PCO_2改变不定，最终 pH 根据哪一种酸碱紊乱过程突出而定
呼吸性碱中毒＋代谢性酸中毒＋代谢性碱中毒	HCO_3^- 及 PCO_2改变不定，最终 pH 根据哪一种酸碱紊乱过程突出而定

表 14-3-2　单纯型酸碱平衡紊乱的代偿预计范围

类型	原发性障碍	代偿情况	代偿预计公式	最大代偿时间	代偿限度
代酸	$[HCO_3^-]$↓	$PaCO_2$↓	$PaCO_2$＝1.5×$[HCO_3^-]$＋8 ±2 · $PaCO_2$↓＝1.2×$[HCO_3^-]$±2	12～24 小时	1.3kPa(10mmHg)
代碱	$[HCO_3^-]$↑	$PaCO_2$↑	· $PaCO_2$↑＝0.7×$[HCO_3^-]$±5	12～24 小时	7.8～9.1kPa (60～72mmHg)
呼酸					
急性	$PaCO_2$↑	$[HCO_3^-]$↑	· $[HCO_3^-]$↑＝0.1×$PaCO_2$±1.5 · $[HCO_3^-]$↑不能＞3～4mmol/L	数分钟至 4～6 小时	32mmol/L
慢性	$PaCO_2$↑	$[HCO_3^-]$↑	· $[HCO_3^-]$↑＝0.4×$PaCO_2$±3	3～5 日	45mmol/L
呼碱					
急性	$PaCO_2$↓	$[HCO_3^-]$↓	· $[HCO_3^-]$↓＝0.2×$PaCO_2$±2.5	数分钟至 4～6 小时	18～20mmol/L
慢性	$PaCO_2$↓	$[HCO_3^-]$↓	· $[HCO_3^-]$↓＝0.5×$PaCO_2$±2.5	3～5 天	12～15mmol/L

（一）相加性酸碱平衡紊乱

1. 呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒　表现为 $PaCO_2$ 明显升高以及 HCO_3^- 显著下降。由于两者比值明显上升导致严重酸中毒。心脏骤停、严重肺水肿时最典型。水杨酸中毒加上镇静剂过度使用，以及原有肺部疾病基础上发生败血症或肾衰竭时也可出现。

心脏骤停或急性肺水肿时肺部无法排出 CO_2，使 CO_2 大量积聚体内，产生呼吸性酸中毒。循环障碍使组织无法灌注，缺氧导致大量乳酸产生，形成代谢性酸中毒。由于通气紊乱以及中枢病变，$PaCO_2$ 值不能下降，因此 pH 可以明显降低。治疗应立即进行心肺复苏，恢复呼吸道通畅，在通气未通畅前不能过量输注 $NaHCO_3$。另外，$NaHCO_3$ 注射后引起的高渗血症以及促使 K^+ 从细胞外进入细胞内等改变，都可加剧病变的危险性。

水杨酸中毒大多见于年长及关节酸痛者，可产生慢性酸中毒。当因疼痛而加用镇静剂或强止痛剂时，可以对中枢产生抑制造成代谢性酸中毒加呼吸性酸中毒。慢性阻塞性肺病一般可以通过血细胞比容的增加、总携氧量增加、氧合血红蛋白解离曲线右移等，而代偿性使组织供氧正常。当合并严重贫血，例如突发性消化道出血、血压过低、心律失常等，可以发生组织缺氧，乳酸产生增加，出现代谢性酸中毒加呼吸性酸中毒。如果合并肾功能减退、感染等，则代谢紊乱情况更为严重，加重酸中毒的程度。

2. 代谢性碱中毒合并呼吸性碱中毒　表现为 pH 明显过高和 HCO_3^- 上升。呼吸性碱中毒可以使脑血管收缩，代谢性碱中毒则可加剧该作用，因此可导致严重脑缺氧症状。另外，由于氧合血红蛋白解离曲线左移，O_2 与血红蛋白的结合力增加，携带着的 O_2 不易释放到组织，组织更加缺氧。上述作用在临床上可出现严重意识障碍，甚至昏迷、抽搐。碱中毒可使氨的非离子化（NH_3）增多，后者可以进入到脑组织，导致症状的出现。除中枢神经系统以外，严重时可出现心绞痛或各种心律失常，加上经常合并的低钾、低镁血症，更使症状加剧。

临床上常见的代谢性碱中毒加呼吸性碱中毒的情况为外科手术后危重病例。另外，大量输血、慢性肝病、少部分妊娠妇女也可出现。外科手术后由于胃肠减压、失钾等可引起代谢性碱中毒；另外疼痛等刺激又可刺激呼吸中枢产生呼吸性碱中毒。正常情况下库存血富含枸橼酸钠、枸橼酸以及磷酸钠，在贮存过程中枸橼酸可以与 HCO_3^- 相结合产生 CO_2 和水；以后在密封条件下贮存，可以产生许多乳酸，后者可与 HCO_3^- 相结合产生乳酸盐。当大量长期库存血输入体内后，上述枸橼酸盐及乳酸盐可以很快代谢生成 HCO_3^-，通常必须输血者常伴有血容量不足，因此形成的 HCO_3^- 很容易从肾吸收，产生代谢性碱中毒。同样，这类患者因缺氧、儿茶酚胺分泌过多等情况，常常刺激呼吸中枢，诱发呼吸性碱中毒同时存在。

慢性肝病时由于血 NH_3 水平过高可刺激中枢产生呼吸性碱中毒；同时肝病时恶心、呕吐、有时使用胃肠减压以及有效血容量不足等可造成代谢性碱中毒与呼吸性碱中毒同时存在。在妊娠妇女有妊娠反应时，一方面高黄体酮（孕酮）可刺激呼吸中枢，另一方面恶心、呕吐等可引起代谢性碱中毒。

（二）相抵性酸碱平衡紊乱

1. 呼吸性酸中毒合并代谢性碱中毒　这也是临床上较常见的一种混合性酸碱平衡紊乱类型，可见于慢性阻塞性肺疾患合并呕吐、慢性肺源性心脏病出现心力衰竭使用排钾性利尿药治疗等情况。此时血 pH 的变动取决于酸中毒与碱中毒的强弱。如程度适当，则相互抵消，pH 不变；如一方较强，则 pH 略升高或降低；$PaCO_2$ 与血浆 HCO_3^- 浓度明显升高，且两者的变化程度均超出彼此代偿所应达到的范围。

2. 呼吸性碱中毒合并代谢性酸中毒　可见于：

（1）肾衰竭合并感染：患者因肾排酸保碱障碍出现代谢性酸中毒，又可因发热刺激呼吸中枢引起通气过度，合并

呼吸性碱中毒。

（2）肝功能衰竭合并感染：感染及血氨升高均可刺激呼吸，使 CO_2 排出过多，肝功能不全可引起乳酸代谢障碍并发代谢性酸中毒。

（3）水杨酸中毒：血中大量水杨酸可直接刺激呼吸中枢，使肺通气过度导致呼吸性碱中毒，血液中水杨酸过多使有机酸增加，消耗 HCO_3^- 引起代谢性酸中毒。

此时血 pH 的变动取决于呼吸性和代谢性因素对体液酸碱度的影响程度。$PaCO_2$ 和 HCO_3^- 浓度显著降低，且两者的降低程度均超过彼此代偿所应达到的范围。

3. **代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒**　可见于肾衰竭，因频繁呕吐而大量丢失酸性胃酸，剧烈呕吐伴有严重腹泻的患者。此时代谢性因素使 pH、HCO_3^- 和 $PaCO_2$ 都向相反的方向移动，因而这三项指标的最终变化取决于何种紊乱占优势，它们可以升高、降低或在正常范围内。

（三）三元性混合性酸碱平衡紊乱　由于同一患者不可能有呼吸性酸中毒和呼吸性碱中毒同时存在，三元性混合性酸碱平衡紊乱只能有两种类型：

（1）呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒和碱中毒；

（2）呼吸性碱中毒合并代谢性酸中毒和碱中毒。

此时，由于两种代谢性紊乱各自程度不同，血浆 HCO_3^- 浓度可以增加、减少或处于正常范围。血 pH 和 $PaCO_2$ 也同样因上升和下降的因素同时存在而无固定结果。由于三元性混合性酸碱平衡紊乱比较复杂，必须在充分了解原发病及病情变化的基础上，结合实验室检查，进行综合分析才能得出正确结论。

参考文献

1. Konrad M, Vollmer M, Lemmink HH, et al. Mutations in the chloride channel gene CLCNKB as a cause of classic Bartter syndrome. J Am Soc Nephrol, 2000, 11: 1449-1459.
2. Galla J. Metabolic alkalosis. J Am Soc Nephrol, 2000, 11: 369-375.
3. Naesens M, Steels P, Verberckmoes R, et al. Bartter's and Gitelman's syndromes: from gene to clinic. Nephron Physiol, 2004, 96(3): 65-78.
4. Yunos NM, Bellomo R, Story D, et al. Bench-to-bedside review: chloride in critical illness. Crit Care, 2010, 14: 226.
5. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, et al. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. J Am Soc Nephrol, 2009, 20: 1869-1870.

第四章　糖　尿　病

胡仁明　朱禧星

糖尿病（diabetes mellitus, DM）是一组常见的以葡萄糖和脂肪代谢紊乱、血浆葡萄糖水平增高为特征的代谢内分泌疾病，比较复杂，但由于篇幅有限，本章糖尿病重点叙述最常见的 2 型 DM，简要叙述妊娠与糖尿病，部分节段提及 1 型糖尿病和某些较少见的类型。

第一节　糖尿病流行特点、病因及分类

14

糖尿病的基本病理生理为绝对或相对胰岛素分泌不足和胰高血糖素活性增高所引起的代谢紊乱，包括糖、蛋白质、脂肪、水及电解质等，严重时常导致酸碱平衡失调；其特征为高血糖、糖尿、葡萄糖耐量减低及胰岛素释放试验异常。临床上早期无症状，至症状期才有多食、多饮、多尿、烦渴、善饥、消瘦或肥胖、疲乏无力等症群，久病者常伴发心脑血管、肾、眼及神经等病变。严重病例或应激时可发生酮症酸中毒、高渗性昏迷、乳酸性酸中毒而威胁生命，常易并发化脓性感染、尿路感染、肺结核等。自从胰岛素及抗生素问世后酮症及感染已少见，病死率明显下降。如能及早防治，严格和持久控制高血糖、高血压、高血脂可明显减少慢性并发症，有些患者病情是可以逆转的，患者体力可接近正常。

【流行病学】

1994 年世界糖尿病患者为 1.2 亿，1997 年为 1.35 亿，2000 年为 1.75 亿，2010 年为 2.39 亿，预测 2030 年则可达 3 亿。我国首次糖尿病调查于 1978—1979 年在上海，10 万人口中发现患病率为 10.12‰（标化患病率 9.29‰），1980—1981 年在全国 14 个省 30 万人口中患病率为 6.09‰（标化患病率 6.74‰），当时我国有 700 万糖尿病患者。本病多见于中老年，患病率随年龄而增长，自 45 岁后

明显上升，至 60 岁达高峰。研究显示干部、知识分子、退休工人、家庭妇女较高，农民较低，脑力劳动者高于体力劳动者，城市居民高于农村居民。体重超重者（体质指数 BMI ≥24）患病率 3 倍于体重正常者。回族患病率最高，汉族次之，其他少数民族与汉族相仿。近年研究显示青少年人群 2 型糖尿病患病率快速增加，几乎与 1 型糖尿病各占一半。1994—1995 年在全国约 25 万人口中（>25 岁），又进行了一次调查，发现糖尿病和糖耐量异常（impaired glucose tolerance，IGT）各占 3.5%和 2.5%。2008 年应用糖耐量筛查 20 岁以上人群结果显示 2 型糖尿病高达 9.7%。其主要原因是生活水平提高，生活方式改变，体力活动减少，营养过剩。因此必须提倡平衡饮食和活动，以便控制快速增长的势头。

【病因与分类】

大部分糖尿病患者可归为两大发病机制范畴。一类（1 型）为胰岛素分泌的绝对缺乏。大多数 1 型糖尿病患者经血清或 DNA 检查可发现免疫反应指标或基因标志。另一类（2 型）的原因为胰岛素抵抗和胰岛素代偿性分泌反应不足的联合。在后一类患者中，虽已有足以引起慢性并发症的高血糖症，但患者在被确诊前可以长期毫无症状。这两个类型的糖尿病在发病机制、自然病史、治疗原则和反应以及预防均有明显不同。此外，尚有少数的糖尿病患者有其特有的病因和发病机制，可归于其他特殊类型。

目前我国应用的糖尿病的分型以及诊断的方法和指标，是 1997 年 ADA/WHO 制定的内容：

（一）1 型糖尿病（type 1 diabetes mellitus） β 细胞毁坏，常导致胰岛素绝对不足。

1. 自身免疫性急发型和缓发型，GAD 和（或）胰岛细胞抗体阳性。

2. 特发性无自身免疫证据。

（二）2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus） 胰岛素抵抗和（或）胰岛素分泌障碍。

（三）特殊类型糖尿病

1. β 细胞功能基因缺陷　如 MODY1，2，3 型；线粒体 DNA。

2. 胰岛素作用遗传性缺陷　如胰岛素基因突变、胰岛素受体缺陷 A 型胰岛素抵抗、妖精综合征、脂肪萎缩性糖尿病等。

3. 胰腺外分泌病　如胰腺炎症、外伤、手术或肿瘤。

4. 内分泌疾病　如肢端肥大症、库欣综合征、胰高糖素瘤、嗜铬细胞瘤和甲状腺功能亢进症等。

5. 药物或化学品所致糖尿病　如杀鼠药、烟草酸、糖皮质激素、甲状腺激素、噻嗪类药物、β-肾上腺能类似物、苯妥英钠、IFN-α 和二氮嗪等，大多数均能引起糖耐量减退。

6. 感染所致糖尿病　如风疹、巨细胞病毒等。

7. 少见的免疫介导糖尿病　如 Stiff-man 综合征，抗胰岛素受体抗体等。

8. 伴糖尿病的其他遗传综合征　如 Down、Klinefelter、Turner、Wolfram、Lawrence Moon Beidel 等综合征和 Huntington 舞蹈病等。

（四）妊娠期糖尿病（gestational diabetes mellitus，GDM） 妊娠期糖尿病指在妊娠期发现的糖尿病，但不排除于妊娠前原有糖耐量异常而未被确认者，已知是糖尿病的患者妊娠时不属此型。多数患者于分娩后可恢复正常，近 30%以下患者于 5～10 年随访中转变为糖尿病。

【糖尿病几个主要类型的特点】

（一）1 型糖尿病特征 ①起病较急；②典型病例见于小儿及青少年，但任何年龄均可发病；③血浆胰岛素及 C 肽水平低，服糖刺激后分泌仍呈低平曲线；④必须依赖胰岛素治疗，一旦骤停胰岛素则易发生酮症酸中毒，甚而威胁生命；⑤遗传为重要因素，表现为第 6 对染色体上 HLA 某些抗原的阳性率增减；⑥胰岛 β 细胞自身抗体常呈阳性反应，包括胰岛细胞自身抗体（ICAs）、胰岛素自身抗体（IAAs）、谷氨酸脱羧酶（GAD 65）自身抗体和酪氨酸磷酸酶自身抗体（IA2 和 IA2β），其中以 GAD 抗体最具特征。85%～90%的 1 型患者空腹血糖开始升高时，可检测到一种或多种上述自身抗体。有些患者病情发展较慢，胰岛素分泌极少，体形消瘦，必须注射外源胰岛素才能防治酮症酸中毒，每到成年期方通过血清 GAD 抗体测定，才被发现是 1 型糖尿病。这类患者称为成人缓慢进展自身免疫性糖尿病（latent autoimmune diabetes in adults，LADA）。近年国内大样本 LADA 研究显示其患病率大约为 6%，与 2 型糖尿病相比，LADA 者年龄和体重均较低，且随年龄或体重增加患病率下降。LADA 患者 C 肽水平及合并有高脂血症、高血压、肥胖的比例均较 2 型糖尿病低。

特发性 1 型糖尿病原因未明，为 1 型中的少数，多属非洲或亚洲人种，虽有永久胰岛素分泌缺乏和酮症酸中毒，但无自身免疫证据，也无 HLA 特点。

晚近日本学者提出了暴发性 1 型糖尿病的概念，目前国际上多采用日本学者 Imagawa 等提出的诊断指标：①出现高血糖症状 1 周内发生酮症或酮症酸中毒；②血清空腹 C 肽<0.1nmol/L，而餐后 2 小时（胰高血糖素释放试验）C 肽<0.17nmol/L；③初诊时血糖>16mmol/L 而 HbA1c<8.5%。按照 ADA 和 WHO 的糖尿病分类标准，暴发性 1 型糖尿病属于特发性 1 型糖尿病的一种亚型。该病来势凶猛，进展迅速，预后极差。表现为起病更加急骤、病情更加凶险的一类糖尿病。如果在临床上见到患者血糖极高、进展迅速、病情危重的患者，伴有胰酶升高，要考虑暴发性 1 型糖尿病。

（二）2 型糖尿病特征 ①起病较慢；②典型病例见于中老年人，偶见于幼儿；③血浆胰岛素水平仅相对性不足，且在糖刺激后呈延迟释放，有时肥胖患者空腹血浆胰岛素

基值可偏高，糖刺激后胰岛素亦高于正常人，但比相同体重的非糖尿病肥胖者为低；④遗传因素甚为重要，但 HLA 属阴性；⑤ICA 常呈阴性；⑥胰岛素效应往往甚差；⑦早期时单用口服抗糖尿病药物，一般可以控制血糖。

2 型糖尿病患者主要由于胰岛素抵抗合并有相对性胰岛素分泌不足所致。这类患者并不依赖外源胰岛素而生存，但有些需用胰岛素以控制高血糖症。在这类患者中可能有一些是特殊类型的糖尿病，明确后这类型比例可能会下降。该型大部分的患者伴肥胖，肥胖症本身可引起胰岛素抵抗。即使以传统体重指标鉴定并不肥胖的患者，仍可在内脏有体脂的积聚。由于高血糖症发展甚慢，早期症状很轻微而不典型或无症状，故常经过许多年始被确诊，然而，患者很容易发生大血管和微血管并发症。面对胰岛素抵抗和高血糖症，尽管 β 细胞分泌更多的胰岛素，血胰岛素水平常高于正常，仍不能使血糖正常化，说明 β 细胞分泌功能有一定缺陷，不足以代偿胰岛素抵抗。已观察到糖尿病患者胰腺组织中炎症因子高表达，但无 β 细胞自身免疫破坏，推测 2 型糖尿病是多基因突变或多态性变化有关的疾病，确切的机制尚未阐明。

（三）特殊型糖尿病为较少见的类型，其中有些特殊类型的机制已被阐明。

1. β 细胞基因缺陷　有些特殊类型伴有 β 细胞的单基因缺陷。如青年人中的成年发病型糖尿病（MODY），发病年龄常在 25 岁之前，伴轻度高血糖症，是常染色体显性遗传，在不同染色体上的基因位点发生异常。其主要特征为胰岛素分泌减少而其作用没有或极少缺陷。MODY 1 型基因变异发生在染色体 12 上的肝细胞核因子（HNF-4α）；MODY 2 型基因变异发生在染色体 7p 上的葡萄糖激酶基因，导致葡萄糖激酶分子的缺陷，因而要求较高的血浆葡萄糖才能兴奋出正常的胰岛素分泌水平。MODY 3 型基因变异发生在染色体 20q 的 HNF-1α 上。MODY 4 型与染色体 13 的胰岛素启动因子（IPF-1）基因的突变有关。MODY 5 型与染色体 17 上的肝细胞核因子 1β（HNF-1β）基因突变有关。MODY 6 型则与位于第 2 染色体的神经源性分化因子/β 细胞 E-盒转录激活物 2（Neuro DI/BETA2）有关。晚近研究证实，MODY 7、MODY 8 分别与 KLF 11（Kruppel-like factor 11）和 CEL（carboxyl ester lipase）有关，但是 MODY 8 罕见。线粒体 DNA 点变异引起糖尿病伴耳聋，最常见的变异发生在 tRNA leucine 基因的 3243 位，导致 A 至 G 的转变。其临床特点为起病年龄早，不胖或较消瘦，属母系遗传，疾病初期呈 2 型糖尿病表现，无酮症酸中毒倾向，以后 β 细胞功能日渐减退，最后常会发展至需用胰岛素才能控制的高血糖症。患者在糖尿病发生前后，尚可伴有不同程度听力障碍，可有神经、肌肉和眼病表现等。

此外，少数家族有常染色体遗传的基因异常，在胰岛素原转变为胰岛素时发生困难，或合成变异的胰岛素，影响其与胰岛素受体的结合。

2. 胰岛素作用的基因缺陷　如胰岛素受体的变异，有些患者可伴有黑棘皮病，女性患者可有男性化和卵巢囊肿，过去这类患者称为 A 型胰岛素抵抗。在儿童中，胰岛素受体基因变异可引起严重胰岛素抵抗，称为妖精综合征（leprechaunism）和 Rabson-Mendenhall 综合征。

3. 药物或化学品所致糖尿病　如 Vacor（鼠药）和 Pentamidine（喷他脒）能永久性破坏 β 细胞；烟草酸和糖皮质激素可损害胰岛素的功能；IFN-α 可导致糖尿病并常伴有胰岛抗体等。

4. 外分泌胰腺病　一些弥漫性胰腺组织损害可引起糖尿病，主要有胰腺炎、外伤、感染、胰腺手术、肿瘤等，当然一些胰腺肿瘤引起糖尿病的机制可能不仅仅是简单的 β 细胞数量的减少。

5. 内分泌疾病　一些激素（生长激素、皮质醇、胰高血糖素、肾上腺素）可以对抗胰岛素作用，当其过量可以引起糖尿病，典型的表现为过量激素去除后血糖可以恢复。

6. 新生儿糖尿病　出生后 6 个月内发病的糖尿病称新生儿糖尿病，是一种少见的特殊类型糖尿病，临床上分为短暂性新生儿糖尿病和永久性新生儿糖尿病。此病由一些特殊基因突变所致，其中 30%～58% 的新生儿糖尿病由 *Kir*6.2 基因突变引起，这一突变影响到胰岛素分泌的钾离子通道。其他新生儿糖尿病有关的基因如杂合子激活的 *KCNJ11* 变异和 *ABCC8* 变异等。短暂性新生儿糖尿病可以缓解并终止治疗，但患者成年后可能复发。永久性新生儿糖尿病需要终身治疗。用胰岛素治疗这类疾病效果欠佳，改用磺脲类等口服降糖药物进行治疗效果较好。

（四）妊娠期糖尿病　妊娠期糖尿病指在妊娠期发现的糖尿病患者，在妊娠前已有糖尿病的患者不属于妊娠糖尿病而属于糖尿病伴妊娠。

第二节　糖尿病发病机制、病理生理及病理解剖

【发病机制】

胰岛素绝对不足大多见于 1 型糖尿病患者，相对不足大多见于 2 型糖尿病患者。绝对不足的证据有以下几点：①空腹血浆胰岛素浓度很低，一般＜4μU/ml（正常值为 5～20μU/ml），甚至测不出；血及 24 小时尿中 C 肽均很低，常不能测出；②用葡萄糖或胰高血糖素刺激后血浆胰岛素及 C 肽仍低，呈扁平曲线；③对磺酰脲类治疗无效；④病理切片上示胰岛炎，早期有淋巴细胞等浸润；后期 β 细胞呈透明变性、纤维化，β 细胞数仅及原来的 10%。1 型糖尿病患者每日胰岛素分泌量甚少，空腹基值及糖刺激后峰值均明显低于正常，提示绝对分泌不足（图 14-4-1）。

相对性胰岛素分泌不足表现于空腹血浆胰岛素及葡萄糖刺激后胰岛素释放试验中的浓度均低于相应体重的非糖

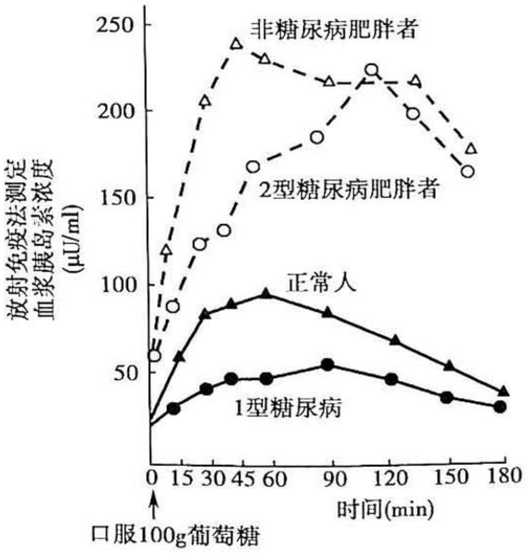


图 14-4-1 胰岛素释放试验中正常人、非糖尿病肥胖者及 2 型糖尿病肥胖者与 1 型糖尿病患者血浆胰岛素浓度对比

①正常人空腹血浆胰岛素浓度为 5～20μU/ml，口服 100g 葡萄糖后 30～60 分钟达最高峰，约 8～10 倍于基值，3 小时渐恢复至原来水平；②肥胖者（非糖尿病患者）空腹血浆胰岛素浓度比正常人为高，口服 100g 葡萄糖后明显增高，约 45 分钟时达最高峰，胰岛素浓度为 250μU/ml 以上，3 小时后未恢复正常；③1 型糖尿病患者空腹血浆胰岛素浓度稍低于正常，口服 100g 葡萄糖后 90～120 分钟才出现高峰，但低于正常；④2 型糖尿病肥胖者空腹血浆胰岛素高于正常或正常，口服 100g 葡萄糖后 2 小时才达高峰，较正常者明显增高，但较相应体重肥胖而非糖尿病患者为低；⑤上述数据说明糖尿病患者分泌胰岛素较正常相应体重者为低，且高峰延迟出现，提示胰岛素分泌相对不足，1 型糖尿病患者（幼年型、消瘦者）分泌更少

尿病患者。但肥胖的 2 型糖尿病患者血浆胰岛素浓度基值或刺激后高峰均比正常对照为高，仅比相应体重而非糖尿病患者低且高峰延迟出现。葡萄糖刺激后正常人胰岛素高峰见于口服糖后 30～60 分钟内，2 型患者的高峰约延迟 30～45 分钟出现（图 14-4-1）。

糖尿病的病因和发病机制甚为复杂，至今尚未明了。各种类型糖尿病的病因及机制相差甚大，以下分别简述 1 型和 2 型糖尿病的机制。

（一）1 型糖尿病

1. 遗传因素　不少患者有阳性家族史，遗传因素不论在 1 型或 2 型均较肯定。

据近代孪生儿研究，1 型中单卵双胞胎发生一致率为 30%～50%，其 β 细胞自身免疫反应一致性为 2/3。1 型患者第 6 对染色体短臂上人白细胞抗原（HLA）等位点上出现频率增减，提示遗传易感性倾向，且随人类染色体研究中已知种族而异。研究证实，DQβ57 非天门冬氨酸和 DQα52 精氨酸可明显增强 1 型糖尿病的易感性，尤其在白种人中更为显著。2 型患者无 HLA 特殊标志。

2. 自身免疫　1 型糖尿病患者细胞和体液免疫的证据有：①患者可伴有多种其他免疫性疾病，如 Graves 病、桥本甲状腺炎、恶性贫血、原发性慢性肾上腺皮质功能减退症等；②可伴有脏器特异性抗体，包括甲状腺、胃壁细胞及抗肾上腺抗体等；③起病较急而于 6 个月内死亡者有胰岛炎，其中有 T 淋巴细胞、NK 细胞和 K 细胞浸润；④白细胞移动抑制试验阳性；⑤胰岛细胞抗体（ICA）免疫荧光测定阳性，在 1 型病例发病 1～2 年内可高达 85%（正常人阳性率仅 0.5%～1.7%），后渐下降，后又发现胰岛细胞表面抗体（ICsA）、补体结合胰岛细胞抗体（CF ICA）、细胞毒性胰岛细胞抗体（cytotoxic-ICA）、64K 和 38K 免疫沉淀抗体等，其中 ICsA、CF ICA 和免疫沉淀抗体选择性地作用于 β 细胞；⑥近年发现 1 型患者中针对胰岛细胞抗原的抗体，经鉴定是谷氨酸脱羧酶（GAD），在近期发病的 1 型患者中阳性率为 69%，在发病 3～42 年的患者中仍有 59% 阳性率，远较病程>3 年以上的 1 型患者的 ICA 阳性率为高；⑦抑制性 T 淋巴细胞数及功能降低，K 细胞数及活性增高。1 型患者发病机制见图 14-4-2。

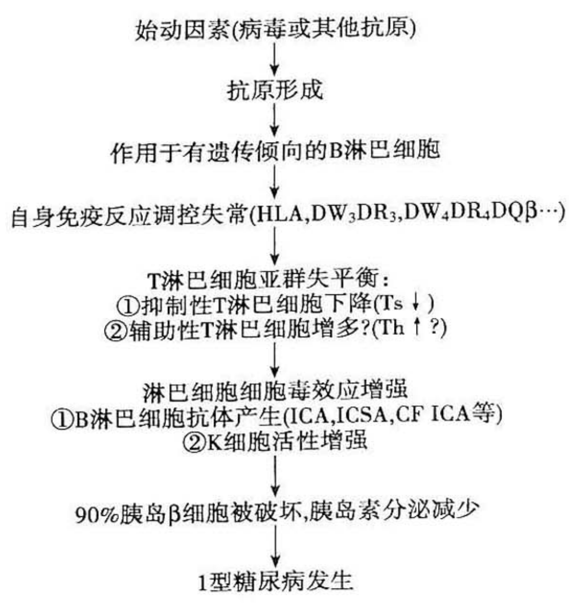


图 14-4-2　1 型糖尿病发病机制

（二）2 型糖尿病　2 型患者的发病机制与 1 型不同，并非因自身免疫 β 细胞破坏所致，主要在基因缺陷的基础上存在胰岛素抵抗和胰岛素分泌障碍两个环节。现在认为两者均与发病有关。

1. β 细胞功能的损伤　糖尿病患者胰岛功能衰竭比以前人们估计得早得多，空腹血糖受损（impaired fasting glucose，IFG）和葡萄糖耐量减退（IGT）者胰岛功能损伤已达 50% 左右。大部分 2 型糖尿病患者 1 相胰岛素分泌减退或消失。导致胰岛功能衰竭的因素包括：

（1）遗传因素：家系发病调查发现 2 型糖尿病患者的 38% 的兄妹和 1/3 后代有糖尿病或 IGT，单卵双生的发病一致率可能为 70%～85%，另外种族患病率调查也进一步

证实遗传在2型糖尿病中的作用。研究认为2型糖尿病是一种异质性、多基因遗传病。利用全基因组相关性分析(GWAS)方法已经发现30多个和2型糖尿病发病相关的SNP位点。这些SNP有关基因包括：*TCF7L2*、*FT0*、*KCNJ11*、等，上述基因SNP的表型多与胰岛的损伤有关。如转录因子7类似物2(transcription factor 7-like 2，TCF7L2)的变异体rs7903146与2型糖尿病密切相关，华山医院研究组(华山组)证实rs7903146亦与中国内地2型糖尿病相关，认为可能与影响WNT基因的表达(包括GLP-1)有关。

(2) 胰岛素抵抗：包括胰岛α、β细胞胰岛素抵抗(详见下文)。

(3) 脂毒性：在β细胞中脂肪酸氧化被抑制，长链脂酰辅酶A集聚，长链脂酰辅酶A可以通过开放β细胞钾通道减少胰岛素分泌，还可增加UCP-2表达减少胰岛素分泌。此外可能通过脂肪酸或甘油三酯诱导的神经酰胺合成或NO生长诱导β细胞凋亡。

(4) 糖毒性：在β细胞中，正常血糖者氧化的糖代谢产生的ROS可以被超氧化物歧化酶清除，而在高糖时ROS生产增加，不能完全被清除，导致细胞内元件受损。如过高的ROS影响胰腺十二指肠同源盒1(PDX-1)表达，PDX-1为胰岛素启动子活性的一个关键调节剂，其受损导致胰岛素基因转录减少。此外，ROS增加NF-κB活性，诱导β细胞凋亡。

(5) 胰沉淀素过度沉积，β细胞功能进行性下降；内源性促胰岛素分泌功能失调。

(6) GLP-1缺乏：在2型糖尿病患者中餐后血浆GLP-1下降，且对GIP的胰岛素刺激作用抵抗。

(7) 增龄：随着增龄因ROS的增加而诱导*FoxO*基因的表达。*FoxO*家族是转录调节因子在动物细胞的分化、增殖、免疫、衰老等调节功能方面起重要调节作用。FoxO蛋白能和β-cat竞争结合TCF，因而抑制TCF靶基因的表达，包括*GLP-1*基因的表达。因而此为老年人易患糖尿病的原因之一。

综上所述，防治糖尿病必须包括对IGT和IFG的干预治疗，并且要考虑去除导致胰岛功能损伤及糖尿病的因素。

2. 胰岛素抵抗　2型患者可以通过以下三个水平表现其胰岛素抵抗性。

(1) 胰岛素受体前水平：胰岛素基因突变而形成结构异常和生物活性降低的胰岛素导致糖尿病：B链上第25个氨基酸(苯丙氨酸)为亮氨酸所替代，第24个氨基酸(苯丙氨酸)为丝氨酸所替代；A链上第3个氨基酸(缬氨酸)为亮氨酸所替代；连接肽上第65个氨基酸(精氨酸)为组氨酸所替代，也有由于连接肽酶可能有缺陷不能使胰岛素原(proinsulin)分解去C肽而形成胰岛素，以致血循环中胰岛素原过多而胰岛素不足等，均可导致糖尿病。但此种异常胰岛素引起的糖尿病在病因中仅占极少数。近年认为50%胰岛素抵抗的作用是因胰岛素转运减慢所致。

(2) 胰岛素受体水平：胰岛素受体是一跨膜的大分子糖蛋白，由两个α亚基和两个β亚基组成。胰岛素与细胞α亚基特异性结合后发生构型改变，导致细胞内β亚基的酪氨酸激酶活化，这是胰岛素发挥其作用的细胞内修饰的第一步。胰岛素受体基因突变可通过多种方式影响受体的功能：受体生物合成率降低；受体插入细胞膜过程异常；受体与胰岛素的亲和力下降；酪氨酸激酶活性降低；受体降解加速。现已有30种以上胰岛素受体基因点状突变或片段缺失与严重的胰岛素抵抗有关。临床上也已发现多个综合征与胰岛素受体基因突变有关，如妖精综合征、脂肪萎缩性糖尿病等。

(3) 受体后水平：胰岛素与其受体的α亚基结合，β亚基酪氨酸激酶活化后，进而使胰岛素敏感组织细胞内的胰岛素受体底物(insulin receptor substrate，IRS)磷酸化，从而诱发一系列生化改变。胰岛素促进各组织的葡萄糖转运及酵解、肝和肌肉的糖原合成、糖异生和糖原分解的抑制。过程中胰岛素需依赖葡萄糖运载体4(GLUT4)及许多关键酶如葡萄糖激酶、糖原合成酶、磷酸果糖激酶、丙酮酸激酶

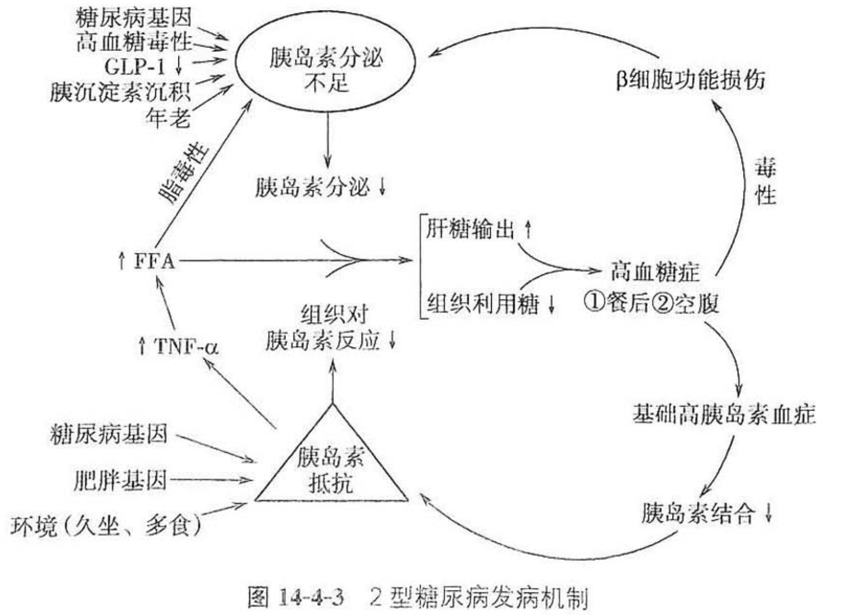


图14-4-3　2型糖尿病发病机制

和丙酮酸脱氢酶等的活性。GLUT4 转运葡萄糖依赖于胰岛素，后者激活 GLUT4 并促进其由细胞内微粒体向细胞膜转位，从而促进葡萄糖转入细胞内。已发现肥胖症和 2 型糖尿病患者的脂肪细胞内 GLUT4 基因表达降低，肿瘤坏死因子(TNF-α)表达增多，致使脂肪分解增加，FFA 浓度增高，通过脂肪酸-葡萄糖循环，相互影响糖和脂肪的代谢，导致胰岛素作用减弱和胰岛素抵抗。尤为甚者，增高的 FFA 和甘油三酯尚可异位沉积于 β 细胞，导致功能减退，沉积于肝和平滑肌导致两者对胰岛素不敏感。脂代谢紊乱在 2 型糖尿病发病机制中起重要作用，因而糖尿病也有糖脂病(diabetes mellitus)之称。2 型糖尿病发病机制见图 14-4-3。

【病理生理】

1 型糖尿病是由于遗传易感基因的基础和某些环境因素的作用下，诱发针对 β 细胞的免疫性炎症，β 细胞受破坏而致功能严重损害或丧失所引起的一类糖尿病。1 型糖尿病患者胰岛 β 细胞破坏高达 90%以上，胰岛素绝对缺乏，因而 1 型糖尿病病理生理过程及糖蛋白、脂肪代谢紊乱与胰岛素的缺乏有关(图 14-4-4)。

2 型糖尿病是一种慢性病，病程漫长，少则数年，长则数十年；从正常血糖到间歇餐后高血糖，以致发展到持续性空腹高血糖；从无糖尿到有糖尿；从无症状到有症状，从无并发症到有并发症是一个长期的从病理生化和病理生理发展到病理解剖严重损坏阶段的病变过程，反映着胰岛 β 细胞储备功能逐渐低下与胰岛素分泌障碍的演变过程。

(一) 糖代谢紊乱 葡萄糖利用减少和肝糖输出增多是高血糖的主要原因。当胰岛素活性不足时，则发生下列病理生理变化：

1. **糖进入细胞减少** 当葡萄糖进入脂肪及肌肉细胞膜时需有胰岛素促进其转运，当胰岛素不足时葡萄糖进入减少。在肝细胞中，胰岛素能诱导合成葡萄糖激酶(为己糖激酶的同工酶)，在糖尿病中此酶活性下降，于是磷酸化减弱，引起葡萄糖利用减少。

2. **糖原合成减少** 胰岛素有加强糖原合成酶催化作用，当缺少时糖原合成减少，血糖增高。

3. **糖酵解减少** 胰岛素可促进磷酸果糖激酶的合成，又可诱导肝中 L-型丙酮酸激酶的合成。当胰岛素不足时，这两个酶合成减少，于是糖酵解减弱。

4. **磷酸戊糖通路减弱** 在此戊糖通路中 6-磷酸葡萄糖脱氢酶及 6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶促进相应底物脱氢而生成还原型辅酶Ⅱ(NADPH)，此酶为主要供氢体，对脂肪酸、胆固醇及类固醇激素的生物合成起重要作用，当胰岛素缺少时，NADPH 生成减少，因而不仅磷酸戊糖通路减弱，而且影响脂肪酸与胆固醇等的合成。但当 2 型糖尿病早期，尤其轻症患者胰岛素分泌相对增多，则脂肪合成可增多。故不少患者较肥胖，伴高甘油三酯血症与高胆固醇血症，属高脂蛋白血症中第Ⅳ及Ⅱ型。

5. **三羧酸循环减弱** 三羧酸循环是乙酰辅酶 A 氧化生成 CO_2 和 H_2O 的通路。乙酰辅酶 A 是糖、脂肪及蛋白质分解代谢的中间产物。当葡萄糖酵解形成丙酮酸后，在线粒体膜上经丙酮酸脱氢酶系催化而脱氢氧化并脱羧后成为乙酰辅酶 A。当乙酰辅酶 A 进入三羧酸循环进行氧化时，首先必须与草酰乙酸在柠檬酸合成酶的催化下形成柠檬酸。胰岛素能直接加强丙酮酸脱氢酶系活性，还能促进柠檬酸合成酶的作用，使三羧酸循环进行有氧氧化。当胰岛素不足时，则三羧酸循环氧化减弱。

上述 5 个环节为在肝、肌肉及脂肪等组织内葡萄糖利用减少的病理生理。此外由于胰岛素缺乏对肝及肌糖原分解抑制减弱，对糖原异生及肝糖生成的抑制过程减弱，以致引起肝糖输出增多，其病理生理机制如下：

1. **糖原分解增多** 胰岛素可抑制肝和脂肪组织中 cAMP，与胰高血糖素和邻苯二酚胺有拮抗作用。当胰岛素分泌减少时，糖原分解增多，肝糖输出增多，而使血糖上升。在正常人体内高血糖对胰高血糖素起抑制作用，但在糖尿病中血糖虽升高而胰高血糖素分泌不受抑制。

2. **糖异生作用增强** 由非糖物质转变为葡萄糖和糖原的过程，称为糖异生作用。主要由成糖氨基酸、丙酮酸、乳酸、甘油等经糖酵解的逆向形成，在生理条件下主要在肝内进行。当饥饿和酸中毒时，也可在肾内进行。在糖酵解过程中，大多数反应是可逆的，但是由己糖激酶(葡萄糖激酶)、磷酸果糖激酶和丙酮酸激酶所催化的三个反应，因释放热能较多，难于逆向进行，故丙酮酸必须首先经羧化为草酰乙酸，再经磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶催化生成磷酸烯醇式丙酮酸，并再经果糖 1,6-二磷酸酶及葡萄糖 6-磷酸酶的作用而完成糖异生过程。在此过程中受胰高血糖素、邻苯二酚胺和肾上腺糖皮质激素的促进，而胰岛素则拮抗之。当胰岛素缺少而胰高血糖素等增多时，糖异生作用加强而肝糖输出增多。

由于丙酮酸羧化酶存在于线粒体中，故丙酮酸必须进入线粒体才能羧化生成草酰乙酸，但草酰乙酸不能透过线粒体内膜逸出，必须经谷草转氨酶(或苹果酸脱氢酶)形成门冬氨酸(或苹果酸)后才能逸出到胞浆，再经胞浆内谷草转氨酶(或苹果酸脱氢酶)转化为草酰乙酸后由磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶催化为磷酸烯醇式丙酮酸。

3. **肝糖生成增多** 在肝中与肌肉中不同，有磷酸酶可促进 6-磷酸葡萄糖分解为游离葡萄糖，从肝中输出经肝静脉入血循环。当肝糖原分解或糖异生加强而 6-磷酸-葡萄糖增多，肝糖输出增多而使血糖升高。

总结上述因胰岛素活性不足所致糖利用减少而肝糖生成增多，其病理生化过程可归纳于图 14-4-4。近年的研究证实另外一些组织功能的缺陷或代谢紊乱亦参与 2 型糖尿病糖代谢紊乱的病理生理过程，如脂代谢紊乱；GLP-1 下降及 GIP 水平升高，导致胰岛素分泌减少及肝糖输出增加；基础胰高血糖素升高及基础的肝糖输出增加；肾对葡萄糖的处理失调，T2DM 人类肾近曲小管细胞钠依赖性葡萄

注：(1) 葡萄糖激酶
(1′) 己糖激酶
(2) 磷酸葡萄糖变位酶
(3) 肝糖原合成酶
(4) 磷酸化酶
(5) 磷酸酶
(6) 磷酸己糖异构酶
(7) 磷酸果糖激酶
(8) 果糖二磷酸酶
(9) 醛缩酶
(10) 3-磷酸甘油醛脱氢酶
(11) 3-磷酸甘油酸激酶
(12) 磷酸甘油酸变位酶
(13) 烯醇化酶
(14) 丙酮酸激酶
(15) 自动进行
(16) 乳酸脱氢酶
(17) 丙酮酸脱氢酶系
(18) 丙酮酸羧化酶
(19) 磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶
(20) 6-磷酸葡萄糖脱氢酶
(21) 6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶
(22) 柠檬酸合成酶
(23) 3-磷酸甘油脱氢酶

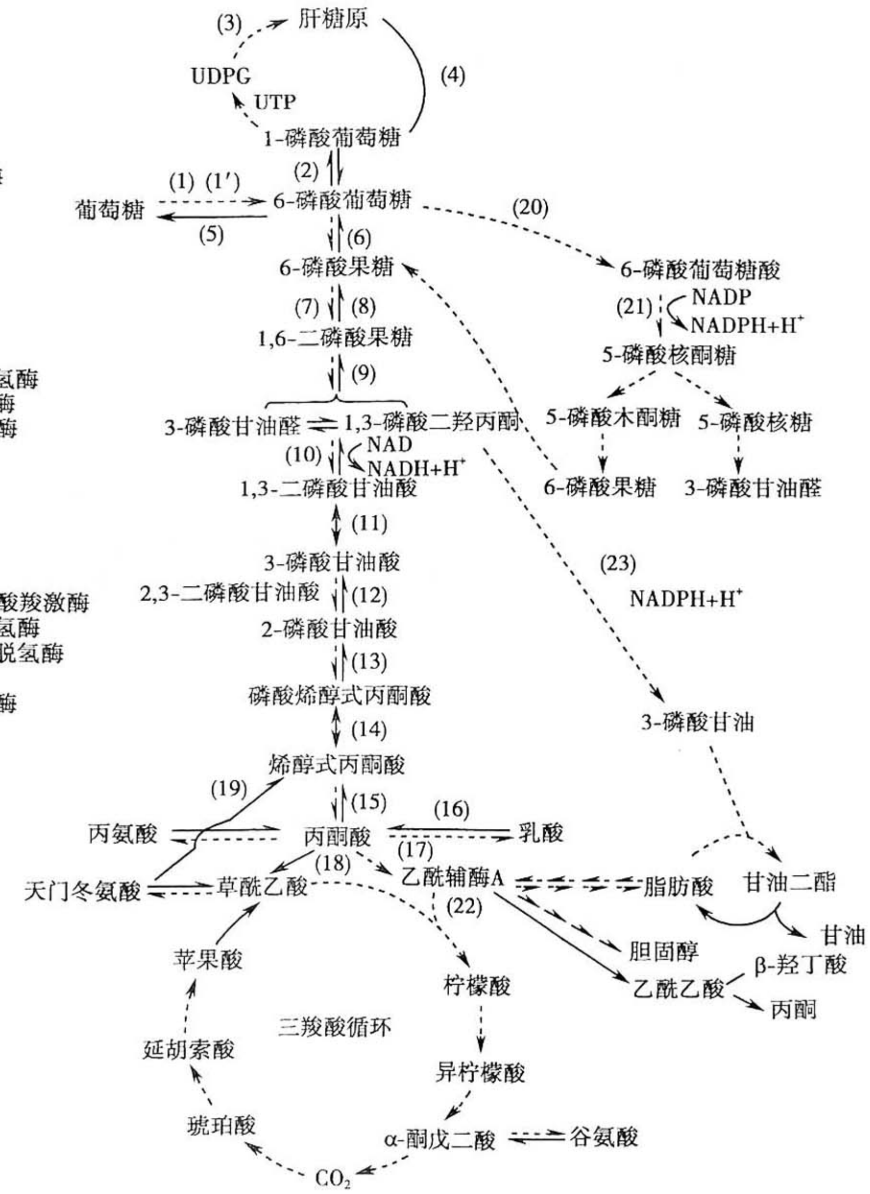


图 14-4-4　糖尿病病理生理过程及糖、蛋白质、脂肪代谢紊乱

糖尿病中胰岛素不足，下列酶受抑制

(1)葡萄糖激酶、(1′)己糖激酶 }
(3)肝糖原合成酶 } 糖原合成减弱

(7)磷酸果糖激酶 }
(14)丙酮酸激酶 } 糖酵解减弱

(20)6-磷酸葡萄糖脱氢酶 }
(21)6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶 } 磷酸戊糖通路减弱

(17)丙酮酸脱氢酶系 }
(22)柠檬酸合成酶 } 三羧酸循环减弱

以上 } 葡萄糖利用减少

糖尿病中胰岛素不足，下列酶活动受刺激

(4)磷酸化酶 }
(5)磷酸酶 } 糖原分解加强

(8)果糖1,6-二磷酸酶 }
(18)丙酮酸羧化酶 }
(19)磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 } 糖异生加强

以上 } 肝糖生成及输出增多

葡萄糖利用减少、肝糖生成及输出增多 } 血糖增高

糖转运体(sodium dependent glucose transporter 2, SGLT2)mRNA及蛋白升高,增加肾对葡萄糖重吸收能力;神经递质紊乱,葡萄糖摄取后室旁核和腹正中核两个区域被持续抑制,肥胖者达到最大抑制反应的时间明显延长。上述各种因素影响的主要结果为高血糖和糖尿。

(二) 脂肪代谢紊乱 糖尿病严重者未经适当控制时常有下列脂代谢紊乱:

1. 由于磷酸戊糖通路明显减弱,还原型辅酶Ⅱ(NADPH)减少,脂肪合成常减少,患者多消瘦;但早期2型轻症患者则由于多食而肥胖。

2. 由于肝糖原合成及贮藏减少,在腺垂体、脑垂体及肾上腺等分泌激素的调节下,脂肪入肝沉积,肝细胞变性,肝大为脂肪肝。

3. 在重症病例中,脂肪大量动员分解为α甘油磷酸及游离脂肪酸,在肉毒碱脂酰转换酶催化下经线粒体膜而入线粒体进行氧化,生成大量乙酰辅酶A;又因糖酵解失常草酰乙酸减少,乙酰辅酶A未能充分氧化而转化为大量酮体。当酮体生成过多、过速,氧化利用减慢(由于胰岛素活性高度不足)时,则积聚而成为酮血症和酮尿。临床上出现酮症、酮症酸中毒,严重时发生糖尿病性昏迷,详见后文。

在严重病例还原型辅酶Ⅱ供应缺少时,胆固醇合成减少,但在轻症早期2型患者中NADPH供应尚充沛时,胆固醇合成旺盛,形成高胆固醇血症。且常伴有高甘油三酯血症,游离脂肪酸、LDL、VLDL增高,形成高脂血症和高脂蛋白血症。尤以第Ⅳ、Ⅱb及Ⅲ、Ⅴ型为多见。HDL常降低,ApoA1、ApoA2亦降低,ApoB升高。升高的FFA损伤葡萄糖代谢是通过降低胰岛素对肌肉作用,同时升高基础肝糖原异生,胰岛素抑制肝糖原产生作用下降。细胞质的长链脂肪酰基辅酶A(LCFA-CoA)是FFA的代谢产物,在肝及肌肉可以损伤胰岛素作用。吡格列酮改善胰岛素敏感性。凡此脂代谢紊乱为糖尿病患者动脉粥样硬化发病机制中重要的物质基础。

(三) 蛋白质代谢紊乱 糖尿病患者蛋白质代谢常紊乱,尤其是未妥善控制,甚或酮症时,肌肉及肝中蛋白质合成减少而分解增多,呈氮质负平衡。胰岛素不足时糖异生旺盛,血浆中成糖氨基酸包括丙氨酸、甘氨酸、苏氨酸、丝氨酸及谷氨酸下降,被肝摄取后转化为糖,使血糖进一步升高。同时成酮氨基酸包括亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸及α氨基丁酸成倍上升,尤其是前两者在肝中脱氨生酮,使血酮升高形成酮血症,严重时发展为酮症酸中毒。此外,血中氨基酸、非蛋白氮浓度升高,尿中尿素氮及有机酸也增高,影响水和酸碱平衡,使失水及酸中毒进一步恶化。由于蛋白质呈负平衡,患者消瘦、乏力、抵抗力差、易感染,创口不易愈合,小儿生长发育受阻。

由于糖尿病控制不良时持久性高血糖症可使血浆和组织蛋白发生过度非酶糖化反应,蛋白质的构型和功能因而发生异常改变。如糖化血红蛋白(HbA1c)增高时引起组织缺氧,血浆LDL、纤维蛋白原和血小板以及组织胶原蛋白糖化增高可导致血黏度增加,血流淤滞,抗凝机制异常,自由基产量增加等。凡此均与糖尿病大、小血管等慢性并发症的发生有密切关系。

(四) 电解质代谢、水代谢、酸碱平衡和维生素代谢紊乱 常引起各主要脏器功能失常,尤其在酮症酸中毒时更严重,详见后文。

(五) 维生素代谢紊乱 尤其是维生素B族缺乏。糖尿病中病理生理影响非常广泛,几乎与所有体内主要物质代谢均有关系,尤其以糖、脂肪和蛋白质的影响更大,重点表现在肝、肌肉及脂肪组织中。

(六) 自身性炎症 研究表明外周血炎症标志物(如CRP、IL-6)是2型糖尿病的独立危险因素。巨噬细胞参与了动脉粥样硬化慢性炎症反应的全过程。巨噬细胞在肝、脂肪、胰岛等代谢器官的募集和激活导致胰岛素抵抗和2型糖尿病的发生。抗炎作用的药物(如阿司匹林、IL-1受体拮抗剂等)可以降低血糖和外周血炎症标志物,减低2型糖尿病的发病风险。综上所述,代谢性炎症参与2型糖尿病及其慢性并发症的病理生理,抗炎治疗可改善糖尿病糖脂代谢紊乱,因此认为2型糖尿病可考虑为慢性低度自身炎症性疾病(autoinflammatory disease)。

【病理解剖】

(一) 胰岛病理 在1型与2型中病理变化不同。1型中大多呈胰岛炎,胰岛数量和β细胞数大减,提示绝对性胰岛素缺乏。2型中尤其是肥胖者早期胰岛大于正常,β细胞多于正常;呈特殊染色,切片示β细胞颗粒减少。当糖尿病发生5年以上者,则胰岛数、大小及β细胞数均见减少,直至死亡后解剖见几种典型变化。据Warren等分析811例各种年龄糖尿病患者胰岛病理结果如下:正常33%,透明变性41%,纤维化23%,水肿变性4%及淋巴细胞浸润1%。胰岛透明变性者其组织化学呈透明物质染伊红色,分布于β细胞内,为一种糖蛋白。于电镜下其亚微结构性质与淀粉样沉淀物类似,可能即为胰淀素。此种病变较多见于40岁以上的2型糖尿病患者及得病10年以上者。

纤维化者不论1型还是2型糖尿病患者均可呈胰岛纤维化,尤以老年人为多见。在幼年型患者中提示为胰岛炎后果,终于胰岛完全纤维化,β细胞常<10%。在2型病例中胰岛纤维化常伴胰腺泡纤维化与胰内血管硬化。

(二) 血管病变 目前威胁糖尿病患者生命最严重的病理为心血管病变,约70%以上患者死于心血管性病变的各种并发症;血管病变非常广泛,不论大中小血管、动脉、毛细血管和静脉,均可累及,常并发许多脏器病变,特别是心血管、肾、眼底、神经、肌肉、皮肤等的微血管病变。

1. 动脉 动脉粥样硬化见于半数以上患者,发病不受年龄限制,主要累及主动脉、冠状动脉、脑动脉等,常引起心、脑、肾严重并发症而致死。周围动脉尤其是下肢足背动脉等硬化可引起坏疽。

2. 微血管 包括毛细血管、微动脉、微静脉,从光镜及

电镜下发现糖尿病中微血管病变的特征为毛细血管基膜增厚：正常基膜厚约 80～250nm，糖尿病患者基膜增厚可达 500～800nm。基膜中有糖类沉积，其中主要为羟赖氨酸与葡萄糖基半乳糖结合物（一种糖蛋白）沉积，而赖氨酸相应按比例减少，提示赖氨酸被羟化而成羟赖氨酸，此种微血管病变常伴有微循环异常，为并发许多脏器病变的病理基础。分布非常广泛，尤以肾小球、眼底、神经、心肌、肌肉等的微血管为主，引起肾病变、眼底病变、神经病变及心肌等肌肉病变，成为决定患者预后的主要因素。

基膜增厚的发病机制有两种学说：

（1）代谢紊乱学说：基膜增厚是由于糖蛋白沉积，最明确者为肾小球基膜，也见于肾小球系膜中。肾小球内皮细胞、上皮细胞及系膜细胞都能合成此基膜中的物质，在伴有微量白蛋白尿的糖尿病患者中，肾小球系膜细胞及动脉肌中层（myomedial）细胞增殖，两者均能合成胶原蛋白Ⅳ，连接蛋白和硫酸类肝素蛋白多糖（HSPG）等细胞外基质（ECM），不仅在数量上较无微量白蛋白尿患者异常增多，且其质量也有改变。在肾小球硬化症中的肾小球基膜（GBM）内带负电荷的 HSPG 含量明显降低，在冠状动脉中也有类似改变。ECM 或 GBM 中 HSPG 的降低导致 GBM 的负电荷降低，白蛋白易于自 GBM 漏出，动脉也易于发生硬化。因而微量白蛋白尿不仅是糖尿病肾病的，而且也是心血管病的危险因素。毛细血管基底膜增厚与高血糖症和生长素旺盛，促使糖化蛋白合成增强、分解减慢有密切关系。

（2）遗传学说：毛细血管基膜增厚可见于糖尿病前期，但此时代谢紊乱尚不明显，故认为由于遗传因素所致。基膜或 ECM 主要功能为：保持结构完整和抗增殖作用。基膜增厚时，交联度发生改变，加以负电荷降低，通透性增高，小分子蛋白漏出形成微量白蛋白尿，以致蛋白尿和晚期肾病变。并可发生眼底视网膜病变和动脉硬化症。

（三）肾脏 有糖尿病性肾小球硬化者占 25%～44%，可分结节型、弥漫型及渗出型 3 种。尤以 1 型糖尿病中为多见，此外，肾盂肾炎及肾小动脉硬化亦常见，坏死性肾乳突炎罕见。足细胞是附着在肾小球基底膜外的高度分化的上皮细胞。2 型糖尿病患者糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）早期足细胞数目和密度已开始减少，并随病变加重而加重，足细胞病变不仅导致大量蛋白尿发生，而且与 K-W 结节形成、肾小球硬化和肾功能损伤密切相关。死于糖尿病昏迷者可发生急性肾衰竭伴肾小管坏死。详见后文。

（四）肝 常肿大，有脂肪浸润、水肿变性及糖原减少，脂肪肝亦常见。

（五）心脏 除心壁内、外冠状动脉及其壁内分支呈广泛动脉粥样硬化伴心肌梗死等病变外，心肌病变亦已肯定，有尸检及多种动物模型等许多佐证。心肌细胞内肌丝明显减少，电镜下可见大量肌原纤维蛋白丧失，严重时心肌纤维出现灶性坏死。心肌细胞内有许多脂滴和糖原颗粒沉积，线粒体肿胀、嵴断裂、基质空化，心肌细胞膜破裂，并可见髓质小体、脂褐素颗粒等形成。

（六）神经系统 全身神经均可累及。以周围神经病变最为常见，呈鞘膜水肿、变性、断裂而脱落；轴突变性、纤维化、运动终板肿胀等。自主神经呈染色质溶解，胞浆空泡变性及核坏死，胆碱酯酶活力减少或缺乏，组织切片示自主神经呈念珠状或梭状断裂，空泡变性等。脊髓及其神经根呈萎缩及橡皮样变，髓鞘膜变薄，轴突变薄，重度胶质纤维化伴空泡变性，前角细胞萎缩而代之以脂肪组织。糖尿病昏迷死亡者脑水肿常见，神经节细胞多水肿变性。

第三节 糖尿病诊断和鉴别诊断

【临床表现】

糖尿病是一慢性进行性疾患，除 1 型起病较急外，2 型一般起病徐缓，难于估计时日。后者早期轻症常无症状，但重症及有并发症者则症状明显且较典型。病程漫长，无症状期因难于估计，至症状出现或临床上确诊后常历时数年至数十年不等。有时可始终无症状，直至脑血管或心脏等严重并发症在临终前不久才被发现有糖尿病基础。兹将 2 型糖尿病各期临床表现分述如下：

（一）无症状期 约 90%是中年以上 2 型糖尿病患者，食欲良好，体态肥胖，精神体力一如常人，往往因体检或检查其他疾病或妊娠检查时偶然发现食后有少量糖尿。空腹血糖正常或稍高，但饭后 2 小时血糖高峰超过正常，糖耐量试验往往显示糖尿病。不少患者可先发现常见的兼有病或并发症，如高血压、动脉硬化、肥胖症及心血管病、高脂血症或高脂蛋白血症，或屡发化脓性皮肤感染及尿路感染等。1 型患者有时因生长迟缓、体力虚弱、消瘦或有酮症等明显症状而易被发现。

在 2 型糖尿病无症状期或仅处于 IGT 状态时，患者常常已有高胰岛素血症，而在 1 型糖尿病出现症状前往往已有 ICA 和 GAD 阳性。

无症状期之前实际上尚有一般试验包括糖耐量试验均阴性的阶段，但这些对象可能有糖尿病家族史、巨婴史或伴有代谢综合征，如胰岛素抵抗、高胰岛素血症、高血压、高 LDL 血症和肥胖等，均属于糖尿病的高危对象。

无症状期糖尿病经饮食和（或）运动等治疗，可使病情较易得到控制，防止和减少慢性并发症，有些患者不必终身用药，甚至逆转。

（二）症状期 此期患者常有轻重不等的症状，且常伴有某些并发症、伴随症或兼有病。有时本病症状非常轻微，但兼有病或并发症的症状可非常严重，且有时先于糖尿病症状出现，或以主要症状的形式出现而将糖尿病本身症状掩蔽。如老年患者常先有冠心病症候群（心绞痛、心肌梗死、心律不齐和心力衰竭等），或脑血管意外症候群，但糖尿

病症候群非常轻微，故临床上常被忽视或漏诊。中年患者可先有尿路感染、肺结核、皮肤疖痈或某些外科情况如胆囊炎、胰腺炎等症状出现。幼年患者有时可以酮症酸中毒为首发症状。如空腹及餐后血糖均明显升高者，一般有下列典型症状：

1. 多尿、烦渴、多饮　由于糖尿，尿渗透压升高而肾小管回吸收水减少，尿量常增多。患者尿意频频，多者一日夜可二十余次，夜间多次起床，影响睡眠。不仅每次尿多与尿频，一日尿总量常在2～3升以上，偶可达10余升。由于多尿失水，患者烦渴，喝水量及次数增多，可与血糖浓度及尿量和失糖量成正比；当胰岛素缺乏及酮症酸中毒时，钠、钾离子回吸收更困难，多尿加重；常使血浆浓缩，影响渗透压，可酿成高渗性昏迷等严重后果。

2. 善饥多食　由于失糖，糖分未能充分利用，伴以高血糖刺激胰岛素分泌，食欲常亢进，易有饥饿感，主食有时达1～2斤，菜肴比正常人多一倍以上，尚不能满足。但有时患者食欲忽然降低，则应注意有否感染、发热、酸中毒，或已诱发酮症等并发症。多尿、多饮及多食临床上常称“三多症”。

3. 疲乏、体重减轻、虚弱　由于代谢失常，能量利用减少，负氮平衡，失水和电解质，酮症时更严重，患者感疲乏、虚弱无力。尤其是幼年(1型)及重症(2型)患者消瘦明显，体重下降可达数十斤，劳动力常减弱。久病幼儿生长发育受抑制，身材矮小、脸色萎黄、毛发少光泽，体力多虚弱。但中年以上2型轻症患者常因多食而肥胖。

4. 皮肤瘙痒　多见于女性阴部，由于尿糖刺激局部所致。有时并发白色念珠菌等真菌性阴道炎，瘙痒更严重，常伴以白带等分泌。失水后皮肤干燥，亦可发生全身瘙痒，但较少见。

5. 其他症状　有四肢酸痛、麻木、腰痛、性欲减退、阳痿不育、月经失调、便秘、视力障碍等。有时有顽固性腹泻，每日大便2～3次至5～6次不等，呈稀糊状，一般属非炎症性而为功能性腹泻，可能与自主神经功能紊乱有关。有时有直立性低血压、大汗淋漓、大小便失禁等亦属严重神经系统表现，许多症状由于并发症与兼有病所致。

早期轻症，大多无体征。久病者常可发现因失水、营养障碍、继发感染、心血管、神经、肾、眼部、肌肉、关节等并发症而出现各种体征。可肝大，尤多见于1型患者，适当治疗后可恢复。国内病例中呈皮肤黄瘤及胡萝卜素血症者罕见。

1型糖尿病虽各个年龄组均可发病，但多发生于儿童及青少年时期，“三多一少”症状往往比2型糖尿病明显。发病初期往往有较明显的体重下降，且起病迅速，常有酮症倾向，以致出现酮症酸中毒，临床表现为食欲减退、恶心、呕吐、头痛、烦躁、呼吸深快及尿量减少等症状，甚至出现昏迷。具有特征性的临床表现是呼气中有烂苹果味(丙酮气味)。据上述临床特点，尚可鉴别1型和2型糖尿病，若有困难时则需检测胰岛素和相关抗体。

【实验室检查】

(一) 尿

1. 尿糖测定　尿糖阳性是诊断糖尿病的重要线索，但是尿糖阴性不能排除糖尿病，尤其是在2型患者。决定有无糖尿及尿糖量的因素有三个：①血糖浓度；②肾小球滤过率；③肾小管回吸收葡萄糖率(可能与SGLT2有关)。正常人肾糖阈为8.9～10.0mmol/L；如菊糖清除率为125ml/min，肾小管能回吸收肾小球滤液中葡萄糖250～300mg/min，故血糖正常时尿中无糖。但不少晚期患者由于肾小动脉硬化、肾小球硬化症等病变，肾血流量减少，肾小球滤过率减低而肾小管回吸收糖的功能相对尚好时，则血糖浓度虽高而无糖尿，临床上称为肾糖阈增高。反之如肾小管再吸收糖的功能降至120mg/min以下，则血糖浓度虽在5.6mmol/L左右仍可有糖尿，临床上称为肾糖阈降低，见于肾性糖尿，为本病重要鉴别诊断之一。

2. 蛋白尿　一般无并发症患者阴性或偶有白蛋白尿，低于30mg/d或20μg/min，白蛋白尿排泄率在30～300mg/d时称微量白蛋白尿，表明患者已有早期糖尿病肾病；白蛋白尿排泄率＞300mg/d时，称临床或大量白蛋白尿，常规尿检可出现蛋白尿，此时病变已非早期，随病变发展尿蛋白量较多，可达0.5g%(相当于4+)，每日丢失蛋白质可在3g以上(正常人＜30mg/d)，常引起严重低蛋白血症和肾病综合征。高血压、肾小动脉硬化症、心力衰竭者亦常有少量蛋白尿，有时于酮症酸中毒、高渗昏迷伴循环衰竭者或休克失水严重影响肾循环时亦可出现蛋白尿。

3. 酮尿　见于重症或饮食失调伴酮症酸中毒时，也可因感染、高热等进食很少(饥饿性酮症)。

4. 管型尿　往往与大量蛋白尿同时发现，多见于弥漫型肾小球硬化症，大都属透明管型及颗粒管型。

5. 镜下血尿及其他　偶见于伴高血压、肾小球硬化症、肾小动脉硬化症、肾盂肾炎、肾乳头炎伴坏死或心力衰竭等病例中。有大量白细胞者常提示有尿路感染或肾盂肾炎，往往比非糖尿病患者为多见。有肾乳头坏死者有时可排出肾乳头坏死组织，为诊断该病的有力佐证。

(二) 血　无并发症者血常规大多正常，但有下列生化改变：

1. 血糖　本病2型中轻症病例空腹血糖可正常，餐后常超过11.1mmol/L，重症及1型病例则显著增高，常在11.1～22.0mmol/L范围内，有时可高达33.0mmol/L以上。华山医院1例2型患者高达66.0mmol/L；但此类患者常伴高渗昏迷及糖尿病酮症而失水严重，经治疗后可迅速下降。

2. 血脂　未经妥善控制者或未治患者常伴以高脂血症和高脂蛋白血症。典型的表现主要是甘油三酯(TG)升高、低密度脂蛋白(LDL)升高、高密度脂蛋白(HDL)降低。尤以2型肥胖患者为多，但有时消瘦的患者亦可发生。血浆可呈乳白色混浊液，其中脂肪成分均增高，特别是甘油三

酯、胆固醇及游离脂肪酸。有时有乳白色奶油盖，其最上层为乳糜微粒。大都属高脂蛋白血症第Ⅴ型。甘油三酯可自正常浓度上升 4～6 倍，游离脂肪酸自正常浓度上升 2 倍余，总胆固醇、磷脂、低密度脂蛋白(LDL)均明显增高。尤其是有动脉硬化性心血管病及肾病的糖尿病患者，脂质上升更明显，而单纯性糖尿病患者则升高较少。游离脂肪酸上升更提示脂肪分解加速，反映糖尿病控制较差，与血糖升高有密切关系，较甘油三酯升高更敏感。高密度脂蛋白尤其是亚型 2(HDL2Ch)降低，ApoA1、ApoA2 亦降低。

3. 血酮、电解质、酸碱度、CO_2 结合力与尿素氮等变化将在酮症酸中毒、高渗昏迷、乳酸性酸中毒和肾病变等有关节段中叙述。

4. 抗体检查　使用较多的抗体有：胰岛细胞抗体(ICA)、胰岛素抗体(IAA)、谷氨酸脱羧酶自身抗体(GAD-Ab)，其中以 GADAb 的价值最大，这些抗体对于鉴别糖尿病类型有很大帮助。

5. HbA1c　测定对空腹血糖正常而血糖波动较大者可反映近 2～3 个月中血糖情况，对糖代谢控制状况和与糖尿病慢性并发症的相关性优于血糖测定结果。HbA1c 正常值为 3.2%～6.4%，糖尿病患者常高于正常。

6. 果糖胺和糖化血清白蛋白测定　可反映近 2～3 周中血糖情况，与 HbA1c 相平行，糖尿病患者不论 1 型、2 型均增高，尤以 1 型为高。注意测定结果受白蛋白浓度的影响。

对部分患者需估计其胰岛素抵抗、β细胞功能或血糖控制情况时，尚可以做下列测定：

1. 空腹血浆胰岛素测定　华山医院放射免疫法测定空腹血浆胰岛素正常范围为 5～20μU/ml，1 型患者往往在 5μU/ml 以下，甚至不能测出。2 型患者血浆胰岛素浓度一般正常，少数患者偏低，肥胖患者常高于正常，增高明显者呈高胰岛素血症，提示有胰岛素抵抗。后者为代谢综合征中的一个组成，可认为是冠心病的危险因素之一，近年来备受关注。胰岛素和胰岛素原有免疫交叉性，因此均能为一般放免测定法测出，而对心血管的不良影响，胰岛素原可能更甚于胰岛素。已有研究胰岛素原的测定应用于临床。

2. 胰岛素释放试验　于进行口服葡萄糖耐量试验时可同时测定血浆胰岛素浓度，以反映胰岛β细胞储备功能。1 型患者除空腹水平很低外，糖刺激后胰岛素水平仍很低，呈低平曲线，尤其是计算同时的葡萄糖(G)与胰岛素(IRI)的比值，IRI/G，提示胰岛素分泌偏低(正常值为 25μU/ml)。2 型患者空腹水平可正常或偏高，刺激后呈延迟释放。葡萄糖刺激后如胰岛素水平无明显上升或低平，提示β细胞功能低下。

3. C肽测定　从胰岛β细胞释放的胰岛素经肝、肾后受胰岛素酶等灭能，周围血中每次循环将有 80%被破坏，且其半衰期仅 4.8 分钟，故血浓度仅能代表其分泌总量的极小部分。C 肽是从胰岛素原分裂而成的与胰岛素等分子肽类物，不受肝酶的灭能，仅受肾作用而排泄，且其半衰期为 10～11 分钟，故血中浓度可更好地反映胰岛β细胞储备功能。测定 C 肽时不受胰岛素抗体所干扰，与测定胰岛素无交叉免疫反应，也不受外来胰岛素注射的影响，故近年来仍用测定 C 肽血浓度或 24 小时尿中排泄量以反映β细胞分泌功能。

(1) 血清 C 肽浓度测定：用放射免疫法测定空腹时正常人血清 C 肽为 1.0ng/ml±0.23ng/ml，当口服葡萄糖后峰值见于 60 分钟时，浓度为 3.1ng/ml。据 Block 等测定，正常人口服 100g 葡萄糖后血清 C 肽于 60 分钟后从 1.3ng/ml±0.3ng/ml 上升至 4.4ng/ml±0.8ng/ml，2 型糖尿病患者 2 小时后仅上升 2.3ng/ml。另 5 例 1 型患者曾以胰岛素治疗 5 年以上者 C 肽水平很低，无论空腹时及刺激后均未能测出。

(2) 24 小时尿 C 肽测定：正常人 24 小时尿 C 肽为 36μg±4μg，1 型患者仅 1.1μg±0.5μg，2 型患者为 24μg±7μg，每日 C 肽的排出量约相当于胰岛素分泌量的 5%，而胰岛素排出量仅占 0.1%。但是临床应用较少。

4. 按患者临床征象估计胰岛素敏感性　高血压或心肌梗死、2 型糖尿病家族史各为 2 分，腰围/臀围(WHR)＞0.85、高血压(＞140/90mmHg)、高甘油三酯(＞1.9mmol/L)、高尿酸血症(＞386.8mmol/L)和脂肪肝(γ-GT＞25IU/L 或 B 超密度异常)各判为 1 分。若总分≥3 时疑为有胰岛素抵抗，可做 OGTT，如证实为 IGT 或 DM 即可考虑胰岛素抵抗。如血糖正常可测定血胰岛素水平，如≥15μU/ml 则也可认为胰岛素抵抗。如总分＜3 时胰岛素抵抗的可能性不大。

5. 稳态模型(Homa model)的胰岛素抵抗指数(Homa-IR)及胰岛素作用指数　胰岛素抵抗的"金标准"是正常血糖高胰岛素钳夹试验，但体质指数(BMI)、腰围(W)、腰臀比(WHR)、空腹胰岛素(FINS)、空腹血糖/空腹胰岛素(FPG/FINS)、胰岛素作用指数(IAI)和 Homa-IR 因操作简单、价格便宜、对患者几乎无损伤而受广泛欢迎。其中 Homa-IR 是基于血糖和胰岛素在不同器官的相互影响而建立的数学模型，该模型仅用空腹血糖和胰岛素值来评估机体的胰岛素抵抗(Homa-IR)和β细胞功能(胰岛素分泌指数 Homa-IS)：Homa－IR＝(FINS×FPG)/22.5，并对结果行对数转换或 Homa－IR＝FINS/22.5e－lnFPG，Homa－IS＝20×FINS/(FPG－3.5)，其中胰岛素单位为 μU/ml，葡萄糖为 mmol/L。Homa-IR、Homa-IS 仅涉及空腹状态下血糖和胰岛素值。普遍认为 Homa-IR 评价胰岛素抵抗适用于：对人群进行大规模流行病学的研究，描述 IR 的情况；纵向观察个体或者某个群体 IR 的变化情况，以便了解糖尿病的自然病程以及药物对 IR 的作用和影响；不同种族和不同糖耐量人群间 IR 的比较。罗格列酮治疗后能明显降低 Homa-IR。但在糖耐量异常和糖尿病患者运用 Homa-IR 时，应同时了解患者的病程、治疗情况，作综合分析。计算空腹血糖与胰岛素乘积的倒数[1/(FPG×FINS)]，并取其自然对数即为胰岛素作用指数。计算公式：IAI＝ln[1/

(FINS×FPG)]。研究结果显示在糖耐量正常、糖耐量减低和2型糖尿病人群IAI与Clamp测定的胰岛素敏感性的相关系数高度显著相关，分别为－0.78(n＝150)、－0.71(n=62)和－0.71(n=29)。

【诊断与鉴别诊断】

美国糖尿病协会(ADA)于1997年发表了新的糖尿病诊断标准与分型的文件如表14-4-1所述。专家委员会将FPG≥6.1mmol/L(110mg/dl)但＜7.0mmol/L(126mg/dl)称为空腹血糖受损(impaired fasting glucose，IFG)，将OGTT中2小时静脉血浆葡萄糖(2hPG)≥7.8mmol/L(140mg/dl)但＜11.1mmol/L(200mg/dl)称为糖耐量异常(impaired glucose tolerance，IGT)。

WHO广泛征求了世界各地糖尿病分型及诊断意见后，1999年公布WHO糖尿病诊断及分型文件，文件中诊断标准与1997年ADA诊断标准相同，也就是目前使用的糖尿病诊断标准。

糖尿病诊断尚需查明有无各种并发症和伴随症，并估计其病情轻重、类型、发展阶段和主要脏器功能状态等，对本病的治疗和预后非常重要。

表14-4-1 1997年ADA糖尿病诊断标准

1. 糖尿病症状加随意静脉血浆葡萄糖≥11.1mmol/L(200mg/dl) 糖尿病症状：多尿、多饮和无原因体重减轻 随意血糖：不考虑上次进食时间的任一时相血糖
2. 空腹静脉血浆葡萄糖(FPG)≥7.0mmol/L(126mg/dl) 空腹：禁热卡摄入至少8小时
3. OGTT时，2小时静脉血浆葡萄糖(2hPG)≥11.1mmol/L(200mg/dl) OGTT采用WHO建议，成人口服相当于75g无水葡萄糖的水溶液(或是含结晶水葡萄糖82.5g溶于250～300ml)，饮第一口时开始计时，于5分钟内服完

注：OGTT不推荐作为临床常规使用；对于未有明确高血糖者，应于另外一日重复FPG试验来诊断；对无症状者至少有两次血糖异常。儿童葡萄糖服量按1.75克/公斤体重计算，计算总量超过75g时以75g为准。目前标准与原有标准的主要不同：①空腹血糖诊断标准自原来的FPG≥7.8mmol/L(140mg/dl)降至FPG≥7.0mmol/L(126mg/dl)；②提出空腹血糖受损这一类别

鉴别诊断方面须除外下列几种情况：

1. 非葡萄糖尿 如乳糖尿见于哺乳期妇女或孕妇及幼婴。果糖及戊糖尿偶见于进食大量水果后，为非常罕见的先天性疾患。发现尿糖阳性后，应联系临床情况分析判断，不宜立即肯定为糖尿病。鉴别方法有生化及发酵试验等。

2. 非糖尿病性葡萄糖尿

(1) 饥饿性糖尿：当饥饿相当时日后，忽进食大量糖类食物，胰岛素分泌一时不能适应，可产生糖尿及葡萄糖耐量异常，鉴别时注意分析病情，注意饮食史、进食总量，空腹血糖常正常甚可偏低，必要时可给糖类每日250g以上，3日后重复糖耐量试验。

(2) 食后糖尿：糖尿发生于摄食大量糖类食物后，或因吸收太快，血糖浓度升高暂时超过肾糖阈而发生糖尿，但空腹血糖及糖耐量试验正常。

(3) 肾性糖尿：由于肾小管再吸收糖的能力减低，肾糖阈低下，血糖虽正常而有糖尿，见于少数妊娠妇女，有暂时性肾糖阈降低时，必须进行产后随访，以资鉴别。肾炎、肾病等也可因肾小管再吸收功能损伤而发生肾性糖尿，应与糖尿病性肾小球硬化症鉴别。真正的肾性糖尿，如范克尼综合征为肾小管酶系缺乏，颇为罕见。空腹血糖及糖耐量试验完全正常，还可进行肾糖阈测定、肾小管最大葡萄糖吸收率测定等以资鉴别。

(4) 应激性糖尿：见于脑出血、大量消化道出血、脑瘤、颅骨骨折、窒息、麻醉时，有时血糖呈暂时性过高伴糖尿，可于病情随访中加以鉴别。

3. 其他特殊类型的糖尿病。

第四节 糖尿病防治

多个临床研究结果证明严格控制血糖，微血管病变风险明显降低，UKPD和DCCT延后研究结果显示早期血糖干预治疗大血管病变后期获益。因此控制血糖是糖尿病治疗的基本内容。降糖治疗主要采用平衡饮食、合理运动、适时选用各类药物、血糖检测和糖尿病自我管理教育。糖尿病患者多并发高血压、高血脂，故糖尿病患者也需降压、调脂。糖尿病的治疗是一个系统工程，其达标要求见表14-4-2。近年来国外已推出胆酸螯合剂及多巴胺受体激动剂治疗2型糖尿病并获较好疗效，钠-葡萄糖同向转运蛋白抑制剂也将上市，甚而还可采用手术治疗肥胖型2型糖尿病，这是糖尿病治疗学发展的动向，本章仅作简要介绍。另外，糖尿病及其并发症在相当程度上是可以预防的，甚至有部分患者经上述综合治疗后病况可逆转的(即相当长一段时间内可不用降糖药)，因而各级医疗机构要关注和加强糖尿病的预防工作及增加患者的信心。

表14-4-2 糖尿病控制目标

指 标	控制目标
1. 血浆葡萄糖(mmol/L)	空腹4.4～6.1(良好)，≤7.0(一般) 非空腹4.4～8.0(良好)≤10(一般)
2. HbA1c(%)	＜6.5(良好)6.5～7.5(一般)
3. 血压(mmHg)	＜130/80

14

续表

指　　标	控 制 目 标
4. 血脂(mmol/l)	总胆固醇(mmol/l)＜4.5
	HDL-C(mmol/l)＞1.0
	甘油三酯(mmol/l)＜1.5
	LDL-C(mmol/l)＜2.5
5. 尿白蛋白	
尿白蛋白/肌酐比值(mg/mmol)	男性＜2.5(22mg/g)
	女性＜3.5(31mg/g)
尿白蛋白排泄率	＜20μg/min(30mg/d)
6. 主动有氧活动(分钟/周)	150

注：* 血糖控制目标必须个体化，对生活自理能力差的以及老年患者，尤其是常易发生低血糖症者，不必勉强追求理想控制目标，以不发生危害性更大的低血糖症为宜

一、饮 食 治 疗

饮食治疗是糖尿病的基本治疗方法，各种类型的糖尿病患者都应该坚持科学合理的饮食，即平衡饮食(balance diet)，而并非简单地控制进食量，因此建议以平衡饮食替代饮食控制的概念。使之配合运动和药物的作用，良好控制血糖、血脂及血压。

【饮食治疗的原则】

1. 调控每日摄入的总热量。
2. 均衡饮食，合理安排各种营养成分，提倡多食粗粮。
3. 规律、定量饮食，少食多餐。与运动、药物治疗密切配合。
4. 戒烟、限酒。
5. 饮食治疗个体化，满足生长发育，满足妊娠、哺乳妇女的特殊需要。
6. 严格遵守，长期坚持。

【每日总热量的估计】

以成人为例：

控制每日热量摄入，以维持成人理想体重，保证儿童正常的生长发育，对妊娠和哺乳的妇女要保证充足的营养，对合并其他慢性消耗性疾病的患者应有利于其康复。

(1) 对每日总热量的限制以维持标准体重为原则，可按下列公式粗略计算：

1) 桂法：[身高(cm)－100]×0.9

2) Broca 法：身高(cm)－110(身高在 165cm 以上)

身高(cm)－105(身高在 165cm 以下)

其中用桂法计算的结果比较接近我国承认的标准体重表。

(2) 营养状况的评价：实际体重在标准体重上下 10%范围内为正常体重，超过标准体重 20%为肥胖，超过10%～20%为超重，低于标准体重 10%～20%为体重不足，低于 20%为消瘦。

也可以用体质指数 BMI＝[体重(kg)/身高^2(m^2)]评价。按中国标准，正常范围是 18.5～22.6，小于 18.5 为体重过低，大于 23 为超重，大于 25 为肥胖。

(3) 劳动强度的评价见表 14-4-3。

(4) 计算总热卡：见表 14-4-4。

表 14-4-3　劳动强度的评价

劳动强度	劳动种类
轻体力劳动	身体主要处于坐位或站立为主的工作，如办公室工作、读书、装配、酒店服务员、实验室工作、教师讲课、洗衣、做饭、驾驶汽车、缓慢行走等
中等体力劳动	搬运轻东西、持续长距离行走、环卫工作、庭院耕作、油漆、管道工、电焊工、采油工等
重体力劳动	重工业、重农业、室外建筑、搬运、铸造、收割、挖掘、钻井、采矿、伐木、木工等

表 14-4-4　不同劳动强度每千克体重每日所需热量(kJ/kcal)

劳动强度	超重、肥胖	正常体重	体重不足、消瘦
休息状态	63/15	83/20	105/20
轻体力劳动	105/25	126/30	146/35
中体力劳动	126/30	146/35	168/40
重体力劳动	146/35	168/40	188/45

注：儿童、妊娠和哺乳期妇女按 168kJ 计算

【各种营养物质的分配和摄入量】

1. 碳水化合物　占总膳食热量的 50%～55%，多用米面和一定杂粮，女性以 200～250g/d 大米，男性以 300～350g/d 大米为宜。

2. 蛋白质　约占 15%～20%。推荐每日摄入 0.8～1.2g/kg 标准体重，处于生长发育阶段的儿童或糖尿病患者合并感染、妊娠、哺乳、营养不良以及慢性消耗性疾病者，这一比例应适当增加。可每日 1.2～1.5g/kg 体重计算；儿童每日 2g/kg 体重。糖尿病肾病患者减至 0.6～0.8g/kg 体重。其中动物蛋白占到 1/3 以上。

3. 脂类　脂类＜30%。每日 0.6～1.0g/kg 体重。单不饱和脂肪酸占 10%～15%，多不饱和脂肪酸＜10%，避免反式不饱和脂肪酸，胆固醇＜300mg/d；若血清 LDL≥100mmol/dl，则饱和脂肪酸＜7%，胆固醇＜200mg/d。

4. 维生素、无机盐与微量元素　维生素和矿物质充足，尤其是维生素 B 类和钙。食盐小于 3～6g/d。如无心脏和肾、肝病变，进水不限量。

5. 膳食纤维 20～35g/d。

6. 戒烟、限酒 红酒每天少于150ml,白酒每天不超过30ml。酒精可增加低血糖的危险性,应与食物同时摄入。

【膳食设计】

每克碳水化合物、蛋白质均产热16.7kJ(4kcal),每克脂肪产热37.7kJ(9kcal)。按照每日所需总热量和各营养素的比例,将热量换算为食物重量。膳食设计时先计算碳水化合物,然后计算蛋白质量,再计算脂肪需要量,最后用炒菜油补足脂肪的需要量。三餐能量一般按1/5、2/5、2/5或1/7、2/7、2/7、2/7或1/3、1/3、1/3分配。可根据个人饮食习惯、病情和配合药物治疗的需要适当调整。

2007年国际糖尿病联盟(IDF)颁布的餐后血糖管理指南,详细阐述了血糖指数(glucose index,GI)和血糖负荷(glucose load,GL)的概念及其在饮食治疗中的应用。GI是指食人含50 g碳水化合物的食物后在一定时间(一般为2小时)体内血糖反应水平,与食入相当量的葡萄糖后血糖反应水平的百分比值,反映食物与葡萄糖相比升高血糖的速度和能力。通常将葡萄糖的GI值定为100。一般GI＜55为低GI食物,56～69为中GI食物,＞70为高GI食物。食物摄入后血糖水平还与食物中碳水化合物的含量有关。将摄入碳水化合物的质量和含量结合起来,就产生了一个新的概念,即血糖负荷(GL)。GL值的大小为食物GI值与其碳水化合物含量乘积的百分比。GL值＜10为低GL食物,11～19为中GL食物,GL＞20为高GL食物。下表14-4-5列出常见食物GI值和相应的GL值。

表14-4-5 食物血糖指数和血糖负荷食品分类

分类	名称	GI	GL	名称	GI	GL	名称	GI	GL	名称	GI	GL	名称	GI	GL	名称	GI	GL
粮食	大米	69	30	米饭	86	37	糯米	92	44	面包(馒头)	70	11	面条	61	23	燕麦片	68	23
蔬菜	黄豆	18	1	玉米	53	9	扁豆	29	5	芋头	55	4	山药	37	13	西红柿	60	14
	炸土豆片	75	22	烤土豆	85	26	鲜土豆	50	14	胡萝卜	47	3						
水果	苹果	38	6	鲜桃	42	5	香蕉	52	12	葡萄	46	8	橘子	42	5	梨子	38	4
	西瓜	72	4															
其他	牛奶	27	3	酸奶	36	3	蜂蜜	55	10	鸡蛋	37	15	可乐	53	14	橘汁	52	12

例如,西瓜有相对高的葡萄糖指数(72),但每个单位西瓜中含有相对低的碳水化合物(6),所以糖负荷相对较低,72×6/100=4.3,对血糖的影响也相应较低。而烤土豆的葡萄糖指数是85,每个单位中包含30克碳水化合物,对血糖的影响就高得多,85×30/100=25.5。GL已是心肌梗死的一个独立危险因素。研究结果显示综合考虑血糖指数和血糖负荷有助于餐后血糖波动的控制,并能减少心血管病的危险因素。

二、运 动 疗 法

(一)糖尿病运动疗法的作用和意义 ①可增强组织对胰岛素的敏感性;②调节糖代谢、降低血脂;③有利于血糖的控制,加速脂肪分解,降低体脂和控制肥胖;④改善心肺功能,降低血压;⑤改善凝血功能,降低心血管危险;⑥促进心理健康、改善睡眠,提高机体的适应性。

(二)适应证和禁忌证 主要适用于轻中度2型糖尿病患者,尤其是肥胖者,1型糖尿病患者接受胰岛素治疗病情稳定者亦可。

合并各种急性感染,伴有心功能不全或心律失常,患有严重糖尿病慢性并发症,新近发生的血管栓塞,空腹血糖大于16.7mmol/L,立位低血压,糖尿病急性并发症等情况下不宜进行运动疗法。

(三)实施

1. 运动项目 有氧代谢运动特点是强度低、有节奏、不中断和持续时间较长,但简单易坚持,此类运动包括:步行、慢跑、骑车、游泳、太极拳、徒手体操、羽毛球、扭秧歌、做健身操等。

2. 运动量 运动量=运动强度×运动时间,运动强度可以用运动后心率来衡量,如实际运动后心率(靶心率)=170－年龄(岁),则这样的运动量属于中等。一般以达到靶心率后持续20～30分钟为好。运动后精力充沛、不易疲劳,心率在运动后十分钟内恢复至安静时心率数说明运动量比较适合。也可测定心率指数(运动后心率除以运动前心率)来判断是否到达有氧代谢运动。如果心率指数介于1.3～1.5之间可以认为达到有氧代谢运动。每周至少运动3～5次,累计时间150分钟为好。

3. 运动时间的选择 推荐餐后30分钟～1小时后运动为宜。

4. 几种常用的运动方法

(1)步行:走平路速度在80～100m/min比较适宜,每天走3000m,如果体力不能耐受或时间不允许,可以走10分钟,休息5分钟再走,或者稍放慢速度,不急于求成,应该循序渐进。

(2)慢跑:可自10分钟开始,逐步延长至30～40分钟,慢跑速度100m/min比较合适,可以跑步和走路交替进行,也可穿插必要的间歇时间。运动时间和运动强度共同决定了运动量,两者可协调配合。

(3)骑自行车:可用功率自行车在室内锻炼,运动强度

为 450～700kg/(m·min)。也可在室外，但应注意安全，最好在晨间或运动场内进行，速度以 8～15km/h 为宜。

三、口服抗糖尿病药

目前临床使用的口服抗糖尿病药主要包括非促胰岛素分泌剂(双胍类、α-葡萄糖苷酶抑制剂和噻唑烷二酮类)和促胰岛素分泌剂(磺酰脲类、格列奈类)，近年研制的二肽基肽酶 4(DPP-4)抑制剂可阻断胰高血糖素样肽 1(GLP-1)的降解而备受青睐。上述药物的作用机制是针对 2 型糖尿病各种不同的病理生理过程，并有不同的常规剂量和剂型(表 14-4-6)。临床医师应据降糖效应、安全性、副作用、耐受

表 14-4-6　主要口服降糖药的特点

类别	通用名	剂量	分子机制	药理作用	优点	缺点	价格
双胍类	二甲双胍	500mg/d～2g/d	激活 AMP-激酶	降低肝糖输出	已在临床应用多年 不增加体重 不导致低血糖 可能会降低心血管事件(UKPDS)	胃肠道反应(腹泻、腹痛) 乳酸酸中毒(罕见) 维生素 B_{12} 缺乏 禁忌证：慢性肾衰竭、酸中毒、缺氧、脱水等	低
磺酰脲类(第二代)	格列本脲 格列吡嗪 格列齐特[b] 格列美脲	1.25mg qd～10mg bid 2.5mg qd～20mg bid 80mg bid～tid 1～8mg qd	关闭 β 细胞膜上的 ATP 敏感性钾通道	促进胰岛素分泌	已在临床应用多年 降低心血管事件(UKPDS)	低血糖，体重增加，可能干扰心肌缺血预适应，继发性失效	低
格列奈类	那格列奈 瑞格列奈	60～120mg tid 0.5～4mg tid	关闭 β 细胞膜上的 ATP 敏感性钾通道	促进胰岛素分泌	有效降低餐后血糖，剂量灵活	低血糖，体重增加，可能干扰心肌缺血预适应，需频繁调整剂量	高
噻唑烷二酮类	吡格列酮 罗格列酮	15～45mg qd 2～8mg qd	激活核转录因子 PPAR-γ	增加胰岛素敏感性	不导致低血糖升高 HLD-c 降低甘油三酯(吡格列酮)可能降低心血管事件(吡格列酮，proACTIVE)	体重增加，心衰，水肿，骨折，升高 LDL-c(罗格列酮)，可能增加心肌梗死风险(罗格列酮，荟萃分析)，可能增加膀胱癌风险(吡格列酮)	高[c]
α-葡萄糖苷酶抑制剂[a]	阿卡波糖 米格列醇 伏格列波糖[b,d]	25～100mg tid 25～100mg tid 0.2～0.3mg tid	抑制肠道 α-葡萄糖苷酶	抑制碳水化合物在肠道的消化与吸收	不导致低血糖降低餐后血糖可能降低心血管事件(STOP-NIDDM)药物仅作用于肠道	降 HbA1c 作用弱，胃肠不适(胀气、腹泻)，需频繁调整剂量	中等
DPP-4 抑制剂	西格列汀 维格列汀[a] 沙格列汀 利拉利汀 阿洛利汀[b,d]	100mg qd 25～100mg qd 2.5～5mg qd 5mg qd 25mg qd	抑制 DPP-4 活性增加餐后肠促胰素水平(GLP-1，GIP)	促进胰岛素分泌(血糖依赖性)，抑制胰高血糖素分泌(血糖依赖性)	不导致低血糖，耐受性好	降 HbA1c 作用弱，荨麻疹(血管性水肿)，可能诱发胰腺炎	高
胆酸螯合剂[a]	考来烯胺	4～5g tid	在肠道内与胆酸结合，促进肝脏胆酸合成可能激活肝 X 受体	可能降低肝糖输出，可能升高肠促胰素水平	不导致低血糖，降低 LDL-c	降 HbA1c 作用弱，便秘，升高甘油三酯，可能干扰其他药物吸收	高
多巴胺受体激动剂[a]	溴隐亭(速释片)[d]		激活多巴胺受体	影响下丘脑对代谢的调节，增加胰岛素敏感性	不导致低血糖，可能降低心血管事件(Cycloset 安全性研究)	降 HbA1c 作用弱，眩晕/晕厥，恶心，疲劳，鼻炎	高

注：[a]仅在欧洲/美国使用；[b]在美国未获批准；[c]在美国被限制处方；[d]在欧洲已撤市；[e]2012 年将大幅降价

性、依从性、降糖外的作用及患者胰岛损伤和胰岛素抵抗的程度、经济状态等，综合平衡多方面因素后选择适当的口服抗糖尿病药，常能获得比较满意的效果。最近专家强调在设计降糖时必须考虑和观察心血管危险因素是否下降。

【双胍类】

双胍类主要改善胰岛素敏感性，减少肝葡萄糖的生成，抑制葡萄糖在肠道的吸收，轻度改善外周组织对葡萄糖的利用等多种作用，降低空腹和餐后血糖，减轻胰岛素抵抗，改善血脂谱及适当地减轻体重，但对胰岛素分泌并无刺激作用，故不引起高胰岛素血症，被公认为胰岛素增敏剂之一。如单用本剂，对正常人或患者不致引出低血糖症。现知双胍类改善胰岛素敏感性的机制主要通过抑制在2型糖尿病患者中过度表达的浆细胞膜糖蛋白1(PC-1)，后者活性的增高，可引起胰岛素抵抗。

本类药临床应用的有苯乙双胍和二甲双胍(metformin)，前者因严重的不良反应而被弃用。二甲双胍餐时服用，从小剂量开始，初始剂量为500mg/d，每日1次或2次，每1～3周增加500mg，2～3次/天，最有效的剂量是2000mg/d，最大剂量是2550mg/d。目前已有此类药物的缓释型及与格列本脲、格列吡嗪的复合制剂。

二甲双胍适用于经单纯饮食治疗和体育锻炼不能满意控制的2型糖尿病，尤其是肥胖患者疗效更佳；用磺酰脲类药物，效果不理想者，可联合此药物；胰岛素治疗的1、2型糖尿病患者，加服双胍类药物可减少胰岛素用量。研究提示，对2型糖尿病的高危人群应用二甲双胍可推迟或防止其发展成2型糖尿病。荟萃分析及UKPDS研究均显示，二甲双胍能更有效地改善大血管病变所致危险。二甲双胍是目前唯一一个既兼顾疗效，又兼顾费用及安全的降糖药物，几乎各个糖尿病指南均将二甲双胍推荐为2型糖尿病治疗的一线用药。

二甲双胍单药治疗不会导致低血糖的发生，但长期的剧烈运动后可发生低血糖。二甲双胍可增加乳酸酸中毒的危险，但非常罕见，其发生率低于1/100 000，故不应在肾功能不全、任何形式的酸中毒、充血性心力衰竭、肝病和严重缺氧患者中使用，在男性血肌酐＞1.5mg/dl或女性＞1.4mg/dl者禁用，如肌酐清除率不正常亦禁用，定期检查肾功能。其最常见的胃肠道不良反应是腹泻、厌食、恶心、金属味等，通过调节剂量可以有效避免。在危重、不能进食、接受放射显影造影剂的患者应停用，并使用胰岛素一直到再次服用二甲双胍。由于该类药在肝代谢，故不应在肝疾病或重度酒精摄入的患者中使用。

【磺酰脲类】

（一）作用机制 磺酰脲类药物是通过与胰岛β细胞膜上的磺酰脲受体结合，关闭β细胞ATP-K^+通道，导致β细胞去极化，促进钙离子内流增加，促进胰岛素释放，发挥降糖作用。其降糖作用有赖于尚存的相当数量(30%以上)有功能的胰岛β细胞组织。此外，目前认为磺酰脲类药物不是单纯的胰岛素促分泌剂，有很强的胰外降糖作用，包括增强靶组织对胰岛素的敏感性，改善胰岛素受体和(或)受体后缺陷等作用。

（二）适应证和禁忌证 磺酰脲类适用于：①饮食治疗和体育锻炼不能获得良好控制的非肥胖2型糖尿病患者；②肥胖2型糖尿病患者应用双胍类降糖药血糖控制仍不满意，或因胃肠道反应不能耐受，可加用或改用磺酰脲类降糖药；③磺酰脲类继发性失效后可与胰岛素联合；④每日胰岛素需要量在0.3U/kg体重以下者。下述情况禁用磺酰脲类药物而应予胰岛素治疗：①1型糖尿病患者；②糖尿病急性并发症者；③2型糖尿病合并严重慢性并发症；④急性严重感染、手术、创伤等应激；⑤严重肝、肾功能不全。

（三）磺酰脲类失效 糖尿病患者初用磺酰脲类药物，应用足量[如每天格列齐特(达美康)240mg]，1个月后未见明显的降糖效应(＞14mmol/L)，称为原发性失效。其发生率约为20%～30%，可能与缺乏饮食控制、严重的胰岛β细胞功能损害等有关，此时应加用或改用α-葡萄糖苷酶抑制剂或胰岛素等治疗。使用磺酰脲类药物已取得良好疗效，但在使用过程(1个月以上，多数在1年以上)中突然或逐渐疗效消失，虽使用至足量(次足量)仍不能达到良好的血糖控制(空腹血糖仍然高于11.1mmol/L，餐后2小时血糖高于14mmol/L)，称继发性失效，发生率约为20%～30%，其发生率随使用时间的延长而增多。继发性失效与胰岛素β细胞功能下降和外周组织的胰岛素抵抗等密切相关，应重新审查适应证及可能存在的可消除性诱因。继发性失效者宜联合应用其他类型的抗糖尿病药物或改用胰岛素治疗。

（四）不良反应 主要的不良反应有低血糖反应、体重增加、高胰岛素血症，其中低血糖反应常在夜间、空腹或餐后4～6小时发生，通常与过量服用、饮食不配合、体力活动增加、酒精摄入或肾功能不全等有关，尤其在老年患者多见。体重增加是由胰岛素水平增加及血糖控制好转所致。其他少见的副作用有胃肠道反应、皮肤反应(皮肤瘙痒、红斑、剥脱性皮炎等)、血液系统反应(白细胞减少、粒细胞缺乏、贫血、血小板减少等)、中毒性肝炎等，一旦出现，应立即停药，并给予相应处理。

（五）注意事项 要酌情调整磺酰脲类药物，应从低剂量开始，每4～7天增减剂量一次，根据自我监测血糖结果调整药量。餐前半小时服用疗效最佳，因为服药后1.5小时药效最强，而餐后1小时又是血糖最高，故两个高峰重叠就可以取得更好疗效。但由于磺酰脲类药效时间较长，餐后服用药效相对温和，尤其对高龄患者，餐后服药可避免遗忘，对预防发生低血糖更有意义。磺酰脲类药都在肝内代谢，建议定期评估肝功能。应用时还要注意与其他药物的相互作用，如水杨酸制剂、磺胺类药物、保泰松、氯霉素、胍乙啶、利舍平、β肾上腺素与拮抗剂、单胺氧化酶抑制剂等

药可减弱糖异生或降低磺酰脲类与血浆蛋白结合，或降低磺酰脲类(SU)在肝的代谢和肾的排泄等机制，增强SU的降糖效应；噻嗪类利尿药、呋塞米、依他尼酸(利尿酸)、糖皮质激素、雌激素、钙拮抗药、苯妥英钠、苯巴比妥等药物因抑制胰岛素，或拮抗胰岛素作用，或促进磺酰脲类在肝降解等，可减低磺酰脲类药的降糖作用。

（六）选择　最大剂量时，一般情况下，不推荐使用第一代磺酰脲类药物，除非患者有良好的服药史。第二代磺酰脲类药物副作用较小，可提供更佳的预期疗效。其次应根据患者的一般情况如年龄、并发症、患者的依从性、肝肾功能及药物的临床特点等选用不同的药物。如对老年、合并糖尿病并发症尤其是肾并发症或肝肾功能较差的患者，应选用短半衰期的速效药物，防止低血糖的发生；而依从性差的患者，则可选用使用方便、作用时间较长的药物，以达到良好的血糖控制；肾功能较差的患者可选用格列喹酮，以防止药物蓄积引起的低血糖反应。再次选择时还要考虑到药物的缺血预适应，对有心、脑等缺血性疾病的2型糖尿病患者，应选用对β细胞膜ATP-K^+有高亲和力和高选择性的磺酰脲类。临床研究证实格列齐特、格列吡嗪缓释片等在治疗浓度下不阻断心、脑ATP-K^+开放所激发的舒血管效应。

（七）第二代磺酰脲类　有格列本脲(优降糖)、格列吡嗪(美吡达或优哒灵，其控释片为瑞易宁，注意控释片只能整片服用，切割后便失去控释功能)、格列齐特(达美康)、格列波脲(克糖利)、格列喹酮(糖适平)及格列美脲等药。格列本脲的降糖作用在口服降糖药中最强，最大副作用是较容易引起低血糖，甚至导致严重或顽固性低血糖及低血糖昏迷。故老年糖尿病，肝、肾功能不全和有心脑血管并发症的患者，应慎用或禁用。格列吡嗪24小时内经肾排泄达97%。一般不易发生体内蓄积，不会发生持续的低血糖。在肾功能减退者优先选用，剂量大于15mg时，应分次服用。格列齐特60%～70%从肾排泄，10%～20%自胃肠道排出，比较适用于老年糖尿病患者。大多数患者对此药耐受性好，偶有腹痛、恶心、头晕及皮疹，剂量过大者也可引起低血糖反应。Advance研究证实以格列齐特(达美康)为基础的降糖治疗可使2型糖尿病患者糖化血红蛋白长期稳定在6.5%以下，且显著降低新发和恶化肾病发生率及大量蛋白尿的发生率。格列波脲主要从肾排泄。格列喹酮95%从胆道经肠随粪便排泄，仅5%由肾排出。适用于老年糖尿病，糖尿病伴轻、中度肾功能减退及服用其他磺酰脲类药物反复发生低血糖的患者。格列美脲具有胰岛磺酰脲类受体结合特异性、更快的起效时间、更短的作用时间，临床研究发现其对心血管作用及低血糖反应较少。适合与胰岛素联合治疗，显示有一定的胰岛素增敏作用。

【格列奈类】

（一）作用机制　格列奈类药物是一种非磺酰脲类的促胰岛素分泌剂，是苯甲酸或苯丙氨酸的衍生物，与胰岛β细胞膜ATP敏感钾离子通道上的受体结合后，关闭β细胞膜上的ATP依赖性钾通道，使细胞膜去极化，造成钙离子内流，细胞内钙离子浓度增加而引起胰岛素的释放，降低餐后血糖。但与磺酰脲类药物的结合位点完全不同，格列奈类药物结合于ATP依赖性钾通道36kDa的磺酰脲类受体，不影响β细胞的胞吐作用。此类药物可有效增强胰岛素基础分泌、第一相分泌，增强胰岛素脉冲分泌的振幅，对胰岛素第二相分泌无影响或影响很小。因其起效快，作用时间较短，通常应在进餐当时服用。格列奈类刺激胰岛β细胞释放胰岛素的作用是依赖于一定的血浆葡萄糖水平，在葡萄糖浓度较低的情况下，其对基础胰岛素分泌的刺激作用也微弱。此外，格列奈类还能保护β细胞数量，不诱导β细胞凋亡。

（二）临床应用　目前应用于临床的有瑞格列奈和那格列奈。适用于饮食控制、降低体重及运动治疗尚不能有效控制的2型糖尿病患者，其中新诊断的非肥胖者可作为首选，对餐后血糖增高者更适合。可单独使用，也可与双胍类、噻唑烷二酮类联合用药。瑞格列奈在新诊断的或HbA1c＜8%的2型糖尿病时，剂量每餐0.5mg，HbA1c＞8%时每餐1～2mg。瑞格列奈92%经大小便、胆汁途径排出，不加重肾负担，无因肾功能不全引起的药物蓄积，是2型糖尿病并发肾功能不全患者的首选用药。那格列奈引起餐后胰岛素快速、短期分泌，起效比瑞格列奈快，持续作用时间为2小时，每次60～120mg，餐前即时服用。在妊娠期及哺乳期妇女、1型糖尿病患者、糖尿病酮症酸中毒、严重肝功能不全及对本品产生变态反应者禁用。

（三）不良反应及注意事项　瑞格列奈的不良反应有低血糖反应、体重增加和高胰岛素血症，肝、肾功能减退者慎用。那格列奈发生低血糖的可能性小，无明显禁忌证，但中、重度肝病应慎用，需定期评估肝功能。此外有轻度的胃肠道反应、暂时性视觉异常、皮肤变态反应等。格列奈类起效快(口服30分钟内起效)、达峰时间早(1小时达峰)，为了减少餐后血糖漂移，峰群居高不降，也可在餐前15～30分钟给药。根据进餐时间灵活掌握，即进餐、服药，不进餐、不服药。

【噻唑烷二酮类】

噻唑烷二酮类(thiazolidinediones)降糖药是过氧化物酶体增殖物活化受体-γ(PPAR-γ)激动剂，通过结合和激活PPAR-γ，从而改善胰岛素抵抗，促进葡萄糖吸收和脂肪分化，轻度降低肝葡萄糖输出；保护β细胞功能；减轻血管炎症反应。

目前在临床上可使用的有吡格列酮和罗格列酮，尽管不能进行两者之间的直接比较，但它们有相似的疗效。罗格列酮单次或分次剂量开始为4mg/d，必要时12周内增加至8mg/d，最大剂量为8mg/d；吡格列酮开始剂量为15～30mg/d，单药治疗最大剂量为45mg/d，联合治疗为30mg/d。

噻唑烷二酮类药物增加胰岛素敏感性，同时降低空腹

血糖和餐后血糖，防治糖尿病血管并发症。糖尿病终点进展试验(ADOPT)研究结果显示，单一药物治疗糖尿病时，罗格列酮比二甲双胍或格列本脲在延缓药物失效方面的效果更加显著，罗格列酮能延缓进行性高血糖，优于二甲双胍或格列本脲。因此，此类药物适用于2型糖尿病的胰岛素抵抗及糖耐量减低的治疗，此外，妊娠期糖尿病、肥胖、高血压、血脂异常、多囊卵巢综合征等常伴有胰岛素抵抗，也可使用本类药。

该类药物可引起轻度体重增加(1～2kg)，轻中度外周性水肿，血细胞比容下降和血容量增加。研究显示该类药物应用后心衰发生率增加，但心衰病死率没增加，提示心衰与水钠潴留有关。另外，如果谷丙转氨酶(ALT)大于正常上限2.5倍应避免使用，ALT大于正常上限3倍应停用。因此肝病或充血性心力衰竭患者禁忌使用噻唑烷二酮类。我国FDA将罗格列酮的适应证修改为其他降糖药物无法达到血糖控制目标的2型糖尿病患者。

【α-葡萄糖苷酶抑制剂】

α-葡萄糖苷酶抑制剂(α-glucosidase inhibitor)是通过抑制小肠绒毛中分解寡糖为单糖的葡萄糖苷酶活性，延缓复杂碳水化合物和双糖的分解和消化，延迟并减少肠腔对葡萄糖的吸收，主要降低餐后血糖，而不影响葡萄糖利用和胰岛素分泌。阿卡波糖主要抑制α-淀粉酶，伏格列波糖主要抑制麦芽糖酶和蔗糖酶。长期应用可以降低空腹血糖，这是由于持续抑制餐后高血糖而减少了胰岛素的需要量和消除了高葡萄糖毒性，因此减轻了胰腺β细胞的负荷。该药还可以增加外周组织对胰岛素的敏感性、减轻对胰岛素抵抗的作用。本类药物常用有阿卡波糖(acarbose)、伏格列波糖、米格列醇等。适用于单纯饮食治疗和体育锻炼不能满意控制的2型糖尿病，尤其是肥胖者更优，可单独使用，也可与双胍类、磺酰脲类、胰岛素联合用药；糖耐量减低(IGT)的干预治疗；1型糖尿病患者的餐后高血糖，不能单独用α-葡萄糖苷酶抑制剂，应与胰岛素联合应用。该类药要和第一口糖类食物同时服用，饮食成分中有一定碳水化合物时才能发挥效果。因此，特别适合于传统中国饮食结构的人群。

单用此药一般不会引起低血糖，但若与磺酰脲类或胰岛素联合应用时，可能出现低血糖。此时应使用葡萄糖来纠正，而不能给蔗糖口服，因为复合糖的降解和吸收迟缓，且该类药可抑制蔗糖吸收。主要的副作用有肠胃胀气、腹胀、腹泻，可能与寡糖排至大肠增加有关。采用小剂量开始，逐渐加量法，可减轻胃肠道反应，如需要，可以阿卡波糖25mg，每日两次开始，每隔1～2周，每日增加25mg至预定每日用量。如果同时存在胃肠道疾病，不宜应用本药，并且应避免与消化酶制剂、抗酸剂同时治疗。此类药物部分从肾排泄，故血肌酐大于177μmol/L时应避免使用。阿卡波糖可引起肝损伤，因此服药第1年应该每3个月检查血清转氨酶。

【二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂】

近年研究证实IGT和T2DM患者餐后GLP-1下降，应用GLP-1的类似物(exenatide)明显改善血糖，其机制涉及增加胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌、减少肝糖输出、抑制肠道葡萄糖吸收及改善β细胞的功能。GLP-1从肠道L细胞分泌至血循环很快降解。DPP-4抑制剂阻断GLP-1的降解，DPP-4抑制剂(西格列汀、沙格列汀等)已获批准临床应用并获得好评。在二甲双胍基础上加用西格列汀的疗效与加用磺酰脲类药物格列吡嗪相当，HbA1c从基线7.5%下降了0.7%，而且前者具有耐受性良好的优点，患者体重显著减轻(－1.5kg，＋1.1kg)，低血糖发生率也降低(5%对32%)。由于西格列汀的安全性好(尤其是低血糖事件减少)，使其在大多数患者中与二甲双胍早期联合应用成为可能。临床研究显示，西格列汀(50mg，每日2次)与二甲双胍(1000mg，每日2次)联用，HbA1c水平在第1年和第2年时分别下降1.8%和1.7%。最常见报告的不良反应是鼻塞或流涕，以及咽喉痛、上呼吸道感染和头痛。因其79%以原形从尿排出，故在肾功能减退的患者应减量。DPP-4抑制剂不适用1型糖尿病及糖尿病酮症酸中毒的治疗。近期上市的利格列汀(Tradjenta 5mg每日给药一次)应用于已经接受了饮食控制和体育锻炼的成年T2D患者的血糖水平的改善。在利格列汀治疗过程中，无需因患者肾功能或肝功能的下降而进行剂量调整。

【胆汁酸螯合剂】

胆汁酸螯合剂通过在胃肠道交换胆汁酸中的氯离子，将其从肠肝循环中螯合出来，阻断胆汁从肠道的再吸收。一般用于降低胆固醇，近年研究证明胆汁酸螯合剂(4g，每日3次)可改善血糖控制，减少肝糖合成并抑制糖原分解，激活GLP-1受体；通过激活棕色脂肪和肌肉中G蛋白偶联受体TGR5，诱导GLP-1释放，改善胰腺功能，减少肝糖输出，提高葡萄糖耐量。副作用主要表现为便秘、腹泻和腹胀等胃肠道不良反应。

【溴隐亭】

2009年美国FDA批准速效溴隐亭Cycloset可以作为饮食运动控制不佳的2型糖尿病患者的辅助治疗。与以往降糖药物作用机制完全不同，Cycloset属于一种麦角类生物碱，主要是通过作用于中枢多巴胺D_2受体影响营养物质代谢的昼夜节律达到调控血糖的目的。速效溴隐亭(每天2.5～5mg)与安慰剂相比能够降低糖化血红蛋白0.5%～0.7%，能够显著降低空腹及三餐后游离脂肪酸和甘油三酯浓度，减少心血管事件。除此之外对于体重无明显影响，而且有轻度降低血压作用。副作用主要是轻度的恶心、低血糖发生率极低。

【钠-葡萄糖同向转运蛋白抑制剂】

钠-葡萄糖同向转运蛋白(sodium glucose cotransporter)(SGLT)是一种广泛分布的膜蛋白。SGLT 共有 6 种，即 SGLT(1～6)，其中 SGLT1 主要分布在胃肠道，主要作用为吸收、转运葡萄糖进入血液；SGLT2 几乎仅在肾近端小管的 S1 段表达。SGLT2 主要调控肾小管葡萄糖的重吸收。SGLT2 抑制剂(达格列净)通过增加肾脏葡萄糖的清除率降低血糖，可减弱肾脏对葡萄糖的重吸收，使多余的葡萄糖从尿液排出，从而降低血糖，为糖尿病的治疗提供了新的降糖药物。经二甲双胍单药治疗不能充分控制血糖的 2 型糖尿病患者给予达格列净治疗，与安慰剂组相比，空腹血糖水平有明显下降。达格列净可改善单用二甲双胍治疗控制不良患者的血糖水平，且安全性和耐受性较好。其作用机制不依赖于胰岛素，且能降低体重，不增加低血糖风险。但可增加尿道感染的机会。

四、胰岛素治疗

1921 年 Banting 和 Best 成功地发现胰岛素并应用于临床取得显著疗效，自此开创了人类胰岛素治疗的历史。随着现代科学技术的进步，胰岛素制剂及其应用技术均得到不断完善和发展，胰岛素应用越来越广泛。1 型糖尿病患者需外源性胰岛素控制血糖，并依赖胰岛素而生存。对 2 型糖尿病而言，胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足均存在。尽管胰岛素抵抗是其发病的主要原因，但随着病程进展，胰岛素分泌不足便成为主要矛盾，最终大部分患者亦需外源胰岛素治疗控制血糖。因此，胰岛素治疗几乎是所有类型糖尿病控制血糖的重要手段。

【胰岛素应用指征】

(一) 1 型糖尿病

(二) 2 型糖尿病　根据病情及 β 细胞功能测定，可分长期适应证及短期适应证两类。

1. 长期适应证　包括：①胰岛 β 细胞功能衰竭。目前趋向于对 2 型糖尿病患者在合理饮食控制、体力活动并排除各种应激因素时，若联合足量的口服药[如格列本脲(优降糖)20mg/d]应用血糖仍不能达标[空腹血糖 FBG＞7.8mmol/L 和(或)血糖化血红蛋白 HbA1c＞7%]，提示有胰岛素应用的指征。同时，糖负荷后 C 肽或胰岛素释放水平亦有较强的指导意义。尤其对体重正常或消瘦的糖尿病患者，使用胰岛素的态度应该更加积极。②由于肝、肾功能不全及药物的副作用，而无法坚持口服药物治疗。③存在严重的糖尿病慢性并发症，如 3 期及以上的视网膜病变、临床糖尿病肾病等。

2. 短期适应证　包括：①严重急性代谢并发症，如糖尿病酮症酸中毒、非酮症高渗性昏迷和乳酸性酸中毒等。待病情稳定后，可根据其胰岛功能决定是否改用口服降糖药或联合或单独胰岛素应用。②急性或慢性应激状态。急性应激状态如：严重感染，急性脑卒中，急性心血管事件，开胸、开腹、截肢或骨科大手术的围术期等。慢性应激状态如：慢性活动性肺结核，慢性活动性肝炎等。③“糖毒性”状态，尤对于空腹血糖高于 15mmol/L(也包括初发的患者)。目前认为，此类患者普遍存在高血糖对胰岛 β 细胞的毒性损伤，为尽快解除葡萄糖毒性作用，可立即予以胰岛素治疗。同时可结合其胰岛功能，若葡萄糖负荷后胰岛素、C 肽均低(有建议以 2.5 倍左右作为参考)，则提示有胰岛功能不足存在，胰岛素治疗的指征强。若胰岛功能并不太差，则建议至少须和胰岛素敏感剂合用。

(三) 糖尿病合并妊娠或妊娠糖尿病

(四) 其他因素引起的糖尿病　如垂体性糖尿病、胰源性糖尿病等。

【胰岛素制剂分类】

1. 按照其来源不同　可分为动物胰岛素(牛胰岛素、猪胰岛素、牛-猪混合胰岛素)、半合成人胰岛素、生物合成人胰岛素(即基因工程胰岛素如诺和灵、优泌林等)、胰岛素类似物(速效类似物 Lispro、Aspart；特慢类似物 Glargine、Detemir)等。

2. 根据其纯度不同　又可分成结晶胰岛素、纯化胰岛素、单组分胰岛素、人胰岛素。常规的结晶胰岛素制剂含有的杂质小于 10 000ppm，单组分胰岛素杂质含量小于 50ppm，而超纯化制剂的杂质在 1～10ppm。胰岛素中的“杂质”主要指胰岛素原、小量的胰岛素二聚体、胰岛素原样产物、胰高血糖素、胰源性多肽、生长激素释放抑制素和某些血管活性多肽等。

3. 根据其作用时间的不同　胰岛素可分为超短效、短效、中效和长效 4 种。速效(超短效)胰岛素类似物目前在临床上应用的主要有两种：其一是赖脯人胰岛素(Lispro)，是用基因工程技术将人胰岛素 B28 位与 B29 位氨基酸互换；其二是门冬胰岛素(诺和锐，Aspart)，是通过基因工程技术将人胰岛素 B28 位的脯氨酸替换为门冬氨酸，主要特点是吸收快，作用集中而短，注射时间可在餐前 15 分钟或餐前即刻。可溶性长效胰岛素类似物制剂目前临床应用的主要也有两种：其一是甘精胰岛素(insulin glargine)，其通过胰岛素分子内氨基酸的置换(A21 位门冬氨酸被甘氨酸替代，且在人胰岛素 B 链末端增加 2 个精氨酸)；其二是长效胰岛素类似物地特胰岛素(insulin detemir)，其去除了人胰岛素 B30 位的氨基酸，并在 B29 位的赖氨酸上增加了一个肉豆蔻酸侧链。在有锌离子存在的药液中，胰岛素分子仍以六聚体形式存在，而 C_{14}-脂肪酸链的修饰会使六聚体在皮下组织的扩散和吸收减慢。在单体状态下，含有 C_{14}-的脂肪酸链又会与白蛋白结合，进一步减慢吸收入血循环的速度。在血浆中，98%～99%的地特胰岛素与白蛋白结

合，因此，向靶组织的扩散也较未结合白蛋白的胰岛素要慢。另外，把不同作用时间的胰岛素按一定比例混合又衍生出新的制剂，即预混胰岛素（表 14-4-7），如诺和锐(Aspart)30 及优泌乐(Lispro)25。

4. 目前国际医药市场上胰岛素制剂的品种繁多，国内常用的胰岛素见表 14-4-8。

表 14-4-7 按作用时间分类的胰岛素

胰岛素制剂	起效时间(h)	峰值时间(h)	作用时间(h)	持续时间(h)
超短效胰岛素(IA)类似物	0.25～0.5	0.5～1.5	3～4	4～6
短效胰岛素(RI)	0.5～1	2～3	3～6	6～8
中效胰岛素(NPH)	2～4	6～10	10～16	14～18
长效胰岛素(PZI)	4～6	10～16	18～20	20～24
预混胰岛素				
70/30(70%NPH 30%RI)	0.5～1	双峰	10～16	14～18
50/50(50%NPH 50%RI)	0.5～1	双峰	10～16	14～18

注：表中各种胰岛素的作用高峰时间和作用持续时间为估计值，仅供参考。在实际应用中可因皮下注射后吸收情况的不同、患者循环中胰岛素抗体浓度和个人的反应不同而产生较大的差异表

表 14-4-8 国内常用的胰岛素

产品名	种属来源	包装(U/瓶)
短效胰岛素		
中性胰岛素(RI)	猪	400
常规优泌林(Humulin-R)	人(人工合成)	400
诺和灵-R(Actrapid-P)	人(人工合成)	400
诺和灵-R(笔专用)	人(人工合成)	300
Lispro	人	400
中效胰岛素		
中效优泌林(Humulin-N)	人(人工合成)	400
诺和灵-N(Protaphane)	人(人工合成)	400
诺和灵-N(笔专用)	人(人工合成)	300
NPH	猪	400
长效胰岛素		
精蛋白锌胰岛素(PZI)	猪	400
甘精胰岛素	人(人工合成)	300
预混胰岛素		
70/30 优泌林(Humulin-70/30)	人(人工合成)	400
诺和灵-M(Mixtard)	人(人工合成)	400
诺和灵-M(笔专用)	人(人工合成)	300

【胰岛素制剂的使用方式】

传统的胰岛素制剂使用方式不外乎静脉滴注、皮下注射两种。但随着科技进步，在胰岛素制剂不断发展的同时，胰岛素应用技术亦得到不断完善。吸入胰岛素(肺吸入、鼻腔吸入、颊黏膜吸入等)、口服胰岛素、胰岛素泵及微针技术等不断进入临床试验。埋植式人工内分泌胰岛、胰岛移植、基因治疗等亦在不断研制中。

【胰岛素的治疗方案与选择】

胰岛素治疗方法可因所应用的制剂不同、每天注射的次数不同而产生显著的差异，最终的效果也有明显的区别。

(一) 1 型糖尿病的胰岛素治疗 1 型糖尿病患者需要胰岛素以控制血糖及维持生存。目前常采用以下胰岛素治

疗方案：

1. 分剂混合方案　即R+N-R+N，早、晚餐前皮下注射短效加中效胰岛素。通常以普通胰岛素（RI）与低精蛋白锌胰岛素（NPH）或慢胰岛素锌悬液（Lente insulin）混合后注射。近年来，常直接使用预混的人胰岛素制剂，其中RI占30%～50%，NPH占50%～70%。在国内亦常使用动物RI与长效制剂（精蛋白锌胰岛素，PZI）混合后注射，其中RI与PZI比例为（2～3）：1。分剂方案比强化胰岛素治疗时所采用的方案简便易行，在部分患者可获得较好控制。但尚有如下缺点：①血糖较难达到严格控制目标；②晚餐前中效胰岛素作用常不能维持至次日凌晨，致黎明现象突出，增加中效剂量则常于夜间达高峰作用时引起低血糖；③早餐前人中效胰岛素常不能有效控制晚餐前的血糖，换用高峰作用时间出现较晚的动物NPH，则往往不能提供中餐时所需的胰岛素高峰浓度。

2. 改进的分剂混合方案　为防止出现夜间低血糖，克服早晨空腹高血糖，本方案推迟晚餐前中效胰岛素至夜晚睡前注射，在许多患者可收到满意效果。如晚餐前血糖控制不佳，可于中餐前增加注射1次RI。该两种改进方案的缺点是均需将胰岛素注射增至每天3次，并要求进餐时间和进餐量的相对恒定。如患者不愿注射3次，为克服黎明现象，可将传统分剂混合方案中的晚餐前中效换成长效制剂，如超慢胰岛素锌悬液（ultralente）；而对晚餐前血糖控制不佳者，可在早餐前RI加NPH（或Lente）基础上加入适量的Ultralente。这样均可使2次注射的效果接近于3次注射。

3. 多剂注射方案　亦称1日多次胰岛素方案（MDI），即三餐前皮下注射RI，睡前注射中效胰岛素（NPH或Lente）。餐前注射的RI可提供随进餐所需的胰岛素高峰浓度，睡前注射中效胰岛素旨在提供夜间及次晨基础状态下胰岛素血浓度，本方案在强化胰岛素治疗时较常采用。主要优点是：①较易使血糖达到严格控制的目标；②可允许进食量的变化，即可根据即将进餐的食量事先调整一下餐前RI的剂量。其缺点是：①仍需保持进餐时间的相对恒定；②每天注射多达4次。

4. 改进的多剂注射方案　每天餐前仍注射RI，但以长效制剂如Ultralente（或PZI）取代中效制剂进行注射而获基础状态下所需胰岛素浓度，长效胰岛素于睡前注射或晚餐前给予，亦可分早晚两次餐前注射。虽然PZI一次皮下注射后作用可持续24～36小时，但其高峰出现时机并不符合机体生理需求，且其过长的作用有可能导致清晨胰岛素需要量最少时出现低血糖症，故在北美等地已不再使用，而首选人Ultralente。优点是：①血糖较易达到严格控制的目标，而很少引起夜间或清晨低血糖；②首选人Ultralente，早晚2次餐前与RI同时注射，这样每天仅需注射3次，比传统的MDI方案减少1次，但效果更优；③对生活方式影响小，允许进餐量和进餐时间的变动，即使省去1餐（同时省去餐前RI）也不会出现低血糖。其缺点是：①皮下始终保留较多量的胰岛素积存，吸收可能会有变动；②存积胰岛素动员时有导致长时间低血糖的可能。

另一改进方案是用Lispro胰岛素取代RI，其中早晚餐前与Ultralente（或NPH）混合，中餐前单独注射Lispro。由于Lispro吸收比RI更快，降糖高峰出现于60～90分钟，故较注射RI更符合生理需要，且可于餐前5～10分钟注射，更为方便，但目前价格较高。

5. 胰岛素泵治疗　目前投入临床使用的主要有两种：

（1）持续性皮下胰岛素输注（CSII）：该泵可模拟体内胰岛素基础分泌，持续向皮下输注微量RI或Lispro，并于进餐时显著增加胰岛素释放量，模拟进餐相关的胰岛素分泌。优点是：①可允许进餐量和进餐时间的变化；②可避免皮下大量胰岛素存积。但有如下缺点：①胰岛素补充途径与生理性分泌不同，可产生外周高胰岛素血症和体重增加；②因缺乏皮下胰岛素存积，在泵发生故障且未及时发现时，有可能引起糖尿病性酮症酸中毒；③价格昂贵，有能力并愿意接受CSII治疗的患者较少。

（2）腹腔内植入型胰岛素输注泵：此泵经手术植入于腹壁皮下脂肪与腹直肌鞘之间，泵的导管穿过肌鞘悬在腹腔中。与CSII比较，此型泵释放的胰岛素吸收与生理途径相似，进入腹腔的胰岛素大部分被吸收入门静脉，进入肝发挥效应，并约有50%被降解，可避免外周高胰岛素血症，也使血糖更易控制而低血糖发生较少。但该泵需手术植入，增加了患者痛苦和发生感染的机会。此外，治疗费用较高也是其难以推广的一个原因。

强化胰岛素治疗：DCCT和UKPDS结果的相继发表，证实加强胰岛素治疗，使血糖严格控制可显著减少1型糖尿病慢性并发症的发生率。强化治疗多采用MDI方案，改进的多剂注射方案或CSII治疗。但主要缺点是低血糖发生率显著增高和体重增加。故强化治疗主要用于新诊断的1型患者且无严重并发症、青少年、妊娠糖尿病或糖尿病合并妊娠，以及胰岛素泵治疗者。其他患者是否采用强化治疗，需根据患者各方面情况和条件全盘考虑后确定。

（二）2型糖尿病的胰岛素治疗

1. 胰岛素联合口服药治疗方案　多个临床研究显示，2型糖尿病患者口服降糖药物失效后与胰岛素联合治疗是首选方案。因为只要患者仍有部分内生胰岛功能，内源胰岛素的作用方式更符合生理状况，而且口服降糖药联合胰岛素比单纯胰岛素治疗在长期血糖控制中效果更好，体重上升少，且低血糖发生也较少。在除外饮食不节制及生活不规律的基础上，糖尿病患者的FPG持续升高往往与内源胰岛素缺乏呈线性相关，即FPG越高，胰岛素缺乏越严重。FPG升高的原因有三种情况：药物在夜间作用不足（无论是胰岛素缺乏或肝对胰岛素抵抗严重）；黎明现象；Somogyi现象（低血糖后的高血糖反应）。如果能排除Somogyi现象，均应加强夜间药物作用的强度。因此，建议

当FPG＞7mmol/L，应在原治疗基础上联合治疗，FPG＞10mmol/L，应使用胰岛素进行强化治疗。

（1）睡前联合NPH或长效胰岛素方案：优点是：①无须住院；②使用NPH剂量相对偏小，由于NPH睡前注射6～8U后达峰时恰在黎明时分，降低FPG作用最强，前半夜很少发生低血糖；③血浆INS水平升高轻微；④体重增加少；⑤FPG下降后，白天口服降糖药物作用加强。使用方法：①睡前22:00左右使用NPH或长效胰岛素；起始剂量为0.1～0.2U/(kg·d)，每3～5天调整1次胰岛素用量；监测FPG，达标＜6mmol/L。若连续3次＞8mmol/L，上调2～4U；若连续3次在7～8mmol/L，上调2U；②若晚餐后2小时血糖＞10mmol/L，则可使用预混胰岛素，在晚餐前皮下注射，其中普通胰岛素帮助晚餐后血糖控制，NPH在夜间到清晨控制FPG。使用剂量估计：睡前NPH起始剂量一般为4～6U，肥胖者因IR明显或FPG很高时血糖毒性严重，起步量可酌情增加，一般使用剂量肥胖者10～15U，非肥胖者5～10U。

（2）早餐前和睡前2次NPH注射方案：在睡前NPH方案治疗后，如果FPG达标，早餐后和午餐后血糖下降明显但晚餐后血糖仍高，可在早餐前加用NPH注射，改成NPH 2次注射方案，如果患者需要2次胰岛素注射才能满意控制血糖，表明患者内生胰岛功能较差，可停用磺酰脲类或其他胰岛素促分泌剂。

2. 替代治疗　2型糖尿病在口服药物联合胰岛素治疗后，随病程延长，如果联合外源胰岛素的日剂量接近生理剂量时，口服促胰岛素分泌剂作用很差，可停用，是否继续使用加强胰岛素作用的药物（如双胍类、噻唑烷二酮类）可视患者使用的胰岛素日剂量和肥胖程度而定，如果胰岛素日剂量＞40U，肥胖者可联合上述药物。

（1）2次预混胰岛素治疗方案：将胰岛素日剂量大约分为3份，2/3用在早餐前，1/3用在晚餐前，注射预混胰岛素（一般为30R或50R），并因人而异地调整剂量。优点是简单、患者依从性好。缺点为：①如果患者内生胰岛功能较差，此方案不符合生理要求；②10：00～11：00易出现低血糖，尤其是早餐后2小时血糖＜9mmol/L时；③午餐后血糖很难控制满意，一般需口服α-葡萄糖苷酶抑制剂或双胍类药物帮助改善餐后血糖。此方案一般不适用于内生胰岛功能很差的患者。

（2）3次胰岛素注射方案：即R-R-R+N，三餐前注射。此方案较2次给予预混胰岛素注射更趋近生理需求，但须注意若晚餐前NPH用量大时，前半夜容易发生低血糖。

（3）4次胰岛素注射方案：即R-R-R-NPH，三餐前和睡前注射。此方案为目前推荐的强化治疗方案之一，在2型糖尿病或老年糖尿病需替代胰岛素治疗者使用普遍。优点：①三餐后血糖及FPG均能控制满意，剂量调整易行；②使用得当，不容易发生低血糖。缺点：胰岛素极度缺乏者需全天基础胰岛素补充时，睡前NPH不能覆盖24小时，故注射后16小时基础胰岛素浓度较低，需补充另一剂量NPH以便满足全天基础胰岛素需求。

（4）5次胰岛素注射方案：即R+NPH-R-R-NPH，早餐前和睡前NPH和三餐前R注射方案。2次（早8：00左右，睡前22：00左右）NPH注射覆盖24小时补充基础胰岛素，三餐前R补充餐后胰岛素，是目前强化治疗模拟生理性胰岛素分泌模式的最理想方案。优点是：与生理性胰岛素分泌模式最接近，2次NPH注射，24小时内基础胰岛素控制餐前及过夜FPG，三餐前R控制进餐后血糖峰值。缺点为：注射次数较多。具体方法：①2次NPH量作为全天基础量的补充，一般占全日胰岛素用量的30%～50%；②其余胰岛素用量分配到三餐前，根据用餐及餐后血糖值适当调整。

【胰岛素剂量调整与注射部位】

胰岛素临床应用时，要提倡个体化的用药原则，针对不同患者的文化背景、民族习惯等因素进行必要的调整。血糖控制的成功与否与许多因素有关，其中最主要的是与患者的进食量、活动量及胰岛素用量三者间的平衡密切有关。此外，胰岛素注射部位和深度的不同，以及所使用的胰岛素制剂品种和浓度的不同，都会使药物的吸收发生改变，降糖效果各异。因此胰岛素治疗时剂量应尽量准确，在使用中效或预混制剂时，要进行适当混匀摇晃，切忌振荡，同时注意剂型及药物外观，固定就餐时间和饮食量。

正常人基础状态下胰岛素每小时分泌1～2U，进餐后每小时约分泌4～5U，1日合计分泌40～50U，多数患者起始剂量为18～24U。各次注射量的分配原则为：早餐前30%～45%，中餐前20%～25%，晚餐前25%～30%，睡前中效胰岛素20%。胰岛素剂量调整的基础是严密监察血糖的控制情况。如餐前血糖高应增加前一餐前的短效胰岛素剂量，餐后血糖高则增加本次餐前的胰岛素剂量，睡前血糖高，应增加晚餐前胰岛素剂量；如血糖偏低，则可相应地减少胰岛素剂量。若早晨高血糖又不能判断原因时，应加测凌晨3～5点的血糖，如属"黎明现象"则增加中效胰岛素1～2U；如属"Somogyi效应"，应减少睡前中效胰岛素1～2U；为减少胰岛素用量和增加体重等原因，可加用口服药物，如二甲双胍或阿卡波糖（拜糖平）等；胰岛素全天用量在20～30U者，可改用口服药物治疗；使用动物胰岛素的患者，换用人基因重组胰岛素时，应减少胰岛素用量2～4U。

注射部位可短期轮流选择上臂、臀部、下肢或腹部皮下。各部位吸收速率如下：腹部＞上臂＞大腿＞臀部。

【胰岛素治疗的主要并发症】

（一）低血糖反应　低血糖较多发生在希望严格控制血糖的病例，用药时间不当容易促使其发生。应尽量避免低血糖反应，经常发生严重的低血糖反应是极其有害的，对中枢神经系统肯定有不良反应。近年研究证明下丘脑腹内

侧核(VMH)是感应血糖的中枢,糖尿病患者 VMH 葡萄糖感知及信号系统受损,因此糖尿病患者易并发严重的低血糖。

如果在控制过程中经常出现低血糖,那明智的措施是减少胰岛素用量,使血糖达到一般控制即可。在实际诊疗时,尤其应重视低血糖反应引起的"Somogyi 现象"。

(二) 变态反应　少数患者在注射部位发生各种变态反应,表现为局部痒、红斑、各种皮肤损害或皮下结节,甚至发生注射局部的脂肪萎缩性增生。这些反应随着高纯度胰岛素的应用而明显减少,可以使用抗组胺药物治疗,也可把高纯度的猪胰岛素或人工合成胰岛素直接再注射到脂肪萎缩的部位,使局部脂肪得以再生。

(三) 胰岛素性水肿　常出现于血糖控制后 4～6 日,可能与胰岛素促进肾小管回吸收钠有关。继续应用胰岛素后常可自行消退。

(四) 屈光失常　此种屈光变化多见于血糖波动较大的幼年型患者。由于治疗时血糖迅速下降,影响晶状体及玻璃体内渗透压,使晶状体屈光率下降,发生远视。此属暂时性变化,一般可随血糖浓度恢复正常而迅速消失,不致发生永久性的改变。

五、GLP-1 类似物

胰高血糖素样肽-1(GLP-1)是肠促胰岛素分泌激素之一,主要是肠道 L 细胞受营养物质刺激后分泌,经血液循环到达胰腺刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素。由于天然 GLP-1 很快就被体内的二肽基酶所灭活,半衰期很短,因此 GLP-1 类似物改变了其天然结构使其半衰期明显延长以便于临床使用。目前上市的艾塞那肽(每天皮下 1 次,注 1.8mg)和利拉鲁肽(10μg,每天皮下 2 次)均是这类药物。以肠促胰素分泌为基础的降糖治疗已经获得美国 ADA 以及中华糖尿病学会的推荐。临床研究表明 GLP-1 类似物平均能够使 HbA1c 下降 0.97%,与其他降糖药物效果相当。另外,GLP-1 类似物具有减轻体重,促进 β 细胞增殖,改善血脂、收缩压的作用,因此在糖尿病早期使用 GLP-1 的益处可能会更大。GLP-1 类似物最常见的副作用是恶性、腹泻、呕吐。最严重的副作用是胰腺炎和甲状腺肿瘤,但是因果关系并不明确。GLP-1 周剂和月剂也正在临床试用中。

六、减肥手术

大量证据显示减肥手术能够明显降低伴肥胖的 2 型糖尿病患者的血糖,甚至可以使一些患者糖尿病完全缓解。主要的类型有胃限制术、胃肠旁路术、十二指肠转置术以及小肠切除术。这些手术对于体重和血糖控制均有效,但是胃肠旁路术效果最好,应用最为广泛。一般推荐 BMI 大于 35 的患者可行手术治疗,使大约 55%～95%的 2 型糖尿病患者缓解。BMI30～35 之间的 2 型糖尿病患者减肥手术能够使 80%的患者糖尿病缓解(血糖恢复正常并且不用药物控制),而且这种效果可以持续 5 年以上。减肥手术术后 30 天手术相关的死亡率为 0.28%。长期的并发症主要是营养不良、维生素和微量元素缺乏以及严重低血糖,这些因素是患者远期死亡的危险因素。因此无论采用何种手术都需要一个综合性团队来制定患者的治疗措施和严格掌握手术指针以减少术后近、远期并发症。手术治疗肥胖型 2 型糖尿病血糖达标率较高,提示某些 2 型糖尿病患者病况是可逆转的,甚至有些患者是可能治愈的。

七、糖尿病的预防

糖尿病的预防包括一、二、三级 3 个层面,即:一级预防是预防糖尿病的发生;二级预防是预防糖尿病并发症的发生;三级预防就是减少糖尿病的致残率和死亡率,改善糖尿病患者的生活质量。DCCT 试验和 UKPDS 试验均已证实,严格地控制好血糖可以降低糖尿病患者慢性并发症的发生及其病死率和致残率。通过有效的治疗可能终止或逆转早期慢性并发症的发展。以下简述糖尿病的一级预防:

【宣传糖尿病的防治知识】

包括在一般人群中宣传糖尿病的防治知识,如糖尿病的定义、症状、体征、常见的并发症以及危险因素,提倡健康的行为,如合理饮食、适量运动、戒烟限酒、心理平衡等。复旦大学音像出版社出版的首部糖尿病教育电视连续剧将糖尿病防治知识融化在日常生活中,比较贴近实际,提高糖尿病教育的效率,可推广使用。

【糖尿病筛查】

(一) 糖尿病高危人群中加强糖尿病筛查　建议采用简易糖耐量(空腹及 75g 无水葡萄糖 2 小时)筛查。一旦发现有糖耐量受损(IGT)或空腹血糖受损(IFG),应及早实行干预,以降低糖尿病的发病率。防治糖尿病并发症的关键是尽早和尽可能地控制好患者的血糖、血压,纠正血脂紊乱和肥胖、戒烟等导致并发症的危险因素。筛查对象包括:

1. 有糖尿病家族史者。
2. 年龄≥45 岁,BMI≥24,以往有 IGT 或 IFG 者。
3. 有高密度脂蛋白胆固醇降低(≤0.91mmol/L,即 35mg/dl)和(或)高甘油三酯血症(≥2.75mmol/L,即 250mg/dl)者。
4. 有高血压(成人血压≥140/90mmHg)和(或)心脑血管病变者。
5. 年龄≥30 岁的妊娠妇女;有妊娠糖尿病史者;曾有分娩巨大儿(出生体重≥4kg)者;有不能解释的滞产者;有多囊卵巢综合征的妇女。
6. 常年不参加体力活动者。

7. 使用一些特殊药物者，如糖皮质激素、利尿药等。

（二）一般人群的筛查

1. 体检，如单位集中体检、产前体检、婚前体检、出国前体检等。

2. 通过各级医院门诊检查。

3. 对于一些因大血管病变、高血脂、肥胖及其他与糖尿病有关的疾病住院者，进行常规筛查。

4. 加强对非内分泌专科医生的培训，使之能尽早发现糖尿病。

筛查的方法可采用空腹血糖（FPG）或口服 75g 葡萄糖负荷后 2 小时血糖（2hPG），结果判断详见本章第三节糖尿病诊断和鉴别诊断。

【糖耐量受损的干预】

饮食治疗及运动（本节已述及）。二甲双胍及 α-葡萄糖苷酶抑制剂可减少糖耐量受损者糖尿病的发生。

【一级预防的目标】

1. 提高糖尿病的检出率，尽早发现和及时处理糖尿病。

2. 纠正或减少可控制的糖尿病危险因素，预防或降低糖尿病的发生。

第五节 糖尿病慢性并发症

【糖尿病慢性并发症发病机制概述】

糖尿病慢性并发症（chronic complications of diabetes mellitus）已经成为糖尿病致残、致死的主要原因，普遍认为其发病机制涉及多元醇旁路、蛋白激酶 C、己糖胺激活及晚期糖基化产物（AGEs）的多寡，近来发现高血糖诱导的线粒体产生反应性氧化产物（ROS）生成增加可能是糖尿病慢性并发症的共同基础。

糖尿病心血管病并发症包括心脏和大血管上的微血管病变、心肌病变、心脏自主神经病变和冠心病。1 型或 2 型糖尿病患者心血管并发症的危险性明显增加，外周动脉病变、充血性心力衰竭、冠状动脉疾病、心肌梗死和猝死风险增高 1～5 倍。心血管病变是 2 型糖尿病患者的主要死亡原因，也是糖尿病直接和间接费用增加的主要原因。美国国家胆固醇教育计划（NCEP）成人治疗组第三次报告（ATPⅢ）将糖尿病视为冠心病的等同病症。冠心病（CHD）是糖尿病的主要大血管并发症，研究显示糖尿病患者 CHD 的死亡风险比非糖尿病人群高 3～5 倍，与非糖尿病的心肌梗死者相似。由于糖尿病并发冠心病时病理改变较严重，其临床表现、治疗与预后与非糖尿病患者不尽相同，且存在的亚临床冠状动脉狭窄可能导致心肌梗死、猝死等并发症，因此在糖尿病人群中筛查 CHD 具有重要的意义。

（一）糖尿病冠心病的危险因素及机制 危险因素有高血糖、高收缩压、高胆固醇、低密度脂蛋白增高、高密度脂蛋白下降、年龄、性别、吸烟、家族史等；另外高胰岛素血症、胰岛素抵抗、载脂蛋白 B 和小而密的 LDL 增高，白蛋白尿、血小板聚集异常等亦与糖尿病冠心病的发生有关。1 型糖尿病病程可作为冠心病是否早发的重要预测因子，病程长短与冠心病发生有关，有白蛋白尿和高血压的 1 型糖尿病患者冠心病的发生率上升。有些 2 型糖尿病患者得病若干年后并发冠心病或在发生心绞痛、充血性心力衰竭、心肌梗死时才首次发现患有糖尿病。糖耐量异常与冠心病死亡率上升有关，餐后 2 小时血糖浓度与动脉粥样硬化病变程度相关。2 型糖尿病患者有以下情况应仔细检查，以便确定有无冠状动脉疾病及其严重程度。

1. 有典型或非典型的心血管疾病的症状。

2. 有周围血管或颈动脉闭塞性疾病。

3. 基础心电图提示有心肌缺血或梗死。

4. 长期静坐的生活方式，年龄在 35 岁以上，计划开始强烈的体育锻炼时。

5. 除糖尿病外还有以下 2 种以上危险因素存在的患者：①总胆固醇≥6.24mmol/L，低密度脂蛋白（LDL）胆固醇≥4.16mmol/L，或高密度脂蛋白（HDL）胆固醇＜0.91mmol/L；②血压＞140/90mmHg；③有冠心病家族史；④吸烟史；⑤尿中有微量或大量蛋白者。

病理机制是动脉粥样硬化，当粥样硬化斑块破溃或继发血栓形成就触发心血管事件发生，在病理形态学上糖尿病患者的粥样硬化与非糖尿病患者是相似的，但糖尿病中冠状动脉被累及的范围较广，常有多支冠状动脉的病变与内皮功能障碍、微小血管病变并存。

（二）临床表现 可表现为心绞痛、急性冠状动脉综合征、心肌梗死，重者表现为充血性心力衰竭、心源性休克、心律失常、猝死等，但糖尿病患者存在自主神经病变，在临床上无症状的冠心病较常见，有时亦表现为疲乏、胃肠道症状、劳力性呼吸困难等非典型症状。由于糖尿病患者冠状动脉狭窄程度严重，冠状动脉常为弥漫性病变，预后比非糖尿病患者差。

（三）辅助检查

1. 常规心电图 相应导联 ST 段改变，异常 Q 波等心肌缺血表现。

2. 生化检测 血肌钙蛋白 T 或 I（TnT 或 TnI）、肌酸激酶（CK-MB）等心肌损伤的生化标记物升高。

3. 心脏负荷试验 对典型或不典型的心脏症状、静息心电图异常者进行诊断性心脏负荷试验；对存在外周动脉闭塞或颈动脉闭塞史、久坐的生活方式，年龄大于 35 岁、计划进行体育锻炼者进行心脏应激性筛查试验。而负荷或运动核素心肌灌注试验、负荷超声心动图试验，属于有价值的两类诊断试验。

4. 冠脉造影 仍然是诊断冠心病的金标准。

5. 非损伤性检查　如有条件可行正电子发射断层显像、磁共振成像。冠状动脉内灌注乙酰胆碱是评价冠状动脉内皮功能的金标准，能够评价动脉直径、血流及血管阻力。另外，还有超声检查血流介导的血管扩张功能、测定纤溶酶原激活剂抑制因子1、血管性血友病因子等标记物。

（四）治疗　2008年ADA建议：①对于无症状者，应该评估心血管病危险因素，用10年危险度分级和给予相应的治疗；②对于已知冠心病患者，如果无禁忌证，应该给予ACEI、阿司匹林及他汀类治疗以降低心血管病事件；③对于既往有心肌梗死病史者，应该加用受体阻断药（如无禁忌证）以便降低死亡率，年龄大于40岁、不管有无高血压、只要有另外一个心血管危险因素（高血压、冠心病家族史、血脂异常、微量白蛋白尿、心血管自主神经病变或吸烟），如无禁忌亦应该给予ACEI、阿司匹林及他汀类治疗以便降低心血管病事件。

1. 生活方式干预　包括戒烟、节制饮酒、优化饮食结构、限制钠盐、适当增加体力活动等。吸烟与糖尿病大血管和微血管病变的提前发生有关，还可能促进2型糖尿病的发生。

2. 控制血糖　应该强化控制血糖，使血糖和糖化血红蛋白达标。应选择对心肌毒性小或心肌缺血预适应保护作用的降糖药。例如格列本脲对患者有潜在的心血管不良影响，而新一代磺脲类药物——格列美脲对胰岛β细胞选择特异性较高，对心血管的不良影响很小。对于慢性充血性心力衰竭患者，禁用二甲双胍、噻唑烷二酮类（TZDs）。目前研究显示良好的血糖控制并不能最终降低心血管病死亡率，因此，在控制血糖的基础上，应积极纠正存在的心血管危险因素。

3. 冠状动脉血流重建术　如果冠心病诊断明确，应进行侵入性干预，但在糖尿病患者冠状动脉疾病血管形成术包括经皮冠状动脉介入（PCI）和冠状动脉旁路移植术（CABG）效果欠佳，再狭窄率较高、长期存活率更低，药物洗脱支架的引进一定程度上改善了糖尿病冠心病的预后。因此对糖尿病患者的冠心病重在预防。

4. 抗血小板药物治疗　对于糖尿病和非糖尿病患者，阿司匹林（75～162mg/d）已经被推荐为预防心脑血管事件的一级和二级治疗。但小于30岁患者不推荐使用阿司匹林，由于阿司匹林可能诱发“雷尔综合征”，小于21岁患者禁用阿司匹林。对于阿司匹林过敏者、正在接受抗凝治疗伴有出血倾向者、近期胃肠出血者、临床活动性肝病等不适合阿司匹林治疗的高危患者，可选择其他抗血小板药物代替，如糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂氯吡格雷。研究已证实氯吡格雷能够降低糖尿病患者心脑血管病的发病率。可以作为非常高危患者的辅助治疗，或阿司匹林不耐受患者的替代治疗。

5. 纠正心血管危险因素　糖尿病心血管病危险因素包括血脂异常、高血压、肥胖、体力活动减少和烟酒；糖尿病人群特异的其他危险因素包括微量白蛋白尿、总蛋白尿、血肌酐升高和血小板功能异常。研究表明减少心血管危险因素能够有效预防和延缓心血管病的发生，因此要早期识别并治疗糖尿病心血管并发症的高危患者。对糖尿病患者至少每年检测一次心血管病危险因素，以筛查无症状性冠心病。

（1）调脂：高脂血症治疗的先后次序是：①降低LDL-C；②升高HDL-C；③降低TG。治疗策略取决于脂蛋白异常的类型。LDL-C是导致冠心病的重要危险因素，血脂异常的首要治疗是降低LDL-C＜2.6mmol/L（100mg/dl）。首要治疗是予以生活方式干预包括医学营养治疗、减重、增加体力活动和戒烟等，而营养治疗的要点是减少饱和脂肪酸、胆固醇、反式不饱和脂肪酸的摄取。此外，良好的血糖控制可降低甘油三酯，轻度升高HDL。首选药是降低LDL的HMG CoA还原酶抑制剂（他汀类）。对于确有心血管病者、年龄40岁以上者或存在其他心血管病危险因素的糖尿病患者，不管LDL-C基线水平如何，除改善生活方式外，则应该加用他汀类治疗。如果最大耐受剂量的他汀类治疗仍不能达到以上目标，LDL-C基线降低约40%为供选的治疗目标。对于升高HDL，烟酸衍生物是有效的药物，但大剂量（＞2g/d）可能恶化血糖控制和增加胰岛素抵抗。对于TG非常高、血糖控制差的患者，如果已改善生活方式和血糖，而TG好转不达标，应该应用贝特类治疗。

（2）降压：糖尿病和高血压常常合并存在，高血压可能会加重糖尿病其他并发症，尤其是心血管病和肾病，1型糖尿病多在并发肾病后出现高血压，而2型糖尿病往往合并原发性高血压，可以在2型糖尿病发病之前、同时或之后出现。糖尿病患者每次就诊均应该测量血压。如两次收缩压≥130mmHg或舒张压≥80mmHg时则确诊为高血压。降压的目标是使糖尿病患者的收缩压＜130mmHg，舒张压＜80mmHg。对于收缩压130～139mmHg或者舒张压80～89mmHg的患者仅需要改变生活方式，如果疗程达到3个月，血压仍然不达标，则加用降压药物。而对于收缩压≥140mmHg，或者舒张压≥90mmHg的高血压患者，除了接受生活方式和行为治疗外，应该接受药物治疗。并且应该根据患者存在的危险因素、药物的优缺点选择降压药，同时考虑到糖尿病相关情况，如下：

初始选择的药物应该减少糖尿病患者心血管事件，包括血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）、血管紧张素受体阻断药（ARBs）、β受体阻断药、利尿药、钙拮抗药。

所有糖尿病患者的高血压治疗方案应该包括ACEI或者ARBs；如果其中的一种不能耐受，应该以另一种代替。如果血压仍然未达标，估算的肾小球滤过率（GFR）≥50ml/（min·1.73m^2）加用噻嗪利尿药，GFR＜50ml/（min×1.73m^2）加用襻利尿药。糖尿病患者优先选择非二氢吡啶钙拮抗药（维拉帕米和地尔硫䓬），而不是二氢吡啶类药物。

1型糖尿病患者出现高血压和任何程度的白蛋白尿时，ACEI能够延缓肾病的进展，2型DM患者出现高血压和微量白蛋白尿时，ACEI和ARBs能够延缓病情进展到大量白蛋白尿。T2DM患者出现高血压、大量白蛋白尿和肾功能不全时，ARBs能够延缓肾病的进展。而其他降压药对糖尿病肾病的作用尚不明确。

由于单药治疗往往难以控制血压(尤其2型糖尿病患者)，当血压未达到控制目标(＜130/80mmHg)，常常需要多种降压药联合治疗。由于糖尿病患者动脉粥样硬化性疾病概率增加，当血压不易控制时，应考虑是否存在肾血管性高血压。

妊娠糖尿病患者(GDM)出现慢性高血压时，为了母亲长期健康和减少胎儿生长受损，建议血压目标值应该是110～129mmHg/65～79mmHg。妊娠期间，ACEI和ARBs均属禁忌。

【糖尿病性脑血管病】

糖尿病性脑血管病是指由糖尿病所并发的脑血管病，在糖、脂肪、蛋白质等代谢紊乱的基础上，所产生的颅内大血管和微血管病变。糖尿病特别是2型糖尿病患者，约有20%～40%最终要发生脑血管病，并成为糖尿病主要死亡原因之一。临床上主要表现为脑动脉硬化、缺血性脑血管病、脑出血、脑萎缩等。其发病机制、临床特点、治疗和预后均有别于非糖尿病性脑血管病。

(一) 流行病学 糖尿病是脑血管病的一个强的独立危险因素，可使脑卒中的危险增加1.5～6倍，各国报道结果差异较大，这可能与民族和地区差异、病例来源、诊断标准及统计方法等因素有关。但无论是1型还是2型糖尿病，都与动脉硬化症的发展和脑血管病并发症患病风险率增高密切相关。糖尿病也是TIA早期(发作后30天内)发生脑卒中的独立危险因素和晚期(发作30天以后)出现脑卒中复发或其他血管事件的危险因素。

与非糖尿病患者相比糖尿病脑血管病患者的预后更差，除了脑卒中死亡率增加外，与脑卒中有关的痴呆和脑卒中复发危险均明显增高。国外研究显示，超过2/3的慢性脑卒中患者和超过1/3的急性脑卒中患者合并高血糖症。糖尿病患者脑梗死发病年龄较非糖尿病患者平均要早5年左右。

(二) 危险因子 危险因素包括糖尿病病程、慢性高血糖、急性高血糖、低血糖、血浆胰岛素水平、高血压、增龄、缺血性心脏病、高血脂、房颤、吸烟、颈动脉病变(包括颈动脉硬化、斑块)、饮酒、性别、颈椎病、低血压、遗传因素等。

(三) 病理生理 糖尿病性脑血管病包括颅内大血管病变和微血管病变。大血管病变的主要病理改变为动脉粥样硬化。动脉粥样斑块一般发生在切变应力较低的部位如血管分叉和弯曲处，故大血管病变主要发生在大脑中动脉及其分支、椎-基底动脉及其分支。糖尿病颅内微血管病变的主要病理改变是毛细血管基底膜的增厚。糖尿病微血管病变以微血管血流动力学异常为首发环节，最后形成微血管瘤、微血栓和微血管闭塞。微血管基底膜增厚、微血管瘤和微循环障碍是糖尿病微血管病变的典型病理改变。

(四) 发病机制 糖尿病脑血管病的发病机制主要与糖尿病代谢紊乱所致的大血管病变、微血管病变、血液流变学改变以及抗凝纤溶系统异常有关。现分别将糖尿病颅内大血管病变和微血管病变的发病机制概括如下。

1. 糖尿病颅内大血管病变发病机制

(1) 高血糖：高血糖可使脑细胞的葡萄糖转运体Ⅰ(GlutⅠ)活性增强。细胞内高糖引起的各种损伤介质产生过多[如转化生长因子(TGF-β)、血管紧张素(AngⅡ)等]，又促进了GlutⅠ活性的进一步增强，进而使更多葡萄糖转移进细胞内。

(2) 内皮功能紊乱：血管内皮功能障碍可导致血管张力及血流动力学改变，增加血管通透性，激活凝血系统和血小板，内皮素增加。后者促进血管平滑肌增殖和血管管腔狭窄并加重缺血、缺氧，并通过TNF-α及其位于血管内皮细胞的受体引起血管内皮通透性增加，破坏血管内皮功能。

(3) 胰岛素抵抗与高胰岛素血症：高胰岛素血症对脑内的小血管存在明显的损伤作用。脑卒中急性期胰岛素水平及胰岛素抵抗程度与患者的病情与预后有关。

(4) 脂质代谢异常：脂质代谢紊乱促进脑动脉硬化。

(5) 血小板功能异常：促进凝血或血栓形成，从而加重大血管病变和动脉粥样硬化的程度。

(6) 纤维蛋白溶解障碍及凝血功能障碍。

(7) 高同型半胱氨酸血症：通过影响血管内皮细胞、平滑肌细胞及凝血系统，引起动脉粥样硬化和血栓形成，从而加速血管病变的发生和发展。

(8) 高血压：糖尿病并发高血压加速了动脉硬化的进程，使脑血管病的患病率大幅度提高。

(9) 血流动力学障碍。

2. 糖尿病颅内微血管病变发病机制 糖尿病颅内微血管病变多以微血管血流动力学异常为首发环节，逐渐导致微血栓和微血管闭塞。糖尿病微血管病变除了具有部分上述大血管病变的发病机制外，还有其独特的发病机制，近年来发现某些血管活性因子、生长因子、细胞因子以及红细胞形态与微血管病变的发生、发展密切相关。

(五) 临床特点 糖尿病性脑血管病在发病年龄、发病率、临床特点、治疗及预后方面均有别于一般脑血管病。常见以下几种临床表现：

1. 脑动脉硬化 病程在5年以下的糖尿病患者，脑动脉硬化的发生率为31%，病程在5年以上者可达70%。临床上常见以下几种表现。

(1) 神经衰弱综合征：主要表现为头昏、头痛、失眠、乏力、健忘、注意力不集中、工作效率低下、情绪不稳定，神经系统多无明确阳性体征。

（2）皮质下动脉硬化性脑病（Binswanger病）：是一种发生在脑动脉硬化基础上，以进行性痴呆为主要临床特征的脑血管病。是血管性痴呆的一个重要类型。病理特征是脑白质变性、脱髓鞘及胶质细胞增生，CT检查显示皮质下脑白质对称性低密度。发病机制是由于大脑白质深穿支小动脉硬化，管腔狭窄，血流减少，白质血管广泛变性，致脑室周围和半卵圆中心白质进行性缺血、神经纤维脱髓鞘，甚至导致多发性腔隙梗死。临床表现：①痴呆：几乎所有病例均有不同程度的痴呆，记忆力减退或缺失，计算力、定向力差，部分患者有情绪和性格改变，表现为固执、多疑、自私、活动兴趣丧失，亦可有欣快、淡漠、抑郁、反应迟钝等精神症状；②假性延髓性麻痹：表现为说话不清，吞咽困难、饮水呛咳，同时伴强哭强笑；③锥体束症状：不同程度的偏瘫或轻偏瘫，病理征阳性，几乎所有患者掌颏反射阳性；④锥体外系症状：表现为四肢强直性肌张力增高，动作缓慢，似帕金森综合征，有肢体共济失调。部分患者还可表现为多灶性脑梗死性痴呆。

2. 无症状脑卒中　是指无临床症状或临床症状轻微，未引起患者或医生注意，或者是未被揭示或未被认定的脑卒中。部分无症状脑卒中患者可有头痛、眩晕、老年抑郁症及肢体沉重和麻木等自觉症状。无症状脑梗死约占无症状脑卒中的74%，无症状脑出血约占26%。无症状脑梗死分腔隙性脑梗死和非腔隙性脑梗死。前者在无症状脑梗死中约占83%，梗死部位以基底节区多见，其次是放射冠区，病变部位较深，病灶较小。非腔隙性无症状脑梗死是指未被揭示的或未被认定的脑梗死。病变多累及大脑皮质，通常病灶较大。无症状分水岭梗死，也称交界区梗死。病变多位于大脑前和中动脉、大脑中和后动脉供血的交界区，在皮质形成一个楔形的低密度灶，对未累及到肢体运动和感觉功能的病灶，血压降低时所出现的头晕和其他不适容易被患者忽略。无症状脑出血是以壳核、屏状核、外囊多见。无症状脑出血仅表现一般轻度神经系统症状，临床上容易被忽略。无症状脑微出血，为梯度回波 T_2 加权MRI检查出的均匀一致的卵圆形信号减低区，直径2～5mm，周围无水肿。无症状脑微出血可能与易于出血的微血管病变有关。

3. 急性脑血管病　临床特点之一是主要表现为脑血栓形成，而脑出血均较少，这可能是由于糖尿病患者对缺血损伤的耐受能力下降所致。另一特点是中、小动脉梗死和多发性病灶多见，尤其是腔隙性梗死更常见。这一特点与糖尿病所致的广泛性的微血管病变和损害有关。脑梗死在发病部位上以椎-基底动脉系统支配的小脑、脑干和大脑中动脉支配的皮质和皮质下部位的梗死较多见。常见部位是脑桥、基底节、丘脑等小穿通动脉。临床症状往往较轻，但常反复发作，进行性加重，恢复困难。老年糖尿病性脑梗死反复发生之后易导致假性延髓性麻痹和血管性痴呆。前者表现为吞咽障碍，强哭、强笑等精神症状。后者早期可仅有轻微认知功能障碍，严重者可发展为血管性痴呆。

糖尿病急性脑血管病仅有少部分表现为出血性脑卒中，包括脑出血和蛛网膜下腔出血，但临床特点与非糖尿病性脑血管病类似。

（六）临床检查

1. 一般血液检查　可有空腹血糖、餐后血糖、HbA1c等指标增高；血脂异常；血流动力学异常；纤维蛋白原升高；凝血功能异常。

2. 特殊血液检查

（1）高尿酸血症：是中年型糖尿病患者发生脑卒中的较强的预测因子和独立危险因素。

（2）微量白蛋白尿：可以作为糖尿病微血管病变的预测因素和良好的评价指标。

（3）瘦素：瘦素是独立于其他危险因素外的与脑卒中发病相关的危险因素。

3. 脑脊液检查　多数压力、细胞数和蛋白均正常，色清。若出现血性脑脊液应注意鉴别，脑出血者的脑脊液除见有大量成熟红细胞外，还可见红细胞吞噬细胞、激活型单核细胞等。

4. 神经电生理检查　脑电图对继发性癫痫的诊断有重要价值，对昏迷患者大脑皮质功能的评价比较敏感，但易受麻醉药和镇静药的影响；脑干听觉诱发电位（BAEP）评价脑桥的听觉传导通路；模式翻转视觉诱发电位（VEP）评价视觉传导通路；体感诱发电位（SEP）不仅评价脑干和皮质感觉通路，而且间接评价周围神经、感觉根和脊髓。BAEP结合SEP是评价脑干功能的有力工具。

5. CT检查　是应用最广泛的脑血管病影像学检查法，快速且价格相对低廉。CT对显示出血相当灵敏，出血性脑血管病急性期新鲜血肿表现为密度极高影，病灶周围可见低密度脑水肿带。但对于小脑、脑桥等颅后窝出血，CT的敏感度较低，常显示不良。

CT在梗死的超急性期（0～6小时）对于判断有无出血及其他溶栓禁忌证非常灵敏，低密度区的出现高度提示大脑存在不可逆的缺血性损伤。有学者认为这种低密度区的范围在一定程度上提示溶栓后出血的风险。传统CT对脑缺血的敏感度较低，发病3～6小时内的CT图像多数正常，但使用不同的窗宽和中心水平时，灰白质的对比会增强，此时的CT可表现为：①占位效应；②局部灰质结构显示不清；③一条或多条大动脉显像。

6. 磁共振检查　敏感度及特异度较CT更高，并可排除颅内出血，还能鉴别脑水肿、脑肿瘤、血管畸形、感染等与脑血管病临床表现类似的病变。

7. 脑血管造影检查

（1）CT血管造影：近年来问世的CT血管造影属无创检查，是诊断脑血管病及术前评估的一种快速、简单而可靠的新型影像学技术。

（2）磁共振血管造影：具有无创、较快捷、无辐射、价格相对低廉等特点，能从不同的角度来观察血管形态，并能提供血管及其周围软组织的整体信息。

14

(3) 数字减影血管造影:能清楚发现各种脑血管病变,是脑血管病变诊断的金标准。缺点是有创检查,具有一定放射性,操作费时,价格昂贵,很少作为首选的诊断手段,多为进一步介入治疗提供帮助。

8. 超声多普勒检查 包括经颅多普勒和经颅彩色双功能超声检查,可无创检查颅底动脉的血流速度,并通过血流速度的改变来间接反映脑血管狭窄的程度、部位、范围、侧支循环及血管闭塞后的再通情况。可用于检查脑动脉有无狭窄或闭塞及狭窄、闭塞的程度,结果与脑血管造影的一致率较高,还可用于检测颅内动脉闭塞后的再通情况。

9. 眼底检查 眼底的血管作为全身唯一可直接观察到的血管,对糖尿病血管并发症、高血压、糖尿病患者的病情评价和临床诊断有着重要的参考价值。

(七) 诊断和鉴别诊断 所谓糖尿病性脑血管病的临床诊断应是糖尿病与脑血管病的叠加,无论是在糖尿病的基础上发生脑血管病,还是患脑血管病后又证实有糖尿病,均可诊断为糖尿病性脑血管病。一些糖尿病患者在脑血管病发生前症状可以很轻,甚至缺乏,在发生急性脑血管病时,由于机体的应激状态,血糖会明显升高。一些非糖尿病患者发生急性脑卒中后,也可引起血糖升高,尿糖阳性。这种"应激性糖尿"随着病情的稳定,血糖水平将逐渐恢复正常。若是糖耐量减退所致,可在患者康复后行糖耐量试验来确诊。若为糖尿病引起,病情稳定后,血糖仍将高于正常。

下列情况之一的脑血管病患者应进一步明确是否存在糖尿病:①既往有高血糖史者;②有糖尿病家族史者;③年龄较轻、病因不明者;④多发性腔隙性梗死者;⑤肥胖、高血压和冠心病患者。

临床上应注意与以下各种常见的糖代谢障碍所伴发的脑部症状进行鉴别:①低血糖;②糖尿病非酮症性高渗性昏迷;③糖尿病酮症酸中毒;④糖尿病乳酸酸中毒。

(八) 防治糖尿病性脑血管病 在治疗脑血管病的同时,应严格控制血糖、血脂、血压、血黏度、吸烟及体重等动脉粥样硬化的危险因素,才能避免或减少糖尿病性脑血管病的进一步加重和复发。治疗中还应注意以下几点:

1. 血糖的控制与监测 血糖过高或过低都可影响脑卒中的恢复和预后。适宜的血糖控制是糖尿病性脑血管病的治疗基础,严密的血糖监测是预防糖尿病并发急性代谢紊乱的必要手段。对于糖尿病缺血性脑卒中患者,胰岛素的治疗作用是多方面的。胰岛素对中枢神经系统有直接的保护作用,还可降低脑卒中患者血压,减少应激反应引起的激素释放。

2. 抗血小板药物 血小板拮抗剂可降低脑卒中、心肌梗死和死亡的危险,提示对糖尿病伴动脉粥样硬化者进行长期抗血小板治疗的重要性。由于多数糖尿病患者的血小板功能存在异常,而且许多已有动脉粥样硬化的糖尿病患者临床表现不明显,因此,对尚无动脉粥样硬化临床表现的糖尿病患者也需进行抗血小板治疗。

阿司匹林可使脑卒中或TIA发作后严重血管事件的概率降低17%,大多数学者建议首选中等剂量阿司匹林(75～325mg)来预防缺血性脑卒中。

3. 血压控制 英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)发现阿替洛尔和卡托普利(开博通)两种药物都能够同样有效地降低糖尿病脑卒中和死亡的危险。在各种降压药中,血管紧张素转换酶抑制剂类最有效,即使在患者血压正常、没有左室功能障碍时,雷米普利仍可使心脑血管事件总发生率和死亡率下降。

在糖尿病脑卒中特别是出血的急性期,应慎重掌握降压治疗指征和降压程度:如血压小于180/120mmHg,不需要进行降压治疗。如果血压超过200/140mmHg,最好及时降压治疗,但血压不宜过低,收缩压控制在160mmHg,舒张压控制在110mmHg为宜;降压治疗不能过于追求快速降压效应,或反复、大量甚至联合使用多种强效降压药物,一般不推荐使用强烈扩张血管的药物。

4. 调脂 心脏保护研究(HPS)前瞻性研究结果显示他汀类药物治疗可使糖尿病的复合终点事件(脑卒中、冠心病和血管重建)的危险性下降了34%,认为他汀类药物治疗可使40岁以上的2型糖尿病患者明显受益,应推荐使用。

5. 其他 维生素C和维生素E作为抗氧化剂,能够减少内皮依赖性血管舒张的异常,有研究认为多种维生素联合治疗能够减慢动脉粥样硬化的进展。

【糖尿病神经病变】

糖尿病神经病变(diabetic neuropathy)是糖尿病的主要慢性并发症之一,其最常见的类型为慢性远端对称性感觉运动性多发性神经病变和自主神经病变,部分糖尿病患者在新诊断时已存在糖尿病周围神经病变而常被漏诊,不能不引起注意。

(一) 分类 按Thomas提出的糖尿病神经病变分类见表14-4-9。

表14-4-9 糖尿病神经病变分类

1. 全身性对称性多发性神经病
1) 急性感觉性
2) 慢性感觉运动性
3) 自主神经性
2. 局灶性及多灶性神经病
1) 脑神经性
2) 胸腰神经根神经病
3) 单个肢体神经
4) 近端运动性(肌萎缩)
5) 合并慢性炎性脱髓鞘性周围神经病(CIDP)

注:医师应警惕发生在糖尿病患者的可治性神经病变如:CIDP、单克隆球蛋白病、维生素B_{12}缺乏等。糖尿病神经病变最常见的类型为慢性远端对称性感觉运动性多发性神经病(糖尿病周围神经病变)和自主神经病。本文侧重叙述糖尿病周围神经病变

14

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy，DPN)是指在排除其他原因的情况下，糖尿病患者出现周围神经功能障碍相关的症状和(或)体征的病变，患病率由于诊断标准不同差异较大(28%～90%)，吸烟、年龄≥40岁及血糖控制差的糖尿病患者中神经病变的发病率更高。

(二)发病机制 近年的研究表明，糖尿病神经病变发病机制主要与高血糖引起的代谢紊乱、血管损伤、神经营养障碍、氧化应激及遗传因素等有关。涉及多元醇通路激活；非酶蛋白糖基化作用，糖基化终末产物(AGE)堆积；活性氧自由基对神经元DNA和神经蛋白具有直接的损伤；毛细血管基底膜增厚、血管内皮细胞增生、糖蛋白沉积、血黏度增加、血小板功能异常、微血栓形成导致管腔狭窄，易造成神经组织低灌注；神经生长因子(NGF)的缺失及同型半胱氨酸与糖尿病神经病变也有关。

(三)临床表现

1. 急性感觉神经病 少见，常发生在代谢控制较差的时期(如糖尿病酮症酸中毒)或血糖控制变化较大时。主要的临床表现为感觉症状极为严重，并且夜间明显加重，但是神经系统体征较少。

2. 慢性感觉运动性神经病变(DPN) 此为糖尿病神经病变中最常见的类型。超过半数的患者可能有症状，最常见的为烧灼样疼痛、电击样或针刺样感觉、感觉麻木和感觉过敏。典型的神经性疼痛常在夜间加重，症状最常出现在足部和下肢，一些患者也可累及手部，呈手套、袜子样分布。近半数的患者可以无症状，仅在神经系统体格检查或在神经传导速度仪器检测时发现异常，故甚易漏诊。神经系统体格检查常出现振动觉、触觉、痛觉、温度觉和踝反射缺失，同时也常存在外周自主神经病变功能紊乱的体征如皮肤干燥、皮温低等。

3. 局灶性及多灶性神经病 单神经病起病较突然，表现为受累神经所支配区域的疼痛、感觉麻木、感觉减退甚至感觉消失和运动性无力。糖尿病患者神经卡压及椎管狭窄也较为常见，易发生卡压的神经包括尺神经和正中神经等，神经卡压起病较为缓慢，逐步进展，如未予干预将持续存在，不能自行缓解。脑神经病变少见，可累及Ⅲ，Ⅳ，Ⅵ及Ⅶ对等脑神经。第Ⅲ对脑神经即动眼神经受累最常见，表现为复视，体格检查显示眼睑下垂和眼肌麻痹，但瞳孔对光反射正常。脑神经病变发生机制可能为微血管梗死，其常可在数月后自行缓解。

糖尿病多神经根病是一种以单根或多根神经根分布区内的剧烈疼痛为特征，可伴有运动性无力。肋间或躯干神经根病可导致胸部或腹部疼痛。腰神经丛或股神经受累可导致股部或髋部疼痛，并可伴有髋部屈肌或伸肌的肌无力，糖尿病多神经根病通常为自限性疾病，可于半年到一年缓解。

糖尿病性肌萎缩常见于年长的2型糖尿病患者，部分患者进行神经活检证实为神经外膜微血管炎。临床表现为严重神经性疼痛，单侧或双侧的肌肉无力及近端股部肌肉的萎缩。

4. 自主神经病变 糖尿病自主神经病变可以影响全身多个系统，包括心血管系统、胃肠道系统、泌尿生殖系统、排汗系统和代谢系统。心血管自主神经病变(CAN)最主要也危害最大，可引起静息心动过速和直立性低血压，有时还可导致猝死。静息心率>100次/分、体位变化未伴有相应的心率反应及存在其他系统自主神经病变时应考虑可能存在糖尿病心血管自主神经病变。通过病史和体格检查诊断糖尿病心血管自主神经病变效果不佳，ADA推荐采用三个非侵袭性试验进行诊断：R-R变异性、Valsalva动作及体位性血压变化。胃肠道功能紊乱最明显的胃肠道表现是胃排空延迟(胃轻瘫)和肠功能性改变(便秘或腹泻)。胃轻瘫常伴随食欲减退、恶心、呕吐、早饱感和腹胀等症状。泌尿生殖器功能障碍，包括膀胱病变、勃起功能障碍和女性性功能障碍，糖尿病膀胱病变症状包括排尿不尽、排尿不畅、排尿次数减少、尿失禁和反复尿路感染等。交感神经功能紊乱可表现为上肢多汗，而下肢无汗，足部无汗能促进足部皮肤的干裂，增加足部溃疡的发生率。自主神经病变还可减少升糖激素的释放，导致机体对低血糖的反应下降，可能发生严重低血糖。

(四)神经病变检查方法

1. 神经系统体格检查 2型糖尿病患者应每年筛查DPN，主要检查针刺痛觉、温度觉、振动觉(使用128MHz音叉)、触觉(使用10g单纤维尼龙丝)及踝反射。如若以上检查中有两项或以上阳性，筛查DPN的敏感性可高达87%。10g单纤维尼龙丝缺失可以预见足溃疡。

2. 神经病变评分体系 常用于临床工作和科研进行DPN诊断，目前较公认及广泛使用的有两个：

(1) 密歇根糖尿病神经病变评分法(MDNS)：包括两部分，第一部分为8分段临床筛选检查，根据足外观(畸形、皮肤干燥、胼胝、感染或溃疡)，踝反射及大踇趾振动觉(128MHz音叉)进行评分，若足外观正常记0分，不正常记1分(畸形、皮肤干燥、胼胝或感染)，若有溃疡再加1分，踝反射正常记0分，重叩击出现记0.5分，消失记1分，大踇趾振动觉正常记0分，减弱记0.5分，消失记1分，积分>2分则认为有神经病变，诊断的特异性为95%，敏感性为80%。第二部分评价神经病变的严重性。

(2) 多伦多DPN临床积分系统：根据症状积分、踝反射积分及感觉检查积分进行评估，见表14-4-10。

3. 辅助检查

(1) 振动感觉阈值(VPT)：简便、无创、重复性好、患者顺应性好。VPT>25伏特的糖尿病人群，其未来发生足溃疡的危险性是VPT<15伏特的人群的7倍，故临床常以VPT>25伏特作为评判足溃疡风险的重要指标。

(2) 定量感觉试验(QST)：计算机辅助的QST检查可以有效地进行各种感觉(包括触压觉、温度觉、痛觉和振动

觉)阈值的检查。该检查方法可靠,但价格高昂、操作烦琐,并受室内温度、测试部位的皮肤厚度等影响。

表 14-4-10 Toronto 评分体系

症状分:足部疼痛,无力,发麻,针刺感,上肢症状,共济失调
反射分:膝反射,踝反射
感觉试验分:温度觉,针刺觉,轻触觉,震动觉,位置觉
症状分:出现一项记 1 分,不出现为 0 分;
反射分:每一侧反射消失 2 分,减退 1 分,正常 0 分,最高分 4 分;
感觉试验分:每出现一项异常记 1 分,无异常 0 分。得分越高,神经功能受损越严重。总分最高 19 分

(3) 神经传导速度(NCV):是诊断周围神经病变的"金标准"。糖尿病神经病变多表现为轴索损害,通过 NCV 和肌电图检查可鉴别诊断 CIDP、运动神经元病及炎性肌病。但由于 NCV 检查主要反映大神经纤维受累情况,故阴性结果不能排除 DPN。

(4) 活组织检查:腓肠神经的活检可直接根据形态学改变判断神经病变是否存在,并可反映受损神经的性质、严重程度,排除血管炎等非糖尿病性神经病变,但为一侵入性检查,并且仅提供一个时间点一个位置的信息。皮肤斑点活检相对简单、损伤较小,可明确表皮间神经纤维(intraepidermal nerve fibers,IENFs)密度,从而判断神经病变的存在与严重性。

(5) 其他:如角膜共聚焦显微镜检测(corneal confocal microscopy,CCM)、轴索反射介导的灼热反应测定及激光多普勒血流仪等。

4. 自主神经检查 CAN 检查包括心率变异性、Valsalva 试验(最长 R-R 间期与最短之比)、握拳试验(持续握拳 3 分钟测血压)、体位性血压变化测定、24 小时动态血压监测、频谱分析等。提示有胃肠功能紊乱的患者应进行胃排空试验。对于存在泌尿系统症状患者可行膀胱残余尿量检查。近来研究显示 Neuropad 足贴可能可以通过足部汗液分泌情况反映小纤维受累情况,有助于早期诊断糖尿病神经病变。近年发现低频区(lf)的测量值与 Ezscan 数据有明显的相关性,提示 Ezscan 检查能快速简便地筛查糖尿病自主神经并发症。

(五) DPN 诊断 由于较多 DPN 者可以无任何临床症状,所以诊断必须依靠详细的下肢体格检查。如果存在典型的神经病变症状合并远端感觉缺失及踝反射缺失,或存在多个神经系统体征不伴有症状,均高度提示 DPN。一般认为以下 5 项检查中如果有 2 项或 2 项以上异常则诊断为 DPN:①温度觉异常;②尼龙丝检查,足部感觉减退或消失;③振动觉异常;④膝反射消失;⑤神经传导速度(NCV)有 2 项或 2 项以上减慢。临床诊断中还可以选择定量感觉检查、定量自主神经检查及神经活检等作参考。DPN 诊断同时应排除其他原因所致的周围神经病变和糖尿病患者易伴发的神经病变包括 CIDP、维生素 B_{12} 缺乏、甲状腺功能减退及贫血等。

(六) 防治

1. 预防

(1) 控制代谢紊乱:严格控制血糖可以减少 DPN 的风险。

(2) 加强足部护理:选择合适的鞋袜,软皮皮鞋、运动鞋是最理想的鞋子,还要经常检查并取出鞋内可能存在的异物。正确洗脚和护脚,建议糖尿病患者每日洗脚。秋冬季节足部易干裂,可用润肤霜均匀涂擦在足的表面,汗脚可撒些滑石粉。

(3) 定期进行筛查及病情评价:在诊断为糖尿病后至少每年筛查一次 DPN;对于长期使用二甲双胍的患者,应重视体内潜在的维生素 B_{12} 缺乏的可能;对于糖尿病病程较长,或合并有眼底病变、肾病等微血管并发症的患者应该每隔 3～6 个月检查双足感觉;一旦诊断为糖尿病性多发性末梢神经病变,应该特别保护丧失感觉的双足。

2. 病因治疗

(1) 稳定地控制血糖:已有少量观察性研究显示神经病变的症状不仅与血糖控制水平相关,同时与血糖的明显波动密切相关。有时由于自主神经病变和未感觉有低血糖反应而使血糖控制复杂化。

(2) 改善神经微循环:可酌情选用 PGE_2、己酮可可碱、山莨菪碱、西洛他唑、活血化瘀药等药物以改善微循环,改善神经的循环血供。

(3) 神经营养及修复药:常用为甲基维生素 B_{12}(甲钴胺),此外神经营养因子、C 肽、肌醇、神经节苷脂(GS)和亚麻酸等基础与临床研究显示可能有一定疗效。

(4) 其他:近年来研究显示 α-硫辛酸(抑制氧化应激)具有较好地改善糖尿病神经病变症状的作用。此外醛糖还原酶抑制剂(ARIs)、氨基胍、γ-油酸、乙酰-L-肉毒碱抗氧化剂、PKC-β 抑制剂也已在临床试验或已在临床应用。

3. DPN 症状治疗 许多患者需要药物控制疼痛,但是 DPN 治疗的任何阶段使用非药物、局部或理疗均可能有效,包括针灸、辣椒碱、硝酸甘油喷雾或贴剂等。常用的流程见图 14-4-5。

4. 自主神经病变治疗 CAN 患者当出现体位性低血压或晕厥时治疗较为棘手,可采用氟氢可的松、可乐定、奥曲肽、米多君等药物治疗,但作用有限,非药物方法(足够的盐摄入、避免脱水和利尿药使用、下肢支撑长筒袜等)可能有一定疗效。胃轻瘫可选用易消化、脂肪和纤维含量低的食物,少食多餐,尽可能减轻胃轻瘫症状。西沙必利(每餐前 10～20mg)可能是最有效的药物,此外其他药物如多巴胺激动剂(多潘立酮每餐前 10～20mg)及红霉素可能也有一定疗效。糖尿病膀胱病变应利用定时排尿或自我放置导尿管进行治疗。氯贝胆碱(乌拉胆碱)的疗效不一。勃起功

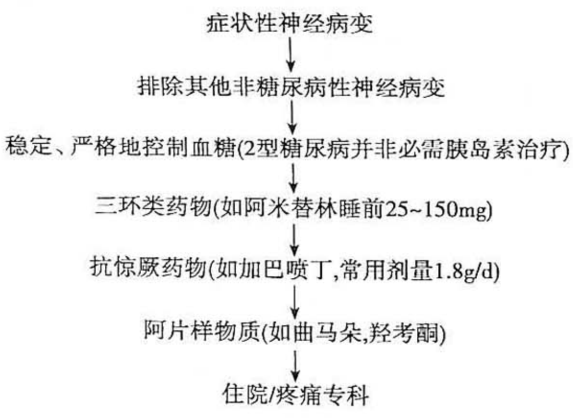


图 14-4-5　DPN 的诊治流程

能障碍可选用磷酸二酯酶-5(PDE-5)抑制剂等药物如西地那非等。女性性功能障碍可通过使用阴道润滑剂、治疗阴道感染及必要时的全身或局部雌激素替代治疗得到改善。

【糖尿病视网膜病变】

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)属于微血管病变,包括各种各样病理性视网膜病变,是糖尿病常见慢性并发症之一。在美国是成年人致盲的首要原因,糖尿病患者致盲几率比非糖尿病患者高 25 倍,突显了问题的严重性。DR 在 1 型糖尿病中特别严重,也常见于 2 型糖尿病。DR 的发生与糖尿病患者病程明显相关,美国威斯康辛糖尿病视网膜病变流行病学研究(WESDR)发现,30 岁以前发病的糖尿病(1 型糖尿病为主)中 DR 发生率为 71%,四年发生率 59%,11%进展为增殖型糖尿病视网膜病变;在年龄较长的(2 型糖尿病为主)糖尿病中 DR 发生率为 39%,四年发生率为 34%,3%进展为增殖型糖尿病视网膜病变。

(一)病因与发病机制　DR 发生和糖尿病病程及血糖控制程度密切相关。长期高血糖是 DR 发生的重要病理生理基础,DCCT 和 UKPDS 均证实严格的血糖控制可以明显减少 DR 的发生。研究结果显示,DR 发生是在遗传的基础上,高血糖导致视网膜多元醇通路活性增加、蛋白质非酶糖基化、毛细血管壁细胞代谢紊乱、自由基氧化作用、凝血-纤溶系统紊乱、促新生血管的生长因子增多、局部 RAS 系统异常等诸多因素共同作用的结果。

(二)病理　DR 的病理变化主要表现为视网膜上出现微血管瘤、软性或硬性渗出物、视网膜水肿、新生血管形成、出血、纤维组织增生和视网膜脱离等。根据发生程度的不同,可以简单分为:

1. 非增殖型糖尿病视网膜病变(NPDR)　是最常见的类型,曾称为背景型视网膜病变,其特征是毛细血管通透性增加、微血管瘤、出血、渗出和水肿。具体表现为眼底出现微血管瘤、出血斑、硬性渗出、棉絮斑,视网膜和黄斑水肿等。如果这些病变侵犯黄斑中心凹,则影响视力。即使患者未诊断糖尿病,一旦出现上述眼底表现,应高度怀疑患有糖尿病。

2. 增殖型糖尿病视网膜病变(PDR)　最重要的特征是视网膜有异常的新生血管形成。新生血管在玻璃体表面或伸入玻璃体腔内。视网膜上的新生血管常位于毛细血管无灌注区的外围,如丝网状或聚集成团。视盘上如果出现大量的新生血管,可如海星样伸向视盘外。新生血管易于渗漏和破裂出血,导致屈光间质的混浊。疾病进展阶段可发生新生血管膜,早期的新生血管裸露,以后逐渐有纤维胶质组织伴随而成纤维血管膜。可引起牵拉性视网膜脱离。糖尿病还导致黄斑病变,包括黄斑水肿、渗出、缺血及 PDR 对黄斑的侵犯,成为视力减退的主要原因之一。

(三)临床表现　DR 的临床表现轻重不一,进展速度也不一,还受是否合并白内障、青光眼等其他眼部疾病的影响。视力的改变为 DR 的主要临床表现,与视网膜病变的程度和部位有关。早期可无症状,随着病变的发展,表现为视力逐渐减退或闪光感,由于 DR 经常伴有视网膜水肿引起光散射,故有闪光感。视力的突然丧失,往往意味着眼底出血或视网膜脱离的发生。

(四)诊断　较长的糖尿病病史,视力改变的临床表现,要考虑 DR 发生的可能,检眼镜检查眼底和眼底摄片能提供一定帮助,并排除一些其他病变,但眼底荧光血管造影具有决定性的诊断价值。

美国"早期治疗糖尿病视网膜病变研究"(ETDRS)分级基于 7 个视野所拍立体彩色眼底照相来分级,统一了观察标准,被视为金标准。该分级细致,有标准图对比,但耗费人力物力,对临床显得不够实用。基于此,美国眼科学会于 2002 年推出了由 16 个国家 31 位糖尿病眼底病专家共同制定的新的"糖尿病视网膜病变和糖尿病黄斑水肿疾病严重程度分级标准",以作为全球统一、实用、便利的分级标准(表 14-4-11)。

表 14-4-11　DR 分级标准

推荐疾病分级	散瞳眼底检查发现
无明显 DR	无明显异常
轻度非增生性 DR	仅见微血管瘤
中度非增生性 DR	介于轻度和重度 DR 之间
重度非增生性 DR	具有以下任一表现: 4 个象限内视网膜出血均多于 20 处 2 个以上象限内明确的静脉串珠状改变 1 个以上象限内显著的视网膜微血管异常但无增生性改变
增生性 DR	具有一个或一个以上如下表现: 新生血管,玻璃体或视网膜前出血

我国现行采用的DR分期标准是1985年第三届全国眼科学术会议讨论通过的六级分期(表14-4-12)。

表14-4-12　DR分期标准

单纯型
Ⅰ有微动脉瘤和(或)有小出血点 (+)较少,容易数;(++)较多,不易数
Ⅱ有黄白色硬性渗出或有出血 (+)较少,容易数;(++)较多,不易数
Ⅲ有白色硬性渗出或有出血 (+)较少,容易数;(++)较多,不易数
增生型
Ⅳ眼底有新生血管或有玻璃体积血
Ⅴ眼底有新生血管和纤维增生
Ⅵ眼底有新生血管和纤维增生并发视网膜脱离

注:"较少","容易数","较多","不易数"均包括出血斑点

(五)预防和治疗　对已经发生的DR,治疗难以完全逆转,严格控制血糖对于防止DR的发生有着极其重要的意义,严格控制血糖也能延缓DR的进一步发展。DCCT、UKPDS、WESDR等大型临床调查研究均提示严格控制血糖、血压、血脂等对于预防和延缓DR的发生及进展有着重要的意义,还应该尽可能戒除吸烟等对视网膜病变有害的因素。

患者一旦发现有增殖型视网膜病变,即应考虑行视网膜激光治疗,部分视网膜被激光凝固后,剩余视网膜可得到较丰富的血氧供应,阻断对血管新生的刺激作用。早期激光治疗效果较好,因此糖尿病患者应该定期检查眼底,以及早发现病变,及早治疗,才能获得好的效果。

【糖尿病肾病】

约30%的T1DM者和20%~50%的T2DM者发生糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)。DN已是糖尿病常见的慢性并发症之一,亦是目前美国和欧洲终末期肾病(ESRD)最常见的单一病因,据统计高达44.5%,在我国约占25%。我国住院糖尿病患者DN的检测率达33.6%。近年提出慢性肾病(chronic kidney disease,CKD)和糖尿病肾脏病变(diabetic kidney disease,DKD)定义,因而DN实际上包括了部分CKD及DKD。DN的发生有较大的种族差异:美国土著人、西班牙裔人(尤其是墨西哥裔美国人)以及非洲裔美国人T2DM ESRD的危险性显著高于非西班牙裔的白种人。亚洲糖尿病肾脏病变发生率最高。研究显示,积极适当的干预措施能明显减少和延缓DN的发生,尤其是病程早期干预治疗效果甚佳。

(一)发病机制　确切的机制尚未明确,但研究表明某些因素与DN有关:如高血糖相关的生化代谢异常,包括多元醇、PKC途径的激活、蛋白非酶糖基化和大分子终末产物的合成,以及细胞因子、生长因子、炎症、介质及信号因子的参与。近年来研究证实过多的ROS可激活多元醇、AGE、PKC和己糖途径,而上述四种途径的激活又加剧ROS的产生,因而ROS的过度产生是DN的基础。流行病学资料显示:DN有家族聚集性,此可能与某些基因的突变或多态性变化有关,如RAS TGF-β,醛糖还原酶基因等。

(二)临床表现和分期　一般将DN分为五期:第Ⅰ、Ⅱ期为临床前期,第Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ期为临床诊断。

Ⅰ期:通常表现为肾体积增大和肾小球滤过率(GFR)增高,肾血浆流量(RPF)和肾小球毛细血管灌注压增高。这些变化与高血糖水平一致。此期患者肾结构和功能无明显改变。

Ⅱ期:运动后微量白蛋白尿,此期肾小球已显示结构改变,肾小球基底膜(GBM)和系膜基质增加,GFR>150ml/min和白蛋白排泄率(AER)<30μg/min。

Ⅲ期:持续微量白蛋白尿,AER常为20~200μg/min或UAE在30~300mg/24h,临床常规化验蛋白尿多为正常。此期患者GFR大致正常,血压可轻度升高。GBM增厚和系膜细胞增加较Ⅱ期更明显,病理检查可见肾小球结节性和弥漫性病变,临床研究显示积极干预治疗可阻止或延缓大量蛋白尿的发生。

Ⅳ期:为临床蛋白尿,AER>200μg/min或UAE>300mg/24h或尿蛋白>0.5g/24h。此期血压增高,GFR开始进行性下降,水肿多较为严重,对利尿药反应差。肾小管功能障碍出现较早,近曲小管对水、钠以及糖重吸收增加,病理显示GBM明显增厚,系膜基质明显增加。T1DM诊断15~20年以及T2DM诊断5年以上者易发生Ⅳ期DN,该期患者常并发微血管并发症如视网膜病变、外周神经病变等。

Ⅴ期为尿毒症期(ESRD),可有尿毒症的临床表现,GFR进行性下降,持续蛋白尿,低蛋白血症,水肿,高血压,此期患者常伴发视网膜病变。

(三)诊断　微量白蛋白尿(microalbuminuria,MA)是DN的最早临床证据及筛选早期DN的主要指标,亦是T1DM和T2DM患者心血管疾病发生率及死亡率显著升高的标志。早期DN(微量白蛋白尿期):AER 20~200μg/min或UAE 30~300mg/24h。目前主张采集晨尿样本测白蛋白/肌酐(A/Cr)。尿白蛋白/肌酐30~300mg/g为早期DN。血糖急剧升高、运动、泌尿道感染、显著高血压、心力衰竭以及急性发作性疾病均可致尿白蛋白排出量短暂性升高,因而在6个月内需连续测3次尿,其中至少2次尿白蛋白排出量增加方可确诊早期DN。通常情况下,若出现持续性或间歇性蛋白尿,若能排除其他原因引起的肾损伤且伴肾功能不全即要考虑DN的诊断,若伴有糖尿病特异性视网膜病变,DN诊断可确定。活检证实约30%DN者无微量蛋白尿,因而在下述情况下可考虑行肾活检以便鉴别诊断:曾有非糖尿病肾病者;有明显蛋白尿但无视网膜病

变者；短期内蛋白尿明显增加者；24 小时尿白蛋白大于 5g 者；肾炎性尿沉渣（畸形红细胞、多型性细胞管型）。肾小球损伤分为 4 级：Ⅰ级，基底膜增厚；Ⅱa 级，轻度系膜增生；Ⅱb 级，重度系膜增生；Ⅲ级，一个以上结节性硬化（KW 结节）；Ⅳ级，晚期糖尿病肾小球硬化。研究结果显示该病理分级与 eGFR、5 年生存率呈负相关，Ⅳ级的 eGFR 为各分级中最低，5 年生存期分别为Ⅰ级、Ⅱa 级 100.0%，Ⅱb 级 75.0%，Ⅲ级 66.7%，Ⅳ级 38.1%。

1999 年美国肾病基金会（NKF）提出了 CKD 定义，CKD 是基于肾损伤的证据和肾小球滤过率（GFR）。慢性肾病的标准为：

1. 肾损伤（肾结构或功能异常）≥3 个月，可以有或无 GFR 下降，可表现为下面任何一条：①病理学检查异常；②肾损伤的指标：包括血、尿成分异常或影像学检查异常。

2. GFR＜60ml/（min×1.73m²）≥3 个月，有或无肾损伤证据。

NKF 将 CKD 分为 5 期：

1 期，肾损伤伴正常或升高的肾小球滤过率［GFR≥90ml/（min×1.73m²）］；

2 期，肾损伤伴肾小球滤过率轻度下降［GFR＝60～89ml/（min×1.73m²）］；

3 期，肾小球滤过率中度降低［GFR＝30～59ml/（min×1.73m²）］；

4 期，肾小球滤过率重度降低［GFR＝15～29ml/（min×1.73m²）］；

5 期，肾衰竭，肾小球滤过率＜15ml/（min×1.73m²）或透析。

白蛋白尿及 GFR 是 CKD 诊断的主要指标。NKF 及 ADA 建议使用 CG、MDRD 等公式评价 GFR，并每年筛查糖尿病患者 CKD。华山课题组采用 CG 公式估计了 GFR 并研究了上海市中心城区已诊断 2 型糖尿病患者 CKD 的患病率及其相关危险因素，并分析了 CKD 和 DR 的关系。研究结果显示上海市中心城区已诊断 2 型糖尿病患者 CKD（1～5 期）的患病率为 63.9%，其中 1 期为 8.8%，2 期为 22.3%，3～5 期为 32.8%。CKD 患病率随年龄增长而增加。CKD 患者与非患者相比，年龄更大，糖尿病病程更长，收缩压、尿素氮、肌酐及尿 ACR 更高。CKD 的主要危险因素为糖尿病病程、高龄、收缩压和高尿素氮水平。GFR 的下降与糖尿病视网膜病变明显相关。因此建议即使正常白蛋白尿患者也应定期检查 GFR。

2007 年 NKF 提出 DKD 的诊断概念及线索：糖尿病患者伴有大量白蛋白尿；或 2 型糖尿病患者同时伴微量白蛋白尿及糖尿病视网膜病变；或 10 年以上 T1DM 伴微量白蛋白尿。需排除其他原因导致的 CKD，如无糖尿病视网膜病变；GFR 快速降低；快速增加蛋白尿或肾病综合征；难治性高血压；活性尿沉渣；系统性疾病的症状、体征和在开始应用 ACE 或 ARB 抑制物 2～3 个月内 GFR 下降超过 30%。华山课题组采用 CG 公式估计了 GFR 并研究了上海市中心城区已诊断 2 型糖尿病患者 DKD 的患病率，结果显示上海市中心城区已诊断 2 型糖尿病患者 DKD 的患病率仅为 16%。

（四）治疗　DN 的治疗应是综合性的，常规治疗措施包括饮食治疗、控制血糖、控制血压、纠正脂代谢紊乱以及 ACEI 或 ARB 类药物的应用等。

1. 饮食治疗　肾功能正常的 DN 患者饮食蛋白质 0.8g/（kg·d）；肾功能不全非透析期患者 0.6g/（kg·d）。

2. 控制血糖　具体方略参见糖尿病有关章节。目标尽可能使患者的 HbA1c＜6.5%。

3. 降压治疗　目标血压：尿蛋白＜1g/d，血压应降至 130/80mmHg；尿蛋白＞1g/d 时，血压应降至 125/75mmHg。

（1）ACEI：卡托普利（开博通）25mg，口服，每日 3 次。

（2）ARB：氯沙坦（科素亚）50mg，口服，每日 1 次，或缬沙坦（代文，缬克）80mg，口服，每日 1 次。

（3）钙拮抗药：硝本地平控释片（拜心同）30mg，口服，每日 1 次；或氨氯地平（络活喜，兰迪，安内真）5mg，口服，每日 1 次。

（4）β 受体阻断药：阿替洛尔 30mg，口服，每日 1 次。

（5）利尿药：氢氯噻嗪 25mg，口服，每日 1 次或每日 3 次，如长期用大剂量，须观察代谢不良反应。

（6）α 受体阻断药：应注意反射性心动过速及直立性低血压。

4. 调脂治疗　DN 时也应使用他汀类药物严格纠正血脂紊乱，如辛伐他汀（舒降之）。

5. 其他治疗　胰激肽原酶（怡开）120U，口服，每日 3 次；保肾康 100～200mg，口服，每日 3 次。

【糖尿病足】

糖尿病足（diabetic foot）指糖尿病患者由于合并神经病变及不同程度的血管病变而导致下肢感染、溃疡形成和（或）深部组织的损伤。全球约 15% 糖尿病患者在其生活的某一时间发生过足溃疡或坏疽，糖尿病足造成的截肢是非糖尿病患者的 15 倍。

（一）发病机制　糖尿病足的病变基础是糖尿病血管病变和神经病变。糖尿病性感觉神经受损可导致肢体末梢的保护性感觉减弱或丧失，自主神经功能受损可引起皮肤干燥，运动神经受损可引起姿势与协调缺陷，出现足部生物力学的改变等。糖尿病血管病变可引起缺血，在一些诱因如外伤、鞋袜不合适等作用下可出现足溃疡，严重者导致截肢（图 14-4-6）。

（二）糖尿病足分级　临床常用的分级为 Wagner 分级（表 14-4-13）。此外 2007 年国际糖尿病足指南提出了新的分级建议（PEDIS 法），目前该分级方法处于探讨阶段，其主要通过五个方面即血流灌注、溃疡面积、溃疡深度/组

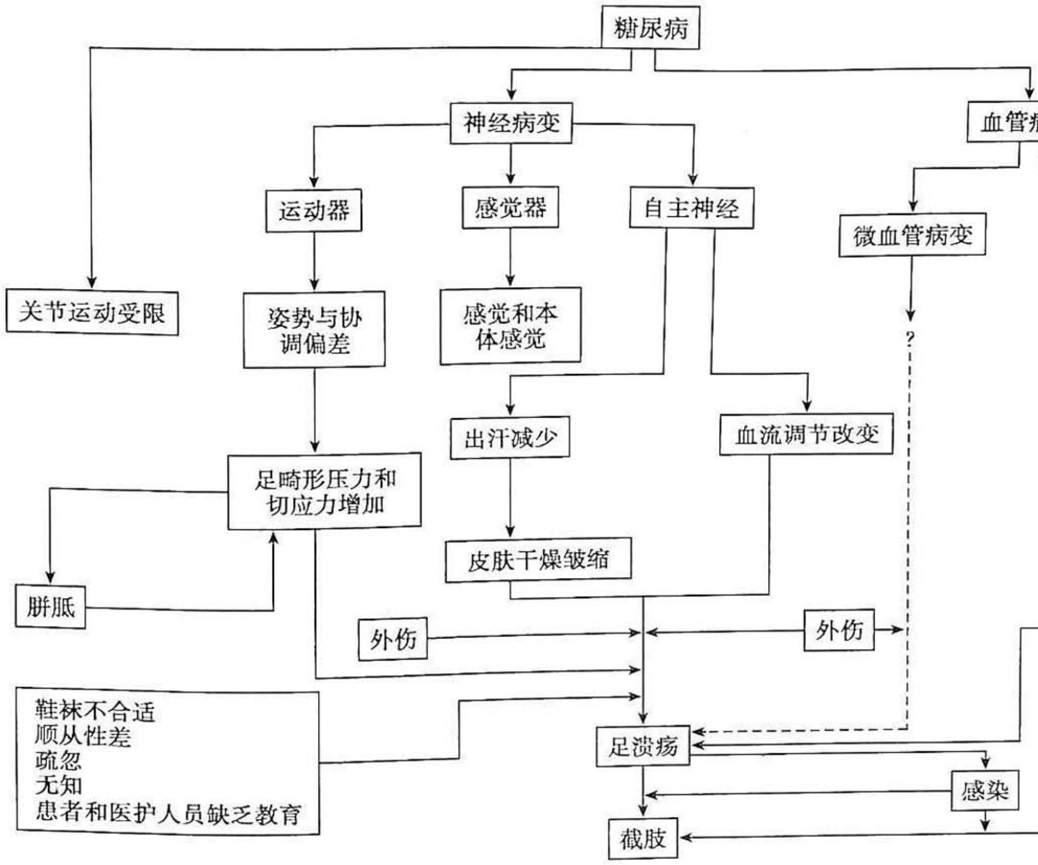


图 14-4-6 糖尿病足的发病机制

织缺失、感染及足感觉情况进行评价。

表 14-4-13 糖尿病足的 Wagner 分级

0 级存在足溃疡的危险因素的足，但目前无溃疡
1 级表面溃疡，临床上无感染
2 级较深的溃疡，常合并软组织炎
3 级深度感染，伴有骨组织病变或脓肿
4 级局限性坏疽(趾、足跟或前足背)
5 级全足坏疽

(三) 预防

1. 定期检查 所有患者至少每年检查一次足相关问题，如存在糖尿病足危险因子应检查更频繁。检查内容包括：①询问病史：先前存在溃疡或截肢；糖尿病足教育；独居；不愿就医；赤脚行走；②神经病变检查；③血管状态评估；④足部皮肤情况；⑤检查鞋袜。

2. 教育 教育高危患者，如每日检查足部，包括足趾间区域；如果该患者不能自己检查足部，应由其他人帮助检查；定期洗脚，仔细擦干，特别是趾缝间；水温一般要在37℃以下；避免户内或户外赤足行走，避免穿鞋不穿袜；不使用化学药物或贴剂祛除胼胝或鸡眼；每日检查鞋子内部；干燥皮肤应使用润滑油或膏；每日更换袜子；水平修剪指甲；应由专业医护人员处理鸡眼和胼胝；患者应知晓定期复诊检查足部。医护人员也应定期接受培训。

3. 鞋袜 合适的鞋子特别是改善生物力学负荷和足部畸形的鞋子可以有效地防治足溃疡。鞋子不应太紧或太松：一般鞋子内部应较足本身长 1～2cm，内部宽度应与跖趾关节部位的足宽度相等，高度应考虑给足趾充分空间。如果由于足部畸形导致过紧或存在异常足部负荷的征象(如充血、鸡眼、溃疡)，建议患者穿特制的鞋子包括鞋垫及矫形器械。

(四) 治疗前评估

1. 溃疡病因 即使在“纯缺血性”溃疡，鞋子不合适也是溃疡最常见的原因，所以所有患者均应仔细检查鞋袜。

2. 溃疡类型 多数溃疡可被分为神经性、缺血性或神经-缺血性，该分类有利于进一步治疗。

3. 血管情况 治疗前必须评估血管情况(足背动脉搏动、踝肱比值，进一步的检查包括彩色多普勒超声、血管造影、CT 血管显像及磁共振血管显像等)。

4. 足溃疡位置、面积及深度 神经性溃疡经常发生在足底面或骨性畸形区域，缺血性或神经-缺血性溃疡常发生在足趾末端及足侧边。由于胼胝或坏死组织的存在常使溃疡深度较难确定，所以存在胼胝和坏死的神经性溃疡应尽快清创。

5. 感染征象 感染征象包括发热、疼痛或白细胞升高等，感染会加重组织损伤甚至出现溃疡。还应确定有无骨髓炎，可以通过针探查、影像学检查等。浅表溃疡多为革兰

阳性细菌引起，深部感染应对最深部组织进行革兰染色和培养，这些感染多为多细菌混合感染，包括厌氧菌和革兰阳/阴性菌。

6. 全身情况　包括血糖等各代谢指标情况、各脏器功能、其他并发症、凝血功能及营养状态等。

（五）糖尿病足溃疡的处理　需多学科协作，基础治疗需要贯穿整个治疗过程的始终，主要包括控制血糖、改善微循环、纠正相关的糖尿病并发症及营养支持等。其他治疗措施主要包括以下六个方面：减压、清创、伤口敷料、控制感染、血管重建及截肢。

1. 减压　Paul W. Brand 教授曾说过“所有问题实际是一个力学问题，而不是医学问题”，可见减压在糖尿病足治疗中的作用。通过限制站立及行走可以有效地对足部溃疡减压，此外可通过器械协助减压，包括拐杖、完全接触支具（完全按照足部形态塑形）或其他支具及个体化鞋垫等。

2. 清创　糖尿病治疗过程中要处理好局部与整体的关系，忌只见局部伤口，忽略全身状态的做法。局部伤口清创是糖尿病足治疗的重要手段，但也不宜过分清创手术处理以防止坏疽蔓延扩大。清除坏死组织时宜采用蚕食的方法，逐渐清除坏死组织。

3. 伤口敷料　传统敷料如纱布、绷带等，其较为经济、有一定吸收性、可松散填塞伤口并且具有较好的清创效果，但是伤口容易干燥损伤、无法吸收多量的渗液、伤口周围皮肤容易浸湿及溃烂、肉芽容易受损、上皮层不易移行增生。近年来湿润性伤口敷料不断涌现，为糖尿病足的治疗提供了更多手段，包括油纱敷料、透明薄膜类敷料、渗液吸收类敷料（水胶体敷料、泡沫类敷料、藻酸盐敷料等）、清创类敷料（水凝胶敷料、酶学清创敷料等）、银离子敷料及生物活性敷料等。临床诊治糖尿病足过程中应根据足溃疡愈合过程的不同阶段选择合适的敷料。

4. 血管重建　主要通过外科手术及介入对阻塞血管进行血管重建。

5. 控制感染　对于无感染伤口无证据支持使用抗生素。对于表浅足溃疡，感染的病菌主要为金黄色葡萄球菌和（或）链球菌。对于骨髓炎和深部脓肿，其病菌可能包括多种需氧的 G^+ 细菌、G^- 杆菌，如大肠杆菌、变异杆菌、克雷伯菌属及厌氧菌，如类杆菌属、链球菌。抗感染治疗一定应考虑病原学情况，此外足溃疡者合理采集标本，进行细菌培养及药敏可有效地指导抗感染治疗。

6. 截肢　常见的截肢手术指征包括：无法控制的感染；无法控制的静息疼痛及足部大面积坏疽。

第六节　糖尿病与感染

1 型和 2 型糖尿病患者的感染发生率较高，而且比较严重，许多常见的感染在糖尿病人群中发生更频繁、更严重。在高血糖高渗状态，一些罕见的感染如鼻脑型毛霉菌病、气肿性胆囊炎、恶性或坏死性外耳炎等也会光顾糖尿病患者。侵袭性外耳炎往往继发于外耳道周围软组织的铜绿假单胞菌感染，常常以疼痛和分泌物为首发症状，然后迅速进展为骨髓炎和脑膜炎。糖尿病与感染是两种相互影响的疾病，糖尿病患者易于并发感染，而感染又可引起和加重糖尿病。据报道糖尿病并发医院感染的病例占住院病例的 0.41%，占住院糖尿病患者的 36.65%，占全院感染构成比的 9.52%。

【糖尿病患者易患感染因素与机制】

研究显示糖尿病患者易患感染的危险因素包括年龄、糖尿病病程、住院天数、抗菌药物的使用、血糖的控制程度、手术及侵入性操作、糖尿病的并发症及糖尿病患者的慢性基础性疾病等。糖尿病医院感染的主要部位为肺部感染，其次为泌尿道感染、切口感染及肠道感染、口腔感染等。其可能的机制包括：

（一）机体天然的和获得性免疫防御功能降低　天然免疫（innate immunity）是机体对各种理化损伤因素或周围环境改变而启动的快速防御性的体系。经典的天然免疫系统包括巨噬细胞、抗原提呈 B 细胞和树状突细胞。巨噬细胞激活后分泌多种免疫反应因子包括细胞因子，后者可以诱发急性时相反应，分泌和释放大量活性物质。研究证实糖尿病患者免疫功能紊乱，粒细胞的黏附、吞噬能力降低，抑制性 T 淋巴细胞功能低下。T 细胞对植物凝血素（PHA）刺激后的幼稚化反应功能降低。集落刺激因子减少，引起粒细胞分化异常。糖尿病伴营养不良与低蛋白血症时，B 淋巴细胞产生免疫球蛋白，抗体生成明显减少，高血糖还可引起免疫球蛋白与补体发生糖基化，使其功能降低。综上所述，糖尿病患者尤其在合并严重并发症时，由于严重的代谢紊乱，机体天然和获得性免疫的各种防御功能缺陷，包括中和毒素、吞噬功能、细胞内杀菌作用、血清调理素和细胞免疫作用的抑制或下调，因此对入侵微生物的各种抵御反应多被抑制，故糖尿病患者极易感染，且感染严重。

（二）长期高血糖　糖尿病患者体内长期高血糖状态导致细胞介导的免疫和巨噬细胞功能异常，机体免疫功能降低，当细菌、病毒、化学毒素等侵害机体时其反应能力减弱，因而极易感染，且常常比非糖尿病患者严重；另外长期高血糖导致各种体液含糖量增高，有利于外来生物体定居生长和繁殖（如念珠菌和其他真菌类）。

（三）糖尿病慢性并发症　糖尿病患者的高血糖、高血脂可致内皮细胞损伤，单核细胞黏附、迁移、移行进入血管壁分化为巨噬细胞，巨噬细胞吞噬脂质转变成巨噬泡沫细胞。这些细胞因子一方面加剧了血管壁的慢性炎症反应，同时也进一步加重内皮细胞损伤，并促进血管平滑肌细胞增殖及分泌细胞因子，血管平滑肌细胞亦可吞噬脂质而转变成泡沫细胞。故糖尿病患者易发生血管病变，使血管结

构和功能异常，导致局部血液循环障碍，血流缓慢，组织血液供应减少，组织缺氧，影响局部组织对感染的反应。缺氧时有利于厌氧菌生长，严重时可引起组织坏死。糖尿病周围神经和自主神经病变，对外来刺激不敏感，对痛、温、触觉等感觉的保护性反应减退，容易遭受损伤（溃破、挫伤、烫伤），而且不易早期发现，易致感染。由于周围循环差，创伤不易愈合，下肢血管病变易致肢端缺血坏疽甚至截肢致残。研究显示伴有微血管病变的糖尿病患者，抗生素吸收缓慢且减少，可影响其作用，导致感染不愈甚至恶化。伴有神经源性膀胱炎、尿潴留的糖尿病患者容易尿路感染。

【糖尿病感染的临床特点与诊断】

（一）常见的感染

1. 呼吸道感染 肺炎、支气管炎、肺脓肿、肺结核。肺部感染的病原体一般与非糖尿病患者相似，但革兰阴性菌、金黄色葡萄球菌、结核分支杆菌是较常见的病原体。近年革兰阳性球菌感染率渐增多，常见的有肠球菌、表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌等，同时一些少见菌种，如铜绿假单胞菌、变形杆菌、克雷伯菌、白色念珠菌、新型隐球菌等亦明显增多。临床表现为发热、恶寒、咳嗽、咳痰、胸闷胸痛、呼吸急促或伴有恶心、呕吐、腹胀，甚至抽搐昏迷；可闻及支气管呼吸音及湿啰音，血白细胞明显升高，老年或重症者白细胞数可正常，影像学可协助诊断。糖尿病患者患肺结核较非糖尿病患者高2～4倍。临床表现消瘦、咳嗽、咯血、低热、盗汗、胸痛、血沉快、OT试验（结核菌素试验）阳性，影像学检查可协助诊断。

2. 泌尿系感染 肾盂肾炎、尿道炎、膀胱炎、前列腺炎等。女性糖尿病患者发生泌尿系统感染者比非糖尿病患者增加2～3倍。糖尿病患者易并发肾盂肾炎、膀胱炎及真菌性阴道炎，尤其在发生了神经系统并发症之后，神经源性膀胱致尿潴留，或用导尿管后更增加了感染的机会，严重者可致肾衰竭。尿常规检查常可发现白细胞增多，尿培养可有细菌生长。致病菌主要为革兰阴性菌，其中80%是大肠杆菌，其次为变形杆菌、铜绿假单胞菌和厌氧杆菌等。但也可见真菌感染，可能与不适当地应用广谱抗生素有关，其中膀胱炎和肾盂肾炎最常见，偶可并发急性肾乳头坏死。值得注意的是部分患者表现为无症状性菌尿。

3. 肝胆道感染 糖尿病时急性和慢性胆囊炎的发生率增高，尤其在肥胖的2型糖尿病患者中，更是多见，往往胆囊炎与胆石症并见。糖尿病患者胆囊往往增大，且收缩功能不良，后者可能是与糖尿病患者合并自主神经病变有关，因此容易继发感染。革兰阴性菌是主要的致病菌，尤其是大肠杆菌。急性胆囊炎的严重后遗症是胆囊坏疽和穿孔。

4. 皮肤及其他感染 因为周围血管神经病变，糖尿病患者的皮肤较易损伤，且不容易发现和自愈，因此糖尿病患者易发生多种皮肤及软组织感染，其中糖尿病患者并发皮肤化脓性感染约占20%。临床上以疮、疖、痈、疽、癣、皮炎、牙周炎、鼻窦炎、中耳炎、胃肠炎等细菌感染为多见，可发生各种化脓性感染；近年来大量广谱抗生素的应用以及糖尿病患者生存期的延长，细菌谱发生了明显的改变。真菌也是糖尿病患者皮肤感染的常见致病菌，表现为足癣、手癣、股癣、妇女外阴部白色念珠菌感染等。糖尿病足感染则主要以金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌多见，革兰阳性球菌亦呈上升之势。主要病原菌对常用抗生素耐药率较高。

（二）糖尿病特殊感染

糖尿病患者出现非糖尿病患者不易被发现的细菌和（或）真菌感染。

1. 鼻脑型毛霉菌病（rhinocerebral mucormycosis，RCM） 毛霉菌（mucoraceae）是广泛存在于自然界的腐物寄生菌，临床表现复杂且诊断困难。原发于鼻窦的毛霉菌病临床少见，多发生在机体衰弱、免疫力低下等慢性消耗性疾病个体（如糖尿病），死亡率很高，达85%～90%。糖尿病并发RCM，早期症状常为发热、眶周及颞部疼痛，逐渐出现眶周皮肤蜂窝织炎并出血坏死，鼻腔黑痂，可并有脑膜刺激征和偏瘫。额叶等部位出血性坏死，镜下可见鼻窦黏膜表面、眼眶及脑内坏死组织有大量毛霉菌。糖尿病RCM好发于糖尿病酮症酸中毒患者，感染部位是鼻部的皮下组织内，属于深部真菌感染，病菌极易通过鼻窦或眼部播散，并感染脑部，故病死率高。一旦诊断应该及时积极控制血糖和酮症酸中毒，并使用两性霉素B等控制霉菌。

2. 恶性或坏死性外耳道炎（necrotizing external otitis，NEO） 坏死性外耳道炎是一种伴有侵袭性骨质破坏的进行性、恶性外耳道炎。多见于老年糖尿病患者或有免疫缺陷的患者。致病菌常为铜绿假单胞菌。临床表现为耳痛，有浆液、脓性耳漏，听力下降，下颌关节运动障碍，也可伴有出血，有臭味。本病炎性骨质破坏可呈进行性发展，常累及腮腺颌后窝、颅底、脑神经和脑组织，最终因出血、脑膜炎、脑脓肿等危及患者生命。糖尿病患者合并进行性发展的外耳道炎，尤其是老年患者或经积极抗炎治疗无效者，应考虑本病，送脓液培养，颞骨X线断层拍片或CT扫描可估计病变范围或有无死骨形成，外耳道峡部底壁出现肉芽组织有助于诊断。

3. 气肿性胆囊炎（emphysematous cholecystitis） 是急性胆囊炎的一种特殊类型，在胆囊发炎的同时，还产生气体，因而也称气肿性胆囊炎、气性胆囊炎或含气性胆囊炎。男性患病为女性的3倍，且大约20%的病例患有糖尿病。细菌，如大肠杆菌、链球菌、葡萄球菌，特别是梭状芽孢杆菌等侵入胆囊，在生长繁殖的过程中产生气体，气泡可出现在胆囊腔内、胆囊壁中、胆囊间隙，偶见于胆管内。气肿性胆囊炎症状常较严重，病情发展很快，患者往往突然感到中上腹或右上腹疼痛，伴有恶心、呕吐，可出现高热和休克。腹部X线平片和CT显示胆囊内积气、组织间气肿，可特征性地显示出胆囊轮廓，站立位摄片可见到气体下有液平面。该病病死率较高，一旦诊断为气肿性胆囊炎，应及时手术治

疗，去除病变组织，应用有效抗生素如大剂量青霉素。

4. 气肿性肾盂肾炎(emphysematous pyelonephritis)是罕见的肾实质及周围组织的以弥漫性坏死为特征的急性坏死性感染性疾病，在肾实质和肾筋膜内产生大量气体。据有关学者观察，本病87%的患者伴有糖尿病，非糖尿病患者气肿性肾盂肾炎几乎常常伴有输尿管梗阻，男女发病之比为1∶1.8。厌氧菌如大肠埃希菌、变形杆菌、克雷伯菌等发酵，葡萄糖产生乳酸和CO_2。现认为CO_2是造成肾及周围组织内含有气体的主要因素。单侧多见，亦有双肾发病者；后者大多数存在尿路梗阻，预后极差，死亡率高达50%。临床上如果遇到反复出现泌尿系统感染的糖尿病患者，血糖控制不理想，伴有发热，病程中出现腰痛或季肋部疼痛时，应警惕发生气肿性肾盂肾炎的可能。B超、KUB检查及双肾CT检查有助于提高气肿性肾盂肾炎等并发症的早期诊断率。B型超声波检查：患侧肾后方受压变形并可见较多气体反射。CT检查：患侧肾实质及相邻肾周可见低密度影和气体影。虽然气肿性肾盂肾炎偶见，但其症状危重，发展迅速，常可并发败血症、感染性休克及急性肾衰竭，需给予尽早诊断和积极治疗。

【糖尿病感染的防治】

糖尿病因感染致死者仍高达10%以上，而老年糖尿病合并感染者死亡率更高。故应加强预防并及早诊断、及早治疗。糖尿病并发感染防治措施原则如下：

(1) 坚持参加适当的体育锻炼，增强体质，增加机体抗病能力。

(2) 注意卫生，加强基础护理，防止皮肤感染和褥疮发生；特别要注意及时治疗甲沟炎、鸡眼、胼胝、脚癣、甲癣等感染，以防细菌扩散。合并末梢神经炎病变者，避免外伤、烫伤。

(3) 积极控制和治疗糖尿病：纠正代谢紊乱，严格控制血糖。一旦合并感染，血糖会明显升高，此时要加强降糖治疗，必要时使用胰岛素强化治疗。

(4) 合理应用抗生素：①通常选择高效、广谱、敏感的杀菌剂，必要时联合用药。②最好根据药敏试验选用抗生素。③较非糖尿病患者感染，本症应用抗生素的剂量较大且时间更长，若为严重的感染，应静脉给药。④伴肝、肾功能损伤者，选择毒副作用小的抗生素，尽量避免使用氨基糖苷类、万古霉素等肾毒性较大的抗生素，必要时需监测血药浓度。⑤注意抗生素与降糖药物的相互作用：氯霉素具抑制肝药酶的作用，可使口服降糖药的血浓度升高，导致低血糖反应。而利福平则引导肝药酶，使口服降糖药降解加速，引起血糖增高。异烟肼也影响糖代谢，导致血糖升高等。⑥联合用药：感染严重者以静脉给药、联合用药为原则。如妥布霉素和替卡西林与庆大霉素联合应用，有协同作用，可提高治疗恶性或坏死性外耳道炎疗效，还可应用多黏菌素b等对铜绿假单胞菌敏感的药物。

(5) 外科治疗：对合并痈、蜂窝织炎、皮肤感染的，常需清创或切开引流等外科治疗；如气肿性肾盂肾炎在内科保守治疗无效的情况下，及时施行了保留肾的切开引流术，疗效较满意。

第七节 糖尿病急性并发症

【糖尿病酮症酸中毒】

糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis，DKA)是常见的糖尿病急性并发症(acute complications of diabetes mellitus)之一。是由于胰岛素活性重度缺乏及升糖激素不适当升高，引起糖、脂肪和蛋白质代谢紊乱，以致水、电解质和酸碱平衡失调，出现高血糖、酮症、代谢性酸中毒和脱水为主要表现的临床综合征。

DKA的发生与糖尿病类型有关，与病程无关，约20%以上新诊断的1型糖尿病和部分2型糖尿病患者可出现DKA。有些糖尿病患者以DKA为首发表现，1型糖尿病有发生DKA的倾向，而2型糖尿病通常在某些诱因下发生。DKA不仅是糖尿病最常见的急性并发症，同时也是内科常见的急症之一，近年来其发病率不断上升，2003年一项统计资料表明，美国每年因DKA入院的患者人数达到11.5万，因此，尽早诊断和及时治疗DKA在临床上有着重要的意义。

(一) 诱因 DKA的诱发因素主要包括以下几个方面：

1. 感染是DKA最常见的诱因，尤其是糖尿病患者伴发急性全身性感染，如肺炎、泌尿道感染、急性胰腺炎、败血症、腹膜炎等常诱发此症。

2. 降糖药物应用不规范诱发DKA已经越来越受到重视。近年来研究表明由于体重增加、低血糖、患者依从性差等因素致使胰岛素用量不足、不适当减量或突然中断已经成为DKA最主要的诱因之一。

3. 某些影响糖代谢的药物，如皮质激素，噻嗪类利尿药，多巴酚丁胺，第二代的神经镇定药等可诱发DKA，而可卡因与DKA的反复发作密切相关。

4. 心肌梗死、脑血管意外、胃肠疾病(呕吐、腹泻等)。

5. 手术、创伤、妊娠、分娩。

6. 饮食不当和心理障碍是1型糖尿病患者DKA反复发作的重要诱因。

(二) 发病机制和病理生理 胰岛素活性的重度或绝对缺乏和升糖激素过多(如胰高血糖素、儿茶酚胺类、皮质醇和生长激素)是DKA发病的主要原因。胰岛素缺乏和胰高血糖素升高是DKA发展的基本因素。胰岛素和胰高血糖素比率下降促进糖异生、糖原分解和肝酮体生成，肝的酶作用底物(游离脂肪酸、氨基酸)产生增加，导致高血糖、酮症和酸中毒(图14-4-7)。

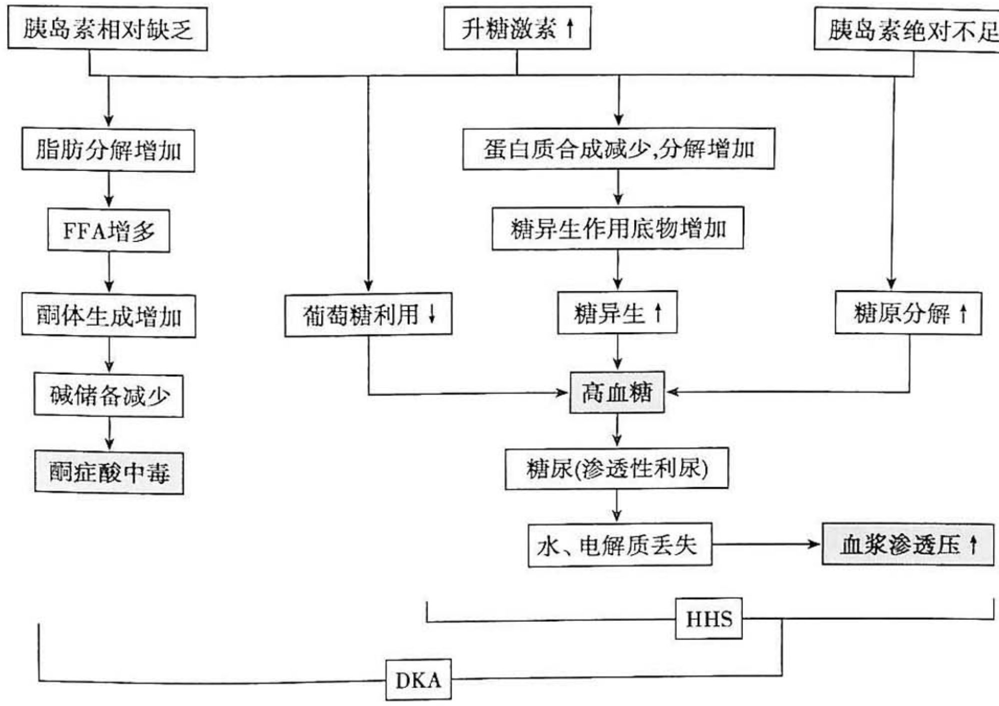


图 14-4-7 DKA 的发病机制

1. 高血糖 DKA 患者的血糖多呈中等程度的升高，主要是由于葡萄糖生成(包括糖原分解和糖异生)增多以及葡萄糖利用(糖酵解、脂肪酸合成和糖原合成)减少所致。胰高血糖素和儿茶酚胺类激素水平升高，胰岛素水平减低促进糖原分解。胰岛素缺乏还可减少 GLUT4 葡萄糖运载体，从而抑制骨骼肌和脂肪组织的葡萄糖摄取，抑制细胞内葡萄糖代谢。

2. 酮症和代谢性酸中毒 酮症是由于脂肪细胞生成游离脂肪酸增多，肝酮体合成增加所致。胰岛素水平下降，儿茶酚胺和生长激素升高促进脂肪分解，生成游离脂肪酸(FFA)和甘油。在 DKA 时，胰岛素高度缺乏，足以促使脂肪分解，生成大量 FFA，同时胰高血糖素和胰岛素的比率增加，降低了丙二酰辅酶 A(CoA)的浓度，导致 FFA 进入线粒体生成酮体。正常情况下，酮体促进胰岛素从胰腺释放，而胰岛素可反馈抑制酮体生成。在胰岛素高度缺乏状态下，无法足够抑制酮体生成，因而致使大量酮体生成。生理 pH 情况下，酮体以酮酸的形式存在，碳酸氢根可中和酮体。DKA 时，由于酮体生成增加，碳酸氢根不断地被消耗，另外，乳酸生成增多，肾排酸失碱加重，再则脱水和休克造成机体排酸(图 14-4-7)障碍，最终导致代谢性酸中毒的发生。

3. 脱水 DKA 时，血糖和血酮浓度升高使血浆渗透压增高，细胞外液高渗时细胞内液向细胞外转移，细胞脱水伴渗透性利尿。蛋白质和脂肪分解加速，大量酸性代谢物的排出带出水分。酮体从肺排出也带出水分。酸中毒失代偿时的厌食、恶心、呕吐使水摄入量减少及丢失过多。这些因素相互和累加作用，引起患者脱水，严重者血容量不足，血压下降，甚至出现循环衰竭。

4. 电解质平衡紊乱 渗透性利尿、呕吐及摄入减少、细胞内外水分及电解质的转移以及血液浓缩等因素，均可导致电解质平衡紊乱。

(三) 临床表现 DKA 起病急，病程通常小于 24 小时，根据酸中毒的程度，可以将其分为轻度、中度和重度。轻度是指只有酮症，无酸中毒(糖尿病酮症)；中度是指除酮症外，伴有轻至中度酸中毒(DKA)；重度是指 DKA 伴意识障碍，或虽无意识障碍，但二氧化碳结合力低于 10mmol/L者。

1. 症状 多数患者起病时有多尿、烦渴多饮和乏力等糖尿病症状加重或首次出现，如未及时治疗，患者病情恶化，可出现恶心、呕吐、食欲减退等症状，少数患者可出现腹痛的症状，腹痛可能由酮症本身或原发病引起，腹痛与酸中毒的严重程度有关，50%～75%的腹痛患者疼痛剧烈似急腹症，临床上容易误诊。DKA 的患者如有胃肠道出血可表现为呕血。约 30%的 DKA 患者可同时伴有高渗状态。发病早期患者多神志清楚，随着病情的进展，常出现不同程度的意识障碍，嗜睡、昏睡或昏迷。另外注意患者有无诱发疾病的表现，如泌尿系统感染的症状，有无咳嗽、发热、寒战，冠心病患者近期胸痛情况等。

2. 体征 体检时，患者常有脱水征象。评价脱水的程度十分重要，患者皮肤、黏膜干燥、弹性下降、眼球下陷提示脱水达 5%，单纯体位性脉搏变化提示细胞外液体丢失约 10%，当出现心率加快、直立性低血压(>15/10mmHg)和脉搏细弱等循环衰竭表现时，体液丢失达 15%以上，当出现卧位低血压，提示严重脱水，体液丢失超过 20%，也可能合并败血症。老年人或自主神经功能紊乱的患者本身可有

直立性低血压，评价此类患者的脱水程度有一定困难。酸中毒时有 Kussmaul 呼吸，部分患者呼气中有烂苹果味（丙酮气味）。合并潜在感染的患者可发热，但是无发热并不能排除感染，因为酸中毒可使血管扩张，导致体温下降，低体温是病情严重的征兆，提示预后不良。

（四）实验室及辅助检查　体格检查、高血糖和酮尿强烈提示 DKA，而 DKA 的确诊需要进行一系列详细的实验室检查，包括血浆葡萄糖、血尿素氮/肌酐、血酮体、电解质、血渗透压、尿常规、尿酮体、动脉血气分析和计算阴离子间隙等，其他的辅助检查还包括心电图、胸片和血培养。

1. 尿液检查　尿糖、尿酮常呈强阳性，当肾功能严重损害时，肾小球滤过率减少，而肾糖阈及酮阈升高，可出现尿糖与酮体减少，甚至消失，此时应注意诊断应以血酮为主。另外分析酮体水平时还需注意，重度 DKA 机体缺氧时，有较多的乙酰乙酸被还原为 β-羟丁酸，此时尿酮测定反应呈阴性或弱阳性，DKA 病情减轻后，β-羟丁酸转为乙酰乙酸，使尿酮反应呈阳性或强阳性，避免错误分析病情。

2. 血糖和血酮　血糖升高，一般在 16.7～33.3mmol/L（300～600mg/dl），超过 33.3mmol/L 时多伴有高渗状态或有肾功能障碍。血酮体增高，多在 4.8mmol/L（50mg/dl）以上。当留取尿样有困难或肝、肾功能可能对尿酮测定有影响时，可测定血酮体，一般用酮体粉作血酮半定量测定，正常血酮体 20～40mg/L 时与酮体粉不起呈色反应，当达 100mg/L 时才起反应，故呈阳性反应的血清稀释倍数乘以 10 即是血酮体半定量的 mg/dl 值。DKA 时 1：16 稀释血清仍可呈阳性反应。但需注意，丙酮和 β-羟丁酸的生成速度是乙酰乙酸的三倍以上，而我们通常使用的酮体检测试剂（硝普盐）主要检测乙酰乙酸，测量血清或血浆的 β-羟丁酸能更准确地反映体内酮体的水平。某些药物如卡托普利或青霉胺可能会引起假阳性反应，应注意询问相关病史以免误诊。

3. 血电解质及尿素氮（BUN）、肌酐（Cr）　由于高血糖可导致细胞内水分转移至细胞外，入院时患者血钠水平多降低，而严重脱水时体内总钠耗竭，但由于血液浓缩，血钠可升高。酸中毒时钾向细胞外转移，因此虽然总体钾水平下降，但患者血钾可表现为升高、正常或降低。而胰岛素治疗和纠正酸中毒后，钾离子向细胞内转移，有机酸钾盐经尿液丢失，出现低血钾。机体总氯、磷和镁也有所下降，但由于脱水和高血糖，血中浓度高低不定。血尿素氮（BUN）和肌酐可轻、中度升高，经治疗后仍高者提示肾功能受损。

4. 血酸碱度　最常见的酸碱平衡紊乱是代谢性酸中毒，血 pH 和二氧化碳结合力（CO_2CP）及 HCO_3^- 下降，阴离子间隙明显增大[$AG = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$]。但也能出现其他情况，如高氯性酸中毒（AG 正常），合并明显呕吐时可能出现代谢性碱中毒。高氯性酸中毒多出现在 DKA 治疗中，由于补充了大量液体和氯化钠，尿酮排泄，血碳酸氢盐浓度随之下降，血氯增多，出现正常 AG 性高氯性酸中毒。DKA 时大量呕吐使氯离子丢失过多，出现代谢性碱中毒，血清氯离子浓度下降，碳酸氢盐浓度正常。

5. 其他　DKA 患者血常规检查白细胞可增多，无感染时也可高达 10×10^9/L，尤以中性粒细胞增高更为显著，如白细胞计数超过 25×10^9/L 强烈提示患者有感染，需要密切随访。血游离脂肪酸、甘油三酯、脂蛋白可升高。最近研究发现，16%～25%的 DKA 患者血淀粉酶和脂肪酶可有非特异性的增高，如同时伴随明显腹痛，还需与急性胰腺炎鉴别。

（五）诊断和鉴别诊断　详细地询问病史和发病过程，结合体检发现意识障碍、Kussmaul 呼吸、脱水、休克等临床表现，要考虑 DKA 的可能性。实验室检查示尿糖和酮体强阳性，同时血糖、血酮明显升高，且血 pH 和二氧化碳结合力降低，则无论有无糖尿病病史，均可诊断为 DKA。

DKA 主要包括高血糖、酮症和代谢性酸中毒三联症，而糖尿病其他急性并发症也可有这些代谢紊乱，出现类似 DKA 的表现。DKA 与其他急性并发症的鉴别见表 14-4-14。

表 14-4-14　DKA 与其他并发症鉴别

	DKA	高糖高渗状态	乳酸性酸中毒	低血糖
病史	糖尿病及感染、胰岛素停药或中断诱因史	年龄较大的糖尿病患者，常有呕吐、腹泻史	肝肾功能不全、休克、服双胍类药物病史	糖尿病史、进餐少、活动过度或注射胰岛素后未进食
症状	数小时起病，有恶心、呕吐	起病慢，口渴明显、嗜睡、昏迷	起病较急，厌食、恶心、原发病症状	起病急，以小时计算，有交感神经兴奋表现
体征				
皮肤	失水、干燥	严重脱水	失水、潮红	潮湿、多汗、苍白
呼吸	深、快(Kussmaul)	快	深、快	正常
脉搏	细速	细速	细速	速而饱满
血压	下降或正常	下降	下降	正常或稍高

续表

	DKA	高糖高渗状态	乳酸性酸中毒	低血糖
检查				
尿糖	++++++	++++	阴性	阴性
尿酮	+～+++	阴性或+	阴性	阴性
血糖	升高，多为16.7～33.3mmol/L	显著升高，多>33.3mmol/L	正常或升高	显著降低，<2.5mmol/L
pH	降低	正常	降低	正常
阴离子间隙	升高	正常	升高	正常或轻度升高
血浆渗透压	升高	显著升高>330mOsm/kgH_2O	正常	正常
乳酸	升高	正常	显著升高	正常

（六）治疗 DKA一经诊断，应立即治疗，并启动代谢和心、肾功能监护，观察神志变化。治疗重点是纠正病理生理变化、补充液体和电解质，控制血糖，纠正酸碱失衡，去除诱因，防止可能导致复发的因素。具体治疗方案应根据患者病情轻重决定，对于轻度DKA患者应鼓励进食、进水，补充胰岛素，以利血糖的下降和酮体的消除，中、重度酮症酸中毒应用小剂量胰岛素疗法，纠正水、电解质及酸碱平衡紊乱。

1. 胰岛素治疗 DKA发病的主要因素是胰岛素缺乏，因此，迅速补充胰岛素是治疗的关键。目前多采用小剂量普通胰岛素持续静脉滴注的方法，可以有效抑制脂肪分解和肝糖异生，且并发症（如低血糖、低血钾、低血磷、低血镁症、高乳酸血症和渗透压失调）发生率低。

绝大多数患者在补液的同时即应开始胰岛素治疗，先给予0.1U/kg体重的普通胰岛素静脉负荷量，随后采用普通胰岛素生理盐水溶液，以0.1U/(kg·h)的速度持续静脉滴注，成人通常用5～7U/h，一般不超过10U/h。如患者合并休克或血钾低于3.3mmol/L，在使用胰岛素治疗之前需先补液或补钾，待休克纠正，血钾升至3.3mmol/L以上后，尽快使用胰岛素。静脉滴注胰岛素后其血浓度足以抑制脂肪分解、蛋白分解、酮体生成和肝糖异生，可使血糖每小时下降4.2～5.6mmol/L。每1～2小时密切监测血糖、血酮、血K和其他电解质水平，必要时监测肾功能和血气分析，及时调整治疗措施。如血糖每小时下降<4.2mmol/L，在排除其他可能导致治疗无效的原因（包括酸中毒恶化和补液不足）之后，需适当增加胰岛素用量，通常每1～2小时可增加胰岛素1U。一旦血糖降至13.9mmol/L以下，可改用5%葡萄糖或糖盐水，按葡萄糖与胰岛素比例（2～4）：1加入胰岛素，如500ml 5%葡萄糖液中加入胰岛素6～12U，胰岛素滴注率下调至0.05U/(kg·h)，持续静脉滴注。当血糖降至11.1mmol/L以下，碳酸氢盐>18mmol/L，pH>7.3，酮体阴性后，可以开始皮下注射胰岛素治疗方案。皮下注射短效胰岛素后，静脉胰岛素仍需继续维持1～2小时以防止血糖回升。

近年来已陆续有报道应用速效胰岛素类似物，如门冬胰岛素（insulin aspart）或赖脯人胰岛素（lispro）每1～2小时皮下注射治疗无并发症的糖尿病酮症酸中毒，可得到与普通胰岛素静脉滴注治疗相似的效果，尚待积累更多经验。

2. 补液 大多数DKA患者存在液体和电解质的丢失，补液不仅能纠正失水，还有助于血糖下降和酮体的清除。先快速静脉输注生理盐水，旨在扩充细胞外容量，恢复肾灌注，最初每小时静脉滴注15～20ml/kg。随后根据脱水程度、血清离子浓度和尿量选择输液类型和速度，在血压已稳定正常但血钠和血渗透压仍较高的患者，可短暂改用0.45%～0.6%的氯化钠[速率4～14ml/(kg·h)]，并加强对神志的观测，一旦血渗透压和血钠有所下降，即应考虑改回用生理盐水（参见高渗性高血糖状态），而血钠较低的患者可继续输注生理盐水[速率4～14ml/(kg·h)]。补液应先快后慢，如无心力衰竭，在开始1小时内输入1000～1500ml，以后根据血液、心率、每小时尿量、周围循环状况决定输液量和速度，在第3～6小时输入1000～2000ml，第1个24小时输液总量一般为4000～5000ml，严重失水者可达6000～8000ml。如治疗前已有低血压和休克，快速补液不能有效升高血压时，应输入胶体溶液，并采用其他抗休克措施。老年患者、充血性心力衰竭或肾功能不全患者需酌情调整补液速度和液体种类。儿童患者的补液速度为前4小时10～20ml/(kg·h)，一般不超过50ml/(kg·h)。补液速度需控制，在48小时以上纠正脱水。脱水和渗透压纠正过快导致脑水肿的情况尽管少见，但是后果严重，而且在儿童中发生率相对较高。

3. 纠正电解质紊乱 通过输注生理盐水，低钠、低氯血症一般可获纠正。DKA时总体钾丢失严重[估计损失量3～5mmol/kg]。补液、胰岛素治疗和纠正酸中毒使钾离子向细胞内转移，血钾水平更低。为了防止低血钾，在开始治

疗时，只要患者血钾<5.5mmol/L，且尿量足够，即可开始补钾，并注意血钾和心电监测。如治疗前已有高血钾，等血钾降至正常范围开始补钾。每升液体需加入 20～40mmol 钾。为了防止血氯增加，可用磷酸钾或醋酸钾替代氯化钾治疗。通过治疗要使血钾>3.5mmol/L。如治疗前血钾低于 3.3mmol/L，在使用胰岛素之前需先补钾，血钾升至 3.3mmol/L(3.3meq/L)以上后，再开始使用胰岛素。

DKA 时磷缺乏也十分常见，当血磷严重下降，低于 0.48mmol/L，且血钙正常才考虑补磷。小剂量静脉应用磷酸钾合并氯化钾较为安全和有效。一旦患者可以进食，则推荐口服补磷。

4. 补碱　DKA 患者经上述治疗后，酸中毒随代谢紊乱的纠正而恢复，通常不需要补碱。而当血 pH 低至 6.9～7.1 时，可引起一些不良心血管反应，包括低血压、心脏输出量降低、外周血管阻力降低，肺动脉阻力增高、心动过缓和心律失常；也可导致肾和肠系膜缺血、脑血管扩张、脑脊液压力增高和昏迷，使缓冲碱剩余大大减少，也可引起胰岛素抵抗，则应予以补碱治疗，但过多过快补碱会产生不良反应，包括碱中毒，脑脊液 pH 反而降低、低钾血症、容量负荷过量、组织氧化作用改变和酮体生成过多。因此，除非 pH 低于 7.0 或出现明显的酸中毒临床表现，否则补碱治疗需慎重。如 pH 在 6.9～7.0 时，以 50mmol/L 碳酸氢钠，稀释于 200ml 的 0.45%盐水中 1 小时内滴完；如 pH<6.9，以 100mmol/L 碳酸氢钠，稀释于 400ml 的 0.45%盐水中 2 小时内滴完。30 分钟后复查血 pH，若 pH 仍低于 7.0，可再次补充碳酸氢钠，如 pH 升至 7.2，即可停止补碱。

5. 诱因和并发症治疗

(1) 感染：既可是诱因，也可是并发症，常因 DKA 的严重症状而被忽略，须予以针对性的处理，以免影响整体疗效。

(2) 肺水肿、呼吸窘迫：常见于老年人，可能是补液速度过快、左心室功能不全或毛细血管瘘综合征。因此，动态监测氧饱和度、液体出入量甚至有创性血流动力学检查均十分必要。

(3) 心力衰竭、心律失常：年老或合并冠心病尤其是急性心肌梗死、输液过多等可导致心力衰竭和肺水肿，应注意预防，一旦出现，及早治疗。血钾过低、过高均可引起严重心律失常，应在心电监护下，尽早发现，及时治疗。

(4) 肾衰竭：DKA 时失水、休克，或原来已有肾病变以及治疗延误等，均可引起急性肾衰竭。注意预防，一旦发生，及时处理。

(5) 脑水肿：是 DKA 最严重的并发症，多见于儿童，约占儿童患者的 1%，成人少见。就诊时二氧化碳分压较低和血尿素氮水平高，治疗时血钠上升缓慢，需要补充碳酸氢钠治疗的患者均有出现脑水肿的威胁。儿童患者脑水肿的发生与补液速度或血糖降低速度无明显相关性。儿童 DKA 患者在治疗过程中突发神志改变，需警惕脑水肿可能，一旦发现，应采用高渗性脱水治疗。

【高渗性高血糖状态】

高渗性高血糖状态（hyperosmolar hyperglycemic state，HHS）是糖尿病严重急性并发症之一，多发生于那些已有数周多尿、体重减轻和饮食减少病史的老年 2 型糖尿病患者，指上述患者最终出现的精神错乱、昏睡或昏迷的状态。临床上多表现为严重高血糖而基本上无酮症酸中毒、血浆渗透压升高、失水和意识障碍等精神神经系统症状。

HHS 的常见诱因有感染、急性胃肠炎、胰腺炎、脑血管意外、严重肾疾患、血液或腹膜透析、水摄入不足、大量摄入含糖饮料等；许多药物也可成为 HHS 的诱因，包括糖皮质激素（尤其是肾移植患者）、利尿药（如噻嗪类和呋塞米）、免疫抑制剂、氯丙嗪等；大量输注葡萄糖、长期静脉内营养支持亦可诱发或促进 HHS 的发生。

（一）发病机制和病理生理学　HHS 是体内胰岛素相对缺乏使血糖升高，并进一步引起脱水，最终导致的严重高渗状态。胰岛素相对不足、液体摄入减少是 HHS 的基本病因。胰岛素缺乏促进肝葡萄糖输出（通过糖原分解和糖异生）、损伤了骨骼肌对葡萄糖的利用（见上文 DKA），高血糖的渗透性利尿作用导致血容量不足，如补液不充分，患者病情加重。另外，HHS 的发生发展受到一系列因素的影响：存在感染、外伤、脑血管意外等诱发因素的情况下，胰岛素分泌进一步减少，对抗胰岛素的激素水平升高，血糖明显升高；HHS 多发生于老年患者，口渴中枢不敏感，加上主动饮水的欲望降低和肾功能不全，失水常相当严重，而钠的丢失少于失水，致血钠明显增高；脱水和低血钾一方面能引起皮质醇、儿茶酚胺和胰高血糖素等升糖激素的分泌增多，另一方面进一步抑制胰岛素分泌，继而造成高血糖状态的继续加重，形成恶性循环，最终导致 HHS 发生。

HHS 与 DKA 都是由于胰岛素缺乏而引起的糖尿病急性并发症，DKA 主要表现为高血糖、酮症和酸中毒，而 HHS 以严重高血糖和高渗透压为特征。这两种代谢紊乱临床表现的差别，可能的原因为：①HHS 时胰岛素只是相对缺乏，分泌的胰岛素虽足以抑制脂肪分解和酮体生成，但却不能抑制糖异生，故主要为血糖的明显升高；但在 DKA 胰岛素是高度缺乏，已不能抑制酮体生成；②胰高血糖素等升糖激素升高较轻，促进脂肪分解和生酮作用较弱；③HHS时失水严重，不利于酮体产生；④部分 HHS 患者血浆非酯化脂肪酸水平高而无酮症，提示肝生酮功能障碍；⑤严重高血糖和酮体生成之间可能存在拮抗作用。由此可见，HHS 与 DKA 是不同程度的胰岛素缺乏所导致的两种状态，两者可能同时存在，实际上，1/3 的高血糖患者可同时表现出 HHS 和 DKA 的特征。

（二）临床表现　HHS 发病率低于 DKA，多见于 60 岁以上老年人，男女发病率大致相同，约 2/3 患者过去有糖尿病病史，且多为 2 型糖尿病。HHS 起病多隐匿，从发

病到出现典型的临床表现一般为1～2周，偶尔急性起病。患者起病初期多有口渴、多饮、多尿、乏力等糖尿病症状出现或加重，可同时伴有恶心、呕吐、食欲减退、反应迟钝、表情淡漠等临床表现。随着病情进展，逐渐出现典型的HHS临床表现，主要表现为严重脱水和中枢神经系统损害。

HHS患者常有严重的脱水征，体格检查可见皮肤黏膜干燥、弹性减退，眼球凹陷，唇舌干裂，随着病情进展，可出现脉细速，卧位时颈静脉充盈不全，直立性低血压等周围循环衰竭表现。不少患者就诊时已处于休克状态，但因脱水严重，体检时可无冷汗。部分患者虽有严重脱水，但因血浆的高渗状态促使细胞内液外出，补充了血容量，可能掩盖了失水的严重程度，而使血压仍然维持正常。

HHS患者中枢神经系统损害的症状非常突出，患者意识水平主要决定于血浆渗透压升高的程度。通常患者血浆有效渗透压超过320mOsm/kg H_2O时，即可出现精神症状，如淡漠、嗜睡等，而当患者血浆有效渗透压超过350mOsm/kg H_2O时，可有定向力障碍、幻觉、上肢拍击样粗震颤、癫痫样抽搐、失语、偏盲、肢体瘫痪、昏迷及锥体束征阳性等表现。这些体征提示患者可能有因脱水、血液浓缩或血管栓塞而引起的大脑皮质或皮质下损害。经治疗后，上述神经系统症状、体征多可完全恢复正常，但少数患者可能在HHS纠正后一段时间内仍遗留部分中枢神经系统损害表现。

HHS常由严重的并发疾病如心肌梗死或脑卒中诱发。败血症、肺炎和其他一些感染是HHS常见的诱因。另外，一些导致机体抵抗力下降的因素如脑卒中前或痴呆对HHS的发生发展有促进作用。所以在处理HHS患者时也应注意有无诱发疾病表现，及时纠正。

（三）实验室检查

1. 尿液检查 尿糖强阳性，肾功能不全可使肾糖阈值升高，但尿糖阴性者罕见；尿酮阴性或弱阳性；可有蛋白尿和管型，与肾小管功能受损有关。

2. 血液检查 HHS患者主要的血生化指标检查与DKA的比较见表14-4-15。最显著的特征是高血糖、高血渗透压和肾前性氮质血症。血酮体正常或略高，半定量测定多不超过4.8mmol/L(50mg/dl)。另外，因血糖每升高5.6mmol/L，血钠下降1.6mmol/L左右，HHS时存在严重高血糖，可造成血钠水平假性降低。渗透压可直接测定，也可用公式计算，即血浆总渗透压（mOsm/kg H_2O）＝2×（Na^+＋K^+）＋血糖（mmol/L）＋BUN（mmol/L），因BUN能自由通过细胞膜，不构成细胞外液的有效渗透压，略去BUN的值即为有效血浆渗透压。HHS时，有效血浆渗透压明显升高，一般在350mOsm/kg H_2O以上。

表14-4-15 糖尿病酮症酸中毒（DKA）和高渗性高血糖状态（HHS）实验室检查

	DKA	HHS
血糖*，mmol/L(mg/dl)	13.9～33.3(250～600)	33.3～66.6(600～1200)
血钠，mmol/L	125～135	135～145
血钾*，mmol/L	正常或升高**	正常
血镁*，mmol/L	正常**	正常
血氯*，mmol/L	正常	正常
磷酸盐*，mmol/L	降低	正常
血肌酐，μmol/L(mg/dl)	轻度升高	中度升高
血浆渗透压（mOsm/kgH_2O）	300～320	330～380
血酮*	＋＋＋＋	＋/－
碳酸氢盐*，mmol/L	＜15mmol/L	正常或轻度减低
动脉血pH	6.8～7.3	＞7.3
动脉血PCO_2，mmHg	20～30	正常
阴离子间隙*［Na^+－(Cl^-＋HCO_3^-)］，mmol/L	明显增高	正常或轻度升高

注：*治疗过程中会发生极大变化；**血浆水平表现为正常或增高，机体的储备量减少

（四）诊断与鉴别诊断 HHS的诊断并不困难，关键要提高对本病的认识和警惕，及早发现，及时治疗。如发现中、老年患者有显著的精神障碍和严重的脱水，而无明显的深大呼吸，应考虑到发生本病的可能，并立即作相应实验室检查和辅助检查，包括血糖、血酮、血电解质、血尿素氮和肌酐、血气分析、尿糖、尿酮体、心电图等。HHS的诊断依据是：①中、老年患者，血糖≥33.3mmol/L；②有效血浆渗透压≥320mOsm/kg H_2O；③血清碳酸氢根≥15mmol/L或

动脉血 pH≥7.30;④尿糖强阳性,血酮体阴性或弱阳性。另外,要注意 HHS 有并发 DKA 或乳酸性酸中毒的可能性,因此诊断依据中的①、③或④不符合时不能作为否定诊断的依据。但 HHS 患者均存在明显的高渗状态,如昏迷患者血浆有效渗透压低于 320mOsm/kg H_2O,应考虑到其他疾病引起昏迷的可能性,HHS 与其他疾病的鉴别见表 14-4-14、表 14-4-15。

(五)治疗 对患者需启动代谢、心、肾功能监护,并观察神经系统症状和体征变化。

血容量不足和高血糖是 HHS 和 DKA 的共同主要特征。因此在这方面的治疗有共同的特点,而 HHS 基本上无酸中毒或甚轻微,DKA 则酸中毒明显,因而 HHS 对胰岛素的需要量远较 DKA 为小。在 HHS 和 DKA 时,监测患者液体补液情况,实验室检查结果和胰岛素输注率至关重要。另外,应积极寻找和去除诱发因素。HHS 患者由于病程长,液体丢失和脱水的情况较 DKA 更加显著。HHS 患者通常年龄比较大,更容易发生精神状态的改变和伴发其他威胁生命的疾病。因此即使予以及时治疗,HHS 患者的死亡率仍然比 DKA 要高(临床统计显示死亡率可高达 15%),故要特别强调预防、早期诊断和治疗。

1. 补液 HHS 患者均有严重脱水,而高渗状态引起的脑细胞脱水是威胁患者生命的主要原因,单纯补液即可使血糖每小时下降 1.1mmol/L(20mg/dl),可使血浆渗透压下降,减轻脑细胞水肿。因此积极补液在治疗中至关重要,对预后起决定性作用。

对 HHS 患者而言,首选生理盐水,因生理盐水的渗透压为 308mOsm/kg H_2O,相对于 HHS 情况下的血浆高渗透压而言是低渗的。输注生理盐水能迅速有效地补充血容量,改善肾功能并降低血糖。如治疗前已有休克,可先补充生理盐水和适量胶体溶液,以尽快纠正休克。如无休克,经输注生理盐水 1000～2000ml 后,血浆渗透压仍 > 350mOsm/kg H_2O,血钠 > 155mmol/L,可谨慎给一定量的低渗溶液(0.45%～0.6%盐水),并在中心静脉压及血浆渗透压监测下调整补液量和速度;当渗透压降至 330mOsm/kg H_2O 时,再改为等渗溶液。治疗过程中应注意大量使用生理盐水可使患者的血钠和血氯升高,导致高氯血症。

5%葡萄糖液的渗透压为 278mmol/L,虽为等渗,但糖浓度约为正常血糖的 50 倍,5%葡萄糖盐水的渗透压为 586mmol/L,因此,在治疗早期两者均不适用,以免加剧高血糖、高血钠及高渗状态。当血糖降至 16.7mmol/L (300mg/dl)时,可开始输入 5%葡萄糖液并酌情加用胰岛素。

输液总量一般按患者原体重的 10%～12%估算,补液速度应先快后慢,通常开始 2 小时内输 1000～2000ml,头 12 小时给输液总量的 1/2 再加上当日尿量的液体量,其余在 24 小时内输入。输液中要观察尿量、心功能、神经系统表现和体征变化,必要时监测中心静脉压。

2. 胰岛素治疗 与 DKA 的治疗一样,尽管最初的补液和容量扩张可以降低血糖,HHS 患者仍需要胰岛素治疗,由于患者一般对胰岛素比 DKA 患者敏感,通常所需胰岛素的剂量比酮症酸中毒时少。

目前多主张小剂量胰岛素治疗方案,可先静脉推注普通胰岛素 5～10U,继续用静脉滴注维持治疗(3～7U/h)。血糖和电解质等的监测要求与 DKA 相似。当患者血糖降至 16.7mmol/L,血浆渗透压 < 330mOsm/kg H_2O 时,转为第二阶段治疗,改用 5%葡萄糖或糖盐水,按葡萄糖与胰岛素比例(2～4):1 加入胰岛素,若此时血钠低于正常值,用 5%葡萄糖盐水效果更佳。持续静脉输注胰岛素,直到患者恢复正常饮食,且可以用皮下注射胰岛素控制血糖为止。患者出院时均需用胰岛素控制血糖,部分患者日后可试改用口服降糖药物治疗。

3. 补钾 HHS 患者体内钾丢失严重,约丢失 5～10mmol/kg,总量可达 400～1000mmol,因为高血糖引起渗透性利尿,部分患者有酸中毒,细胞内钾移向细胞外,患者治疗前血钾往往正常,而在输注生理盐水的过程中可出现低钾血症。因此,只要患者血钾不高,尿量充足,治疗开始时即应补钾,可在 1000ml 生理盐水中加入 10%氯化钾,每天可补 4～6g,另外应鼓励患者同时口服补钾。静脉补钾过程中需监测血钾和心电图,如患者肾功能不全,补钾时尤应注意。

4. 其他治疗 注意纠正电解质紊乱,积极去除诱因,输氧,尿少者可静脉静滴呋塞米,特别是高钠血症患者。对于合并 DKA 的患者,应按 DKA 治疗原则纠正酸中毒。对昏迷患者需加强护理,留置导尿管以观察尿量变化,并选用适当抗生素以预防和控制感染,密切观察患者病情变化。

〖乳酸性酸中毒〗

乳酸性酸中毒(lactic acidosis)是由于各种原因导致组织缺氧,乳酸生成过多,或由于肝的病变致使乳酸利用减少,清除障碍,血乳酸浓度明显升高引起。它是糖尿病的急性并发症之一,多发生于伴有全身性疾病或大量服用双胍类药物的患者。

(一)发病机制与分类 当组织缺氧时,线粒体功能障碍,丙酮酸堆积在胞浆转化成乳酸,从而引发乳酸性酸中毒。正常情况下,机体代谢产生的乳酸主要在肝中氧化利用,或被转变成糖原储存,少量乳酸经肾排出。而在肝肾疾病的情况下,乳酸利用和排出减少也可诱发和加重乳酸性酸中毒。乳酸性酸中毒分为先天性和获得性两大类。先天性乳酸性酸中毒是由遗传性酶的缺陷(如葡萄糖-6-磷酸酶、丙酮酸脱氢酶和丙酮酸羧化酶),造成乳酸、丙酮酸代谢障碍引起。而获得性乳酸酸中毒根据发病原因主要分为 A 型和 B 型两大类,具体如下:

1. A 型 由组织缺氧引起,见于各种休克、贫血、右心

衰竭、窒息、低氧血症、CO 中毒等。

2. B型 非组织低氧所致。

(1) 系统性疾病引起:见于糖尿病、恶性肿瘤、肝衰竭、严重感染、尿毒症、惊厥、胰腺炎及胃肠病等。

(2) 药物及毒素引起:多见于双胍类、果糖、山梨醇、甲醇、乙醇、水杨酸类及乙二醇、可卡因、氰化物、儿茶酚胺等。

(二) 临床表现 患者起病较急,有深大呼吸(不伴铜臭味)、神志模糊、嗜睡、木僵、昏迷等症状,可伴有恶心、呕吐、腹痛。缺氧引起者有发绀、休克及原发病表现。药物引起者常有服药史及各种中毒表现。系统性疾病引起者,除原发病症状外,以酸中毒为主。但本病症状与体征可无特异性,轻症者临床表现可不明显,可能仅表现为呼吸稍深快,常被原发或诱发疾病的症状所掩盖,应注意避免误诊或漏诊。

(三) 实验室检查 患者乳酸浓度多超过 5mmol/L,有时可达 35mmol/L,血乳酸浓度超过 25mmol/L 的患者通常预后不佳。丙酮酸浓度相应升高达 0.2～1.5mmol/L,乳酸/丙酮酸≥30∶1。HCO_3^- 明显降低,常<10mmol/L,CO_2 结合力常<9mmol/L,阴离子间隙[Na^+ + K^+ - (HCO_3^- + Cl^-)]常>18mmol/L,一般为 25～45mmol/L。酮体可正常或轻度升高。

另外乳酸性酸中毒的患者血白细胞多明显升高。

(四) 诊断 乳酸性酸中毒是糖尿病的急性并发症之一,其发生率低,死亡率高,预后较差,因此早期的诊断对其治疗有着重要意义。对口服双胍类药物的糖尿病患者如出现严重的酸中毒而血酮体无明显升高应考虑到本病的可能,如患者血乳酸>5mmol/L,乳酸/丙酮酸≥30∶1,HCO_3^-<10mmol/L,阴离子间隙>18mmol/L,可诊断为糖尿病乳酸性酸中毒。

(五) 治疗 乳酸性酸中毒应以预防为主。因为双胍类药物可诱发乳酸性酸中毒,而肝肾功能不全者,药物在体内的代谢、降解、排泄减少,可导致双胍类药物在体内蓄积,引起乳酸性酸中毒,因此对于肝肾功能不全的患者应尽量避免使用双胍类药物,以免发生本症。而一旦发生乳酸性酸中毒,应积极地治疗,其治疗注意以下几点:

1. 病因治疗和对症处理 积极寻找乳酸性酸中毒的诱因,停用双胍类药物,胰岛素不足诱发者应采用胰岛素治疗。缺氧的患者应立即予以吸氧,休克者应积极补液扩容改善组织灌注,减少乳酸产生,促进利尿排酸。另外在治疗过程中,密切监测患者的生命体征变化,及时检测血乳酸、血气分析、血糖和血电解质。

2. 纠正酸中毒 酸中毒经确诊后应立即治疗,目前主张给予小剂量 $NaHCO_3$ 持续静脉滴注的方式,使 HCO_3^- 上升 4～6mmol/L,维持在 14～16mmol/L,动脉血 pH 高于 7.2。而以往强调的大量 $NaHCO_3$ 静脉滴注的方法多不主张采用,因为大剂量 $NaHCO_3$ 可引起高血钠、高血渗透压,加重了容量负荷,血乳酸反而升高。这是因为碳酸氢钠静脉滴注后,CO_2 产生增多,进入细胞使细胞内 pH 下降,加重细胞内酸中毒,可导致心肌收缩力减弱,心排血量减少,组织血氧灌注降低,无氧代谢加强,乳酸及氢离子产生增多,加重酸中毒,增加死亡率。

第八节 妊娠与糖尿病

妊娠合并糖尿病有两种情况,即妊娠糖尿病(gestational diabetes)和妊娠前糖尿病。妊娠糖尿病通常是妊娠后半期β细胞储备功能不足以平衡胎盘激素引起的胰岛素抵抗所致。妊娠糖尿病虽然没有症状,但会发生死产、巨大胎儿和产伤等合并症的危险。

在妊娠前已诊断的糖尿病称为妊娠前糖尿病。由于1型和2型糖尿病的发病率有年龄差异,既往认为妊娠糖尿病大多是1型糖尿病。但是随着高龄孕妇的增多,2型糖尿病的患病率亦增高。在妊娠的中、后期,妊娠糖尿病对胎儿生长发育有影响,也可引起死产,而在1型和2型妊娠前糖尿病中,妊娠还可能引发母亲或胎儿合并症。在胚胎发育和器官形成期,代谢紊乱引起自然流产和胎儿先天性畸形的危险增加;伴有合并症的糖尿病患者,妊娠后期的胎盘血管病变对血流中氧和营养的供应会有不良的影响。

【妊娠糖尿病】

定义:妊娠时发生或是第一次确诊的任何程度的糖耐量减低。

(一) 病因和发病机制 所有妊娠妇女的糖代谢都有一定程度的变化,但是只有少数人发生妊娠糖尿病。大多数妊娠糖尿病患者的致病原因更类似2型糖尿病。妊娠糖尿病妇女的空腹胰岛素水平并不低,但是与糖耐量正常的妇女比较,第1相胰岛素分泌和某一定量血糖刺激的胰岛素分泌反应却降低,OGTT 显示胰岛素分泌延迟。妊娠糖尿病在妊娠早期胰岛素原水平升高,并持续到产后。因此,妊娠糖尿病的发生除了胰岛素抵抗外,还有β细胞分泌胰岛素功能的损害。

(二) 筛查和诊断 妊娠糖尿病风险因素的评估要在第一次围产期检查时进行。具有多种危险因素的高危对象应该尽早进行筛查。第一次筛查阴性者,需要在妊娠24～28周之间重检。对于中危的妇女,在妊娠24～28周之间也要进行筛查。而对于那些低危妇女(符合每一条低危因素)则无须进行筛查(表14-4-16)。

OGTT 试验前要求禁食过夜,试验期历时数个小时,实施起来有一定难度。50g 葡萄糖负荷试验在妊娠24～28周进行,负荷后1小时测定血浆或是血清葡萄糖,尽快进行检测,可以在一天中的任何时刻进行。该筛查方法(表14-4-17)敏感性较高,易推广应用。阳性者需进一步做诊断性 OGTT 试验。

表 14-4-16　妊娠糖尿病筛查

第一步：风险因素的评估		
风险因素的分类	临床特点	筛查或尽快筛查；
高危（只要符合任意一条）	显著肥胖 一级亲属糖尿病 糖耐量受损病史 妊娠糖尿病史	如首次筛查正常， 孕 24～28 周复查
中危	既不属于高危又不属于低危	孕 24～28 周筛查血糖
低危（均需符合）	年龄低于 25 岁 不属于糖尿病高患病率族群 一级亲属中无糖尿病 体重正常 无糖耐量异常史 无产科预后不良史	无须进行血糖筛查

注：根据 2008 年 ADA 糖尿病分类和诊断标准

表 14-4-17　妊娠糖尿病筛查

第二步：血糖筛查		
血糖切点	阳性预测值	敏感度
≥7.8mmol/L(140mg/dl)	14%～18%	～80%
≥7.2mmol/L(130mg/dl)	20%～25%	～90%

注：此检查是在中、高危人群中进行，给予 50g 葡萄糖口服 1 小时后检测。被检者在检查前无须准备，可以在任何时间进行。极高危者则可直接进行空腹血糖和 OGTT 检查

目前用的两个妊娠糖尿病的诊断标准是：75g-2h-OGTT 和 100g-3h-OGTT。这两种 OGTT 检测评价空腹（禁食 8～14 小时）以及负荷后 1 小时和 2 小时血糖水平，100g 试验还评价 3 小时血糖水平。两个标准都是依据任何两个以上时点值超过为阳性（表 14-4-18）。

表 14-4-18　妊娠糖尿病的诊断

100g-3h-OGTT	时间	mmol/L	mg/dl
	空腹	5.3	95
	1h	10.0	180
	2h	8.6	155
	3h	7.8	140
75g-2h-OGTT	空腹	5.3	95
	1h	10.0	180
	2h	8.6	155

注：本表根据 2008 年 ADA 糖尿病分类和诊断标准。上述两种方法的诊断标准都是依据任何两个或两个以上阳性时点。受试者在未禁食（每天≥150g 碳水化合物）3 天以上，禁食过夜，即空腹 8～14 小时后检测

由于妊娠糖尿病以损伤糖耐量为主，空腹血糖水平一般正常。所以如果空腹血糖≥7.0mmol/L(126mg/dl)或是随机血糖≥11.1mmol/L(200mg/dl)的患者，可能是孕前就发生了糖尿病。

（三）治疗　严格的血糖控制可以降低胎儿合并症的风险。但是控制目标过严，母亲有发生低血糖的危险，一些证据表明，控制过严亦有发生小孕龄婴儿的危险。ADA 建议的目标值是全血空腹血糖<5.3mmol/L(95mg/dl)。餐后 1 小时<7.8mmol/L(140mg/dl)和（或）餐后 2 小时<6.7mmol/L(120mg/dl)。

医学营养治疗是妊娠糖尿病的中心环节。饮食方案受孕妇体形、体力活动量和体重增加程度的影响，血糖控制的目标不宜过严，以免引起酮血症或出现尿酮体。对于非低体重的患者，适宜中等程度的热量限制。体重在理想范围的妇女，摄入总热量开始为 126kJ(30kcal)/kg 体重；低于理想体重 80%的妇女，宜提供 167kJ(40kcal)/kg 体重；体重为理想体重 120%～150%的妇女应给予 105kJ(25kcal)/kg 体重；体重为理想体重 150%以上的妇女为 50kJ(12kcal)/kg 体重。然后根据体重增加程度和是否有酮症进行调整。碳水化合物、蛋白质、脂肪分别占总热量的 35%～45%、20%～25%和 35%～40%。妊娠糖尿病妇女早餐后的碳水化合物耐受最差，严格地限制早餐的碳水化合物有助于改善早餐后血糖控制。

约 50%的妊娠糖尿病妇女经单纯的饮食控制后血糖可能仍未达标，需用胰岛素治疗。大多数妊娠糖尿病患者需要 0.7U/(kg·d)，分三次注射。与非妊娠患者一样，2/3 剂量在早餐前，1/3 剂量在晚餐前注射，短效和中效（或长效）胰岛素的比例为 1∶2。从妊娠 20～24 周至 30～32 周，胰岛素剂量约增加 50%。妊娠 30 周以后胰岛素需要量趋于稳定。是否可用二甲双胍需更多循证医学依据。与非糖尿病孕妇比较，妊娠糖尿病孕妇发生高血

压、蛋白尿、水肿、先兆子痫或子痫的概率增高，因此围产期除了控制血糖外，还要监测这些合并症的指标。从妊娠36周开始，每周进行一次生物物理检查，超声检查通常在妊娠38周施行，原因是大孕龄胎儿准备引产和巨大胎儿准备剖宫产。正常孕龄大小胎儿可以等到妊娠40周时再处理，大多数产科专家建议妊娠糖尿病孕妇在妊娠40～41周分娩。

应用胰岛素治疗的妊娠糖尿病患者，分娩时间最好选在早晨，平时晚餐注射的胰岛素不变，分娩日早晨的胰岛素暂停，如果产程延长，可注射平时早餐胰岛素剂量的25%～30%。如果母亲空腹血糖>110mg/dl，可以考虑胰岛素静脉滴注，因为母亲高血糖可引发新生儿高胰岛素血症和产后低血糖。如果母亲注射胰岛素并且能自然分娩，应该输注葡萄糖并维持血糖水平在80～110mg/dl之间，以预防母亲低血糖。

妊娠期的高血糖在分娩后即可下降，因此可停用胰岛素。妊娠时糖尿病的发生越早和胰岛素剂量越大的患者，产后完全恢复的可能性越小。在患者出院前应该检查一次血糖，确定血糖水平已经恢复正常。出院后血糖升高者应该尽早到医院行葡萄糖耐量试验，但不必测糖化血红蛋白。

妊娠糖尿病患者在产后是发生2型糖尿病的高危人群，应该进行干预以延缓或预防糖尿病的发生。

【妊娠前糖尿病】

糖尿病妇女妊娠时可伴发包括视网膜病变、肾病、神经病变、非感知性低血糖、高血压和高胆固醇血症等并发症，母亲的年龄、肥胖、不良生活习惯(如吸烟)和血糖控制不良都是相关危险因素。

White分类方法(表14-4-19)对糖尿病妇女妊娠后胎儿和母亲的风险进行分层。在Joslin医院和其他一些单位的研究发现，B、C和D级患者的预后没有什么差别，F级母亲罹患高血压合并症、胎儿宫内生长停滞和早产的危险增加，新生儿期生存率约为89%～100%。微量蛋白尿是先兆子痫的危险因素。同时罹患高血压和微量蛋白尿的妇女，先兆子痫的发病率为50%。在B、C、D和R级患者中，可以用一个亚级"f"来区别这种附加的风险。

A级以下的妇女需要胰岛素治疗，R、F、RF、H和T级不考虑起病年龄和病程，但是通常病程较长。出现一种合并症即升至下一个级别。

(一) 糖尿病妇女受孕前的准备 1型和2型糖尿病在受孕前应将血糖控制在接近正常水平(表14-4-20)，以减少先天性畸形和自然流产的危险。准备受孕的妇女应该提前到糖尿病和妊娠专科门诊咨询。咨询的内容包括母亲和胎儿风险的评估和降血糖治疗如何达标。母亲的风险评估包括眼科散瞳检眼镜检查和处理。

表14-4-19 妊娠前糖尿病的White分类

妊娠前糖尿病	糖耐量异常，单纯饮食治疗可以维持血糖正常或是需要胰岛素治疗
A级	单纯饮食治疗足以控制血糖，不考虑起病年龄和病程
B级	起病年龄≥20岁和病程<10年
C级	起病年龄10～19岁或病程10～19年
D级	起病年龄<10岁或病程≥20年，或非增殖性糖尿病视网膜病变，或高血压(无先兆子痫)
R级	增殖性糖尿病视网膜病变或玻璃体出血
F级	肾病，尿蛋白>500mg/dl
RF级	R级和F级的条件并存
H级	存在动脉硬化性心脏病的证据
T级	肾移植患者

表14-4-20 受孕前的控制目标

目标	血浆(mmol/L)	全血(mmol/L)
空腹和餐前血糖	4.4～6.1	3.9～5.6
餐后2h血糖	5.6～8.6	5.0～5.6
HbA1c	<7%	尽可能降至正常，避免低血糖

评估其他合并症，并积极进行治疗。①肾功能的测定：测定随机尿微量蛋白/血肌酐。②心脏功能的评估：具有一个或一个以上冠心病危险因素、35岁或以上的妇女应该做心功能评估。冠心病的危险因素包括高血压(血压>130/80mmHg)、吸烟、冠心病家族史、高胆固醇血症[LDL≥2.6mmol/L(100mg/dl)，HDL≤1.0mmol/L(40mg/dl)]或是肾病(微量白蛋白尿或肾病)。可选择心电图、超声心动图和运动负荷试验进行评估。③高血压和(或)微量白蛋白尿的治疗：应该在妊娠前三个月停用ACEI和ARB，必要时可用α-甲基多巴、β受体阻断药和钙拮抗药。④高血脂的治疗：包括他汀类在内的所有降胆固醇药在妊娠期禁用，应该在受孕前停药。妊娠是高甘油三酯血症引发胰腺炎的危险因素。治疗的方法是限制热量摄入，补充中链甘油三酯和静脉注射肝素。

(二) 糖尿病妊娠期的治疗

1. 控制血糖　妊娠期糖尿病患者应在家中检测血糖，并将血糖控制在目标范围内(表14-4-21)。

2. 胎儿监测　在妊娠15～21周做三维超声扫描以评估神经管缺损和其他先天性畸形，妊娠18周时做胎儿径线测量。妊娠20～22周做超声心动图，筛查心血管缺损。妊

娠后3个月开始胎儿监测，包括非应激性试验、生物生理试验和母亲监测胎动，以降低死胎的风险。根据血糖控制状态、合并糖尿病肾病或高血压以及胎儿生长情况决定胎儿监测的次数和频率。

表 14-4-21　受孕后的治疗目标

目标	血浆(mmol/L)	全血(mmol/L)
空腹和餐前血糖	3.9～5.9	3.3～5.3
餐后1h血糖	5.6～8.6	5.0～7.8
餐后2h血糖	5.0～7.2	4.4～6.7
尿酮体	阴性	
HbA1c	正常化	

注：应避免严重低血糖，有非感知性低血糖的患者血糖目标值要放宽，1型糖尿病妊娠妇女常需每天多次胰岛素注射或是持续皮下胰岛素注射(CSⅡ)，而2型糖尿病妊娠者可以选择单纯医学营养治疗或胰岛素强化治疗。基础-冲击疗法，模拟生理性胰岛素分泌模式，即中效或长效胰岛素作为补充基础胰岛素，短效胰岛素或类似物进餐前应用。而CSⅡ只用短效胰岛素即可

3. 临产和分娩　根据胎儿体重以及是否存在活动的视网膜病变来决定分娩方式。生产和(或)剖宫产前维持血糖水平正常十分重要，分娩前一天晚上，睡前胰岛素应该如常注射，待产日早晨可给予小剂量中效胰岛素，如受孕前剂量的1/3；或停用中效胰岛素，改用短效胰岛素静脉滴注，并调整剂量以维持血糖正常。胰岛素泵使用者，如果针头埋在股部或臀部皮下，可以保留基础量不变；如果血糖下降至4.4mmol/L(80mg/dl)以下，应该减少基础量；如果血糖水平在6.1mmol/L(110mg/dl)以上，停用胰岛素泵，改用胰岛素静脉滴注，并维持血糖在4.4～5.6mmol/L(80～100mg/dl)之间。在产程延长时，静脉滴注5%葡萄糖100～125ml/h，以防止饥饿性酮症。

4. 产后血糖监测　产后胰岛素敏感性即可升高，胰岛素需要量通常下降至受孕前剂量以下。为了减少发生严重低血糖的危险，产后24小时内的胰岛素剂量应为受孕前的1/3～1/2。产后2周胰岛素需要量已稳定，宜对血糖进行精细调节。应用胰岛素泵的患者需要检测一系列空腹血糖值以重新确定适当的胰岛素基础剂量。哺乳母亲的胰岛素需要量可能仍较低，应该计算碳水化合物需要量以防止哺乳期低血糖。产后6周复诊，需处理合并症和其他存在的疾病。

参考文献

1. 全国糖尿病防治协作组. 1994年中国糖尿病患病率及其危险因素. 中华内科杂志，1997，36(6)：384-389.

2. 朱禧星. 2型糖尿病临床表现//朱禧星. 现代糖尿病学. 上海：上海医科大学出版社，2000：273-275.

3. 胡仁明. 内分泌疾病的分子生物学基础//胡仁明. 内分泌代谢病临床新技术. 北京：人民军医出版社，2002：3-57.

4. 胡仁明. Ⅰ型糖尿病的病因及发病机制//胡仁明. 内分泌代谢病临床新技术. 北京：人民军医出版社，2002：393-396.

5. 胡仁明. 抗"糖"路上爱相伴. 上海：复旦大学电子音像出版社. 2011，ISRCCNR06-11-0064-0/V-H.

6. World Health Organization. Principles of Screening(draft). Geneva：World Health Organization，2001.

7. Buse JB，Polonsky KS，Burant CF. Type 2 Diabetes Mellitus//Kronenberg HM, Shlomo Melmed, Polonsky KS, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia：W B Saunders Elervier Company，2007：1329-1389.

8. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med，2008，358：2560-2572.

9. Chalmers J，Cooper ME. UKPDS and the legacy effect. N Engl J Med，2008，359(15)：1618-1620.

10. Lu B，Song X，Dong X，et al. High prevalence of chronic kidney disease in population-based patients diagnosed with type 2 diabetes in downtown Shanghai. J Diabetes Complications，2008，22(2)：96-103.

11. Diabetes and Chronic Kidney Disease Work Group. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. AJKD，2007，49(2 suppl2)：1-182.

12. Lu B，Wen J，Song XY，et al. High prevalence of albuminuria in population-based patients diagnosed with type 2 diabetes in the Shanghai downtown. Diabetes Res Clin Pract，2007，75(2)：184-192.

13. Hu RM，Lu B，King GL. Prevalence of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes selected by cluster sampling in Shanghai central area. Diabetes，2005，54(1)：549.

14. Weng JP，Li YB，Xu W，et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes：a multicentre randomised parallel-group rial. Lancet，2008，371(9626)：1753-1760.

15. Li Q，Chen L，Yang Z，et al. Metabolic effects of bariatric surgery in type 2 diabetic patients with body mass index <35 kg/m^2. Diabetes obesity and metabolism，2012，14(3)：262-270.

16. Inzucchi SE，Bergenstal RM，Buse JB，et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes：A patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association(ADA) and the European association for the study of Diabetes(EASD). Diabetes Care，2012，35(6)：1364-1379.

17. Buse JB，Polonsky KS，Burant CF. Type 2 Diabetes Mellitus Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia：W. B. Saunders Company，2012：1371-1404.

第五章　代谢综合征

高　鑫

代谢综合征(metabolic syndrome,MS)是指肥胖、高血压、高血糖、血脂异常等多种心血管疾病的危险因素在一个个体中同时存在的临床症候群。早在 20 世纪 60 年代至 70 年代,学者们已经开始关注这组危险因素积聚的现象,直至 1988 年 Reaven 根据病理生理学研究结果认为,胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)是此种临床症候群的发病基础。之后,国、内外对胰岛素抵抗、代谢异常、心血管疾病的内在联系与机制,从基础到临床做了大量的研究工作。1998 年世界卫生组织(WHO)专家组将其正式命名为代谢综合征。随着经济发展和生活方式改变,代谢综合征的患病率逐渐增高,并造成了心血管疾病的全球大流行。美国调查发现 20 岁以上人中代谢综合征的患病率为 23.7%;中国流行病学调查发现代谢综合征的患病率为 14%~16%,随年龄增加而增高。由于 MS 既能增加心脑血管疾病与 2 型糖尿病(T2DM)的发病危险,同时也是心、脑血管疾病死亡率上升的重要原因,因此引起世界各国的关注。

【病因与发病机制】

代谢综合征的病因不明。目前认为,腹型肥胖和胰岛素抵抗是导致代谢综合征发生的重要因素。遗传易感性、体力活动缺乏、衰老以及体内促炎症状态、激素水平的变化也可能是致病因素,但这些因素的重要性在不同人种存在一定的差异。不良的饮食(高饱和脂肪酸与胆固醇)能增加代谢综合征患者发生心血管疾病的危险。

(一) 胰岛素抵抗(insulin resistance)　胰岛素抵抗是指机体的胰岛素靶组织(肝脏、骨骼肌以及脂肪组织)对胰岛素的敏感性下降,导致胰岛素介导的葡萄糖利用减少。葡萄糖不能有效进入靶细胞导致其循环浓度升高,从而刺激胰岛β细胞产生更多的胰岛素。代偿性高胰岛素血症可使血糖维持在正常水平。随着胰岛β细胞功能的衰竭,其生成的胰岛素不足以代偿高血糖,此时就发生了临床糖尿病。胰岛素抵抗以及代偿性高胰岛素血症无疑与高血糖关系密切,是 2 型糖尿病重要的病理生理机制;然而在糖尿病发生之前相当长的一段时间内,由于胰岛素抵抗所致的代谢紊乱,特别是脂代谢异常,一方面可使胰岛素抵抗以及胰岛β细胞的衰竭加速恶化;另一方面也可导致血管内皮功能紊乱,加速了动脉粥样硬化的发生与发展。

(二) 腹型肥胖(abdominal obesity)　肥胖的全球大流行导致代谢综合征的患病率迅速上升。肥胖与胰岛素抵抗以及代谢综合征关系密切。肥胖可引起高血压、高胆固醇、低 HDL-C 以及高血糖,是心血管疾病的独立危险因素。体质指数(BMI)增加的同时,多种重要的疾病(包括 2 型糖尿病、冠心病、恶性肿瘤)的发病风险相应上升。需要指出的是,肥胖并非胰岛素抵抗的必要条件。很多存在胰岛素抵抗的个体,其体质指数并不超标。然而深入研究发现,他们普遍存在体脂分布异常,即腹部脂肪堆积。以腰围直观反映出的腹部脂肪堆积与代谢综合征关系较 BMI 更加密切。腹部脂肪可分为内脏脂肪与皮下脂肪。多数学者认为,内脏脂肪含量的增加与胰岛素抵抗强相关。腹部脂肪堆积往往伴随着脂肪组织中非酯化的脂肪酸释放增加,导致脂肪异位沉积于肌肉及肝脏组织中,参与了胰岛素抵抗以及血脂异常的发生。

近年来的研究表明,脂肪组织不仅是机体储存能量的场所,它还是功能活跃的内分泌器官,分泌多种生物活性分子,如瘦素(leptin)、脂联素(adiponectin)、抵抗素(resistin)等,统称脂肪因子(adipokines)。目前认为,肥胖导致脂肪因子分泌失调,参与了胰岛素抵抗、代谢综合征的发生。肥胖时,脂肪组织产生过多的炎症因子、PAI-1 以及其他多种生物活性分子;而具有保护作用的脂肪因子,如脂联素,则表达下降。脂肪组织存在着胰岛素抵抗,脂肪酸不能酯化,游离脂肪酸(FFA)释放增加。血 FFA 水平增高加重了骨骼肌的胰岛素抵抗,同时改变了肝脏代谢。

(三) 慢性亚临床炎症　近年来,慢性亚临床炎症学说备受关注。一些学者认为,低水平的炎症状态持续存在可使代谢紊乱加速恶化。肥胖本身就是一种炎症状态。肥胖时,以内脏脂肪为主的细胞释放过多的炎症介质以自分泌、旁分泌以及内分泌的方式作用于局部以及远端组织,通过受体后信号通路的激活,使细胞内胰岛素信号传导受阻,发

生胰岛素抵抗。也有研究发现，在胰岛素抵抗的患者中，即使体脂含量正常，也同样存在着低水平的炎症反应。

(四) 遗传易感性　代谢综合征具有一定的家族遗传和种族差异。作为多基因复杂病，代谢综合征各组分的表现在不同人群存在一定的差异。遗传易感性的大小导致不同个体对某些致病性环境因素的敏感性有所不同。

【临床特征】

MS的临床特征如表14-5-1所示。

表14-5-1　MS的临床特征

一、与心血管病有关的组成成分
1. 肥胖，尤其是内脏型肥胖
2. 胰岛素抵抗，可伴代偿性高胰岛素血症
3. 高血糖，包括糖尿病及糖调节受损
4. 血脂紊乱(高TG血症、低HDL-C血症)
5. 高血压
6. 高尿酸血症
7. 血管内皮功能缺陷、低度炎症状态及凝溶异常(微量白蛋白尿、CRP及PAI21增高等)
二、可伴MS的疾病
1. 非酒精性脂肪肝病，部分可发展至非酒精性脂肪肝炎和纤维化
2. 多囊卵巢综合征
3. 痛风
4. 遗传性或获得性脂肪萎缩症

【工作定义与诊断标准】

尽管各种定义内容有所不同，但其组分都包括腹型肥胖、糖代谢异常、致动脉粥样硬化性血脂异常以及高血压，并强调了发生心血管疾病的危险性。

WHO的定义是患者具有胰岛素抵抗(IFG、IGT、T2DM或者高胰岛素正糖钳夹试验中葡萄糖摄取率降低)的同时存在着两项以上的危险因素，包括肥胖、高血压、高TG、低HDL-C以及微量白蛋白尿。该定义首次确定了各项指标的诊断切点；强调了胰岛素抵抗这一基本病理生理机制，并将其作为诊断的必要条件。但由于诊断胰岛素抵抗需要应用高胰岛素正糖钳夹试验，故不适用于临床。

1999年，欧洲胰岛素抵抗工作组(EGIR)对WHO的定义提出修改意见。他们采用了“胰岛素抵抗综合征”的命名，同样将胰岛素抵抗作为诊断的必要条件，但是以血浆胰岛素水平高于75百分位点作为诊断切点。在具备胰岛素抵抗的同时存在着两项以上的危险因素，包括腹型肥胖、高血压、高TG、低HDL-C以及高血糖。EGIR一方面强调了腹型肥胖的重要性，另一方面则将T2DM排除于诊断标准之外。

为更好地筛选心血管疾病高危人群，尽早给予生活方式的干预，2001年美国胆固醇教育计划成人治疗指南Ⅲ(NCEP ATP Ⅲ)制定了简单实用的临床诊断标准。由于胰岛素钳夹试验仅适用于研究，且无法形成标准化流程，NCEP ATP Ⅲ没有将胰岛素抵抗列为诊断条件；其诊断要求3～5个危险因素同时存在，包括腹型肥胖、高TG、低HDL-C、高血压、高血糖(IFG或T2DM)。这一定义虽然以腰围作为判断腹型肥胖的指标，但没有将其列为诊断的必要条件。同WHO一样，ATP Ⅲ将T2DM纳入诊断标准内。2005年，美国心脏协会/美国心肺血液研究所(AHA/NHLBI)联合对ATP Ⅲ的诊断标准进行了修正，将IFG的切点由6.1mmol/L下调至5.6mmol/L。

2003年，美国临床内分泌医师学会(AACE)对ATP Ⅲ定义进行了修改，重新强调了胰岛素抵抗的重要性，并再次采用了“胰岛素抵抗综合征”的命名。其诊断指标包括IGT、高TG、低HDL-C、高血压以及肥胖。该定义没有指定诊断需要具备几项指标，这方面由临床综合判断。另外动脉粥样硬化性心血管疾病或T2DM家族史、多囊卵巢综合征(PCOS)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)以及高尿酸血症等因素的存在可帮助临床做出判断。根据AACE的定义，一旦患者诊断为临床T2DM，则胰岛素抵抗综合征的诊断将不再适用。

2005年，国际糖尿病联盟(IDF)在ATP Ⅲ定义基础上，提出了用于临床工作的全球性定义，强调了临床应用以及全球定义的统一性，以便在不同研究之间增加其可比性。考虑到腹型肥胖与胰岛素抵抗关系密切，IDF将腹型肥胖作为诊断的必要条件和筛查代谢综合征的简便工具。在腰围为必须条件的基础上，再有两项以上的ATPⅢ定义中提出的危险因素即可诊断。IDF以腰围作为腹型肥胖的诊断指标，并首次考虑到了不同人种之间的差异，提出在不同人群中应该采用不同的腰围切点。

我国于2004年由中华医学会糖尿病学分会根据当时已有的流行病学资料分析，提出了中国人代谢综合征的诊断标准(简称2004年CDS建议)。建议具备以下的三项或更多者判定为代谢综合征：

(1) $BMI \geq 25kg/m^2$；

(2) 血TG≥1.70mmol/L(150mg/dl)；

(3) 血HDL-C男<0.91mmol/L(35mg/dl)，女<1.01mmol/L(39mg/dl)；

(4) 血压≥140/90mmHg；

(5) 空腹血糖≥6.1mmol/L(110mg/dl)或糖负荷后2h血糖≥7.8mmol/L(140mg/dl)或有糖尿病史。

近两年新的研究资料表明，空腹血糖在5.6～6.1mmol/L(100～110mg/dl)时，糖尿病发生的风险已经增加了3～4倍。此外，在对资料进一步的分析中见到，中国人$BMI > 25kg/m^2$人群的相应的腰围在男性中约为90cm，女性约为85cm。根据我国低HDL-C的诊

断切点为 1.04mmol/L(40mg/dl)，于是，2007 年颁布的我国成人血脂防治指南制定联合委员会在 2004 年 CDS 建议基础上，对代谢综合征的各组分的量化指标中进行修订如下：

具备以下的三项或三项以上：

(1) 腹型肥胖：腰围男性＞90cm，女性＞85cm；

(2) 血 TG≥1.70mmol/L(150mg/dl)；

(3) 血 HDL-C＜1.04mmol/L(40mg/dl)；

(4) 血压≥130/85mmHg；

(5) 空腹血糖≥6.1mmol/L(110mg/dl)或糖负荷后 2 小时血糖≥7.8mmol/L(140mg/dl)或有糖尿病史。

自从代谢综合征的名称提出以来，先后有数个不同的学术组织发表了不同的工作定义和诊断标准，因此也存在争议。争议的焦点主要集中在代谢综合征的命名和诊断标准的差异。但无论如何争议，代谢综合征及其各个组分作为 CVD 和 2 型糖尿病的多种危险因素已得到广泛的认同。代谢综合征发展和流行的后果不仅仅是公共卫生问题，而且是突出的临床问题。在公共卫生方面，更加关注全世界范围内群体的生活方式干预、减轻体重和增加体力活动；在临床方面，应该对代谢综合征患者及时早期诊断和干预，对降低 CVD 和 2 型糖尿病的风险具有重要意义。对于不同的工作定义(或诊断标准)带来的困惑主要集中在：①针对 2005 年 IDF 提出的标准，将腹型肥胖作为代谢综合征的必需条件不尽合理；②不同地区/国家和种族可以采用当地腰围标准往往不易掌握，难以统一。一些证据显示除了腰围条件之外，满足其他任何三个或三个以上条件均具备代谢综合征特征，因此没有必要将腰围作为诊断的必要条件。实际上，不同人群、种族和地区确实存在腰围与代谢综合征切点的差异，需要根据当地人群特点，进行前瞻性研究，才能进一步确定引起该人群代谢异常、心血管风险和 2 型糖尿病风险增加的腰围切点。针对这些主要争议，力求达成共识，于 2009 年，由几个重要学术组织，包括国际糖尿病联盟(IDF)、美国国家心肺血液研究所(NHLBI)、美国心脏病学会(AHA)、世界心脏病联盟、国际动脉粥样硬化学会、国际肥胖研究学会经过讨论，就代谢综合征统一认识发表了联合声明。该声明指出，不再将腰围作为诊断代谢综合征的必需条件，满足五项中的任何三项以上即可以诊断为代谢综合征。但是仍将腰围作为代谢综合征的简便初筛指标。除了腰围以外，其他四项采用统一切点，而对于腰围切点还需要进一步通过前瞻性研究，以确定不同人群中引起心血管风险和 2 型糖尿病风险增加的腰围切点。目前各国或地区可以暂时采用当地腰围切点，同时鼓励在不同人群中探索预测不良代谢结局和心血管结局的腰围切点研究。本次共识提出的代谢综合征的临床诊断标准见表 14-5-2。同时该联合声明列出各个国家/地区及种族特异的腰围切点，根据我国 2005 年提供的证据，我国的腰围切点：男性≥85cm；女性≥80cm。

表 14-5-2　代谢综合征临床诊断标准

测量指标	诊断切点
腰围 WC(cm)	采用国家/地区人群特定腰围切点
血甘油三酯水平升高(包括已接受药物治疗的高甘油三酯血症患者)	≥150mg/dl(1.7mmol/L)
血 HDL-C 降低	男性：＜40mg/dl(1.0mmol/L) 女性：＜50mg/dl(1.3mmol/L)
血压升高(包括有高血压病史接受抗高血压药物治疗的患者)	收缩压≥130mmHg 和(或)舒张压≥85mmHg
空腹血糖升高(包括已经接受降糖治疗的患者)	≥100mg/dl(5.6mmol/L)

【防治】

代谢综合征是心血管疾病以及 2 型糖尿病的高危人群。一旦诊断必须积极干预治疗。首先需要对患者进行全面的心血管疾病危险度(包括吸烟情况)评估，然后给予多方面的干预，目的在于降低临床心血管事件发生的风险。干预的主要目标是三大主要危险因素：血脂异常、高血压、高血糖。对于非糖尿病的代谢综合征患者，预防 2 型糖尿病也是一个重要目标；而对于患有糖尿病的代谢综合征患者，为降低更高的心血管事件风险，则需要强化的干预治疗。

(一) 风险评估　中年人患有代谢综合征，10 年内发生心血管事件的绝对风险是增加的。年轻患者尽管 10 年内发生心血管疾病的绝对风险并不高，但远期风险是增高的。特别是还可能发生 2 型糖尿病，则进一步加大了心血管疾病的危险性。因此，诊断代谢综合征有利于评估心血管疾病的远期风险。为降低远期风险，有必要对代谢综合征患者进行长期随访。首先要进行 10 年绝对风险(absolute 10-year risk)评估。那些已发生临床动脉粥样硬化性心血管疾病或糖尿病者属于高危人群，而尚未发生者则需要借助 Framinghan 危险评分对其进行评估，根据评分分为高危(＞20%)、中危(10%～20%)以及低危(＜10%)三级。代谢综合征本身并不适宜评估 10 年内发生冠心病的绝对风险。

代谢综合征各组分中，空腹血糖异常(IFG，FBG 5.6～6.9mmol/L)是糖尿病的强预测因子。对于空腹血糖≥5.6mmol/L 者，建议口服葡萄糖耐量检查(OGTT)，尽早发现 IGT 以及临床糖尿病患者，以便早期干预，延缓糖尿病以及相关并发症的发生与发展。

（二）一级干预——改变生活方式 目前认为最为有效的干预方式是建立健康的生活方式，包括：①适当限制热量的摄入、减重（第一年使体重下降5%～10%）；②适当增加体力活动，推荐每日≥30分钟的中等强度运动，避免久坐的生活方式；③改变饮食结构，减少富含饱和脂肪酸、反式脂肪酸、胆固醇、单糖、钠盐食物的摄入。多吃蔬菜、水果、粗粮。ATP Ⅲ推荐每日膳食中脂质的含量占25%～35%热卡。研究显示，>35%热卡的脂质摄入会增加LDL-c水平；而过少的脂质摄入（<25%热卡）则会使TG增高、HDL-c下降。因此过度限制脂质的摄入并不利于改善致动脉粥样硬化性血脂异常。

（三）二级干预——药物治疗 对于心血管疾病高危患者，如果生活方式干预效果不理想，则需要药物治疗。由于代谢综合征的发病机制不明，目前尚无有效针对病因的药物。但是针对代谢综合征各个组分的治疗对于预防心血管疾病以及2型糖尿病还是切实有效的。

1. 致动脉粥样硬化性血脂异常的治疗 调脂治疗强调根据危险度分层个体化治疗，其首要目标是降低血清LDL-c水平。根据冠心病绝对风险评估，不同危险度患者有不同的治疗目标。若患者血清TG≥200mg/dl（2.27mmol/L），降低non-HDL-c则是第二治疗目标。另外，降低循环中ApoB的水平也十分重要。当TG≥500mg/dl（5.67mmol/L）时，需要给予降甘油三酯的药物以预防急性胰腺炎的发生。调脂治疗的第三个目标是升高HDL-c。

调脂药物分为贝特类、他汀类以及烟酸类。他汀类药物首选，用于降低LDL-c，其降低LDL-c的同时也可降低non-HDL-c，研究显示，他汀类可降低代谢综合征患者发生心血管疾病的危险。贝特类药物与烟酸类药物都可以降低non-HDL-c，在降低TG以及小而密的LDL颗粒的同时，可升高HDL-c水平。IFG、IGT以及糖尿病患者应用烟酸类药物可能会引起血糖的升高，故不推荐大剂量使用。他汀类药物与贝特类或烟酸类药物合用，宜减少剂量，以避免肌病以及肝损伤。

2. 控制高血压 非糖尿病、非慢性肾病的患者，血压宜控制在<140/90mmHg。对于有糖尿病或慢性肾病的患者，血压需控制在<130/80mmHg。对于生活方式干预不能有效控制血压的患者，应给予药物治疗。有学者推荐ACEI类药物作为代谢综合征患者（特别是合并糖尿病者）一线抗高血压药物。ACEI以及ARB类药物有预防糖尿病的作用。一项大规模临床研究显示，尽管利尿药降低了心血管事件的风险，但利尿药却可促使IFG或IGT患者发生糖尿病，故推荐小剂量利尿药治疗。

3. 控制高血糖 二甲双胍、噻唑烷二酮类（TZDs）以及阿卡波糖可降低IFG、IGT患者发生糖尿病的风险。除阿卡波糖外，目前尚无临床研究证实口服降糖药物能够预防心血管事件的发生。尚不推荐将二甲双胍以及噻唑烷二酮类药物作为单纯预防糖尿病的药物使用。对于合并2型糖尿病的患者，积极的调脂、降压治疗可有效预防心血管事件的发生。HbA1c<7.0%在降低糖尿病微血管病变的同时，也可预防大血管并发症的发生。

4. 血栓前状态的治疗 代谢综合征患者常常处于血栓前状态，表现为循环中纤维蛋白原、PAI-1以及多种凝血因子水平增高。目前唯一有效的预防措施是小剂量阿司匹林或其他抗血小板药物。小剂量阿司匹林已广泛应用于已知的动脉粥样硬化性心血管疾病的患者。尽管2型糖尿病患者为预防心血管疾病的发生，也使用这一药物，但其疗效还不能肯定。推荐在中度风险的代谢综合征患者应用阿司匹林预防心血管事件的发生。

5. 促炎症反应状态的纠正 循环中细胞因子（如：TNF-α、IL-6）以及急性时相蛋白（如：CRP、纤维蛋白原）的升高提示代谢综合征是一种慢性低水平的炎症状态。CRP>3mg/L提示体内促炎症状态的存在，需要生活方式的干预。目前尚无特异性的治疗药物。但是，多种药物（例如：他汀类、烟酸类、贝特类、ACEI以及TZDs）均可以降低CRP蛋白的水平，提示其心血管的保护作用可能与抗炎症反应有关。

参考文献

1. 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议. 中华糖尿病杂志，2004，2：156-160.

2. 《中国成人血脂异常防治指南》制定联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. 北京：人民卫生出版社，2007.

3. Alberti KG，Zimmet PZ. Definition，diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications，part 1：diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med，1998，15：539-553.

4. National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection，Evaluation，and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel Ⅲ). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection，Evaluation，and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel Ⅲ) final report. Circulation，2002，106：3143-3421.

5. Grundy SM，Hansen B，Smith SC Jr，et al. American Heart Association；National Heart，Lung，and Blood Institute；American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome：Report of the American Heart. Association/National Heart，Lung，and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. Circulation，2004，109：551-556.

6. Alberti KG，Eckel RH，Grundy SM，et al. Harmonizing the metabolic syndrome：a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention；

National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation, 2009, 120(16): 1640-1645.

第六章 肥 胖 症

杨叶虹 沈稚舟

肥胖症(obesity)是一组常见的、古老的代谢性疾病。当人体进食热量多于消耗热量时,多余热量以脂肪形式储存于体内,其量超过正常生理需要量,且达一定值时遂演变为肥胖症。随年龄增长,体脂所占比例相应增加。肥胖症的实质是体内脂肪绝对量增加。

评估肥胖的方法很多,但较简便且最常用的方法为体质指数(body mass index, BMI),计算公式为:BMI=体重(kg)/身高^2(m^2)。据BMI评估肥胖,国外诊断标准为:25为正常上限,25~30为过重,≥30为肥胖,≥40为极度肥胖。考虑到国人的种属及形体,其诊断标准应较其稍低,大致为:24为正常上限,24~28为过重,≥28为肥胖。美国健康和营养调查(NHANES)提示,在美国,成年人中肥胖的患病率已经从1976~1980年的14.5%上升至1999~2002年的30.4%,极度肥胖的患病率达到4.9%。近年来随着我国经济发展和生活方式的改变,肥胖发病率有明显上升,发病年龄有下降趋势。如无明显病因可寻者称单纯性肥胖症;具有明确病因者则称为继发性肥胖症。

单纯性肥胖是肥胖症中最常见的一种,是多种严重危害健康疾病(如糖尿病、冠状动脉粥样硬化心脏病、脑血管疾病、高血压、高脂血症等)的危险因子,在其发病中起着或为病因、或为诱因、或为加重因素、或兼而有之的作用。因此,肥胖症的防治有着十分重要的、广泛的临床意义。

【分类】

按发病机制及病因,肥胖症可分为单纯性和继发性两大类:

(一)单纯性肥胖症 无明显内分泌、代谢病病因可寻者称单纯性肥胖症。根据发病年龄及脂肪组织病理又可分两型:

1. 体质性肥胖症(幼年起病型肥胖症) 其特点为:①有肥胖家族史;②自幼肥胖,一般从出生后半岁左右起由于营养过度而肥胖直至成年;③呈全身性分布,脂肪细胞呈增生肥大;④限制饮食及加强运动疗效差,对胰岛素较不敏感。

2. 获得性肥胖症(成年起病型肥胖症) 其特点为:①起病于20~25岁,由于营养过度及遗传因素而肥胖;②以四肢肥胖为主,脂肪细胞单纯肥大而无明显增生;③饮食控制和运动的疗效较好,胰岛素的敏感性经治疗可恢复正常。

(二)继发性肥胖症 继发于神经-内分泌-代谢紊乱基础上的肥胖症,有下列七组:

1. 下丘脑病 多种原因引起的下丘脑综合征,包括炎症后遗症、创伤、肿瘤、肉芽肿等均可引起肥胖症。

2. 垂体病 见于轻型腺垂体功能减退症、垂体瘤(尤其是嫌色细胞瘤)、空蝶鞍综合征。

3. 胰岛病 由于胰岛素分泌过多,脂肪合成过度。①2型糖尿病早期;②胰岛β细胞瘤(胰岛素瘤);③功能性自发性低血糖症。

4. 甲状腺功能减退症 原发性及下丘脑-垂体性者均较胖,可能由于代谢率低下,脂肪动员相对较少,且伴有黏液性水肿。

5. 肾上腺皮质功能亢进症 主要为皮质醇增多症,表现为向心性肥胖。

6. 性腺功能减退症 ①女性绝经期及少数多囊卵巢综合征;②男性无睾或类无睾症。

7. 其他 水钠潴留性肥胖症及痛性肥胖(Dercum病)等。

【病因与发病机制】

脂肪细胞的内分泌功能的发现是近年来内分泌学科领域的重要进展。现已发现人类脂肪细胞能分泌几十种脂肪细胞因子及蛋白质因子如瘦素、脂联素、抵抗素、肿瘤坏死因子-α、IL-8、血管紧张素和胰岛素样生长因子等。

脂肪细胞还可通过其分泌的多种信号物质,分别与内

分泌神经中枢、肾上腺、胰岛、肌、肝、心肌及血管内皮等细胞进行相互作用，形成复杂的神经-内分泌-免疫网络，调节功能。

肥胖是由于能量代谢平衡失调。热量摄入多于热量消耗使脂肪合成增加是肥胖的物质基础。

当日进食热能超过消耗所需的能量时，除以肝、肌糖原的形式储藏外，几乎完全转化为脂肪，储藏于全身脂库中，其中主要为甘油三酯，由于糖原储量有限，故脂肪为人体热能的主要贮藏形式。如经常性摄入过多的中性脂肪及糖类，则使脂肪合成加快，成为肥胖症的外因，往往在活动过少的情况下，如停止体育锻炼、减轻体力劳动或疾病恢复期卧床休息、产后休养等出现肥胖。而在一般情况下，人体每日所进能量有差异，取决于年龄、性别、身高、劳动性质等因素，由于正常神经内分泌的精密调节，使人体体重相对较稳定而不发生肥胖。因此，肥胖症的发病机制可归纳为下列四组因素：

（一）内因　为人体内在因素使脂肪代谢紊乱而致肥胖。

1. 遗传因素　在肥胖实验动物中已经表明，单纯性肥胖存在着多种遗传方式。呈显性遗传的黄小鼠（AYY）和脂肪小鼠（Ad），呈隐性遗传的肥胖小鼠（ob/ob）、糖尿病小鼠（db/db）和肥胖鼠（fa/fa）以及呈多基因遗传的新西兰肥胖小鼠（NZO）和日本鼠（KK）。其中ob/ob和fa/fa研究最多，表现为显性肥胖、高胰岛素血症。此种高度肥胖鼠即使限制摄食，亦不能使肥胖消除。

人类的单纯性肥胖的发病亦有一定的遗传背景。Mayer等报告，双亲中一方为肥胖，其子女肥胖率约为50%；双亲中双方均为肥胖，其子女肥胖率上升至80%。而肥胖者收养的子女则无如此高的患病率，不能单纯用生活习惯等后天性因素加以解释。Stunkard等对1974对同卵双生子和2097对异卵双生子的体重超重的一致性进行统计，前者一致性为后者的2倍。

人类肥胖大多并非单基因肥胖病，而是一种多基因及环境因素共同参与的代谢性疾病。肥胖的形成尚与生活行为方式、摄食行为、嗜好、胰岛素敏感性以及社会心理因素相互作用有关。

只有极少数肥胖属于单基因突变肥胖病，包括瘦素基因、瘦素受体（leptin receptor，LEPR）基因、阿片黑素皮质素原基因（POMC）、激素原转酶基因（PCI/PCSKI）、黑皮质素受体4基因（MC4R）、TrkB基因等。

瘦素（leptin）是肥胖基因所编码的蛋白质，为脂肪细胞所合成和分泌的一种激素。肥胖基因的证实及其编码蛋白质——瘦素的发现对能量代谢及肥胖发生机制的研究有着十分重要的影响。

早在1958年Hervey等首次证实体内存在一种调节体重和体脂的激素，它主要通过下丘脑的摄食中枢起作用。应用联体鼠为观察对象，将其中一头的下丘脑的腹正中核内侧模（VMH）破坏，引起肥胖，肥胖可促使这一调节体重激素的分泌，但该鼠下丘脑这一中间环节受损，故失去减脂作用，而另一头鼠则受此激素（通过血循环）作用，获得饱食信号，表现为厌食和减脂。1994年已有一些关于肥胖基因的报道，证实ob/ob鼠中肥胖（ob）基因呈突变形式，且为纯合子。小鼠的肥胖基因编码的脂肪组织mRNA，此肥胖基因决定瘦素的合成，由于基因的突变，ob/ob鼠缺如瘦素，遂致肥胖。

分子生物学：在摄食等因素的刺激下，脂肪组织分泌瘦素，有两条作用途径：其一是作用于下丘脑的摄食中枢，产生饱胀感，从而抑制摄食行为；其二是作用于广泛分布于其他组织如肝脏、脑组织、肺、肾脏、睾丸和脂肪组织上的瘦素受体，使其活性增加，能耗骤增。

在肥胖的实验动物中其肥胖的遗传机制不尽相同。ob/ob小鼠由于ob基因突变，为纯合子，从而阻止ob mRNA的合成，使瘦素绝对缺乏。fa/fa大鼠的遗传缺陷与其相似，但尚有瘦素受体的基因突变；db/db小鼠的缺陷主要为瘦素受体的转录异常，遂致瘦素作用不足。瘦素绝对缺乏可应用外源性重组瘦素使肥胖动物的体重明显下降，这类肥胖鼠经瘦素治疗后不但表现为食欲减退及进食减少，而且与产热增加和活动增加有关。db/db小鼠则对瘦素治疗不敏感，需应用大剂量瘦素方能奏效。

在人类肥胖中，仅约5%可能存在ob基因的合成异常，这部分患者表现为瘦素绝对缺乏，余95%主要异常为内源性瘦素抵抗、瘦素受体及受体后异常。有人研究500名不同体重的人的体脂与血清瘦素水平的关系，结果表明两者存在着极强的正相关关系，即体脂量高者，其血清瘦素亦相应升高，血清瘦素浓度可反映体脂量。此表明大多数人类肥胖者因瘦素受体及受体后障碍致使瘦素分泌呈继发性升高，此点有些类同于2型糖尿病。瘦素的功能一般认为系能量代谢的信号：①作为下丘脑摄食中枢的一个重要调节因素，影响其进食；②作为调节机体能量消耗水平的因素，此不致因进食稍多而致体重明显增加。当能量处于相对平衡时，瘦素水平可反映体脂量。当能量出现负平衡时，血清瘦素显著减少，从而减少能量消耗；当体重增加时，则瘦素骤升，从而促使能量消耗增加，使体重有所回落。肥胖者存在瘦素抵抗，可能与瘦素转运至中枢系统障碍或受体后的缺陷有关。

2. 神经精神因素　已知人类与多种动物的下丘脑中存在两对与摄食行为有关的神经核。一对为腹内侧核（VMH），又称饱中枢；另一对为腹外侧核（LHA），又称饥中枢。饱中枢兴奋时有饱感而拒食，破坏时则食欲大增；饥中枢兴奋时食欲旺盛，破坏时则厌食拒食。二者相互调节，相互制约，在生理条件下处于动态平衡状态，使食欲调节于正常范围而维持正常体重。当下丘脑发生病变时，不论属于炎症的后遗症（如脑膜炎、脑炎后）、创伤、肿瘤及其他病理变化时，如腹内侧核破坏，则腹外侧核功能相对亢进而贪

食无厌，引起肥胖。反之，当腹外侧核破坏则腹内侧核功能相对亢进而厌食，引起消瘦。另外，该区与更高级神经组织有着密切的解剖联系，后者对摄食中枢也可进行一定程度的调控。下丘脑处血-脑屏障作用相对薄弱，这一解剖上的特点使血液中多种生物活性因子易于向该处移行，从而对摄食行为产生影响。这些因子包括：葡萄糖、游离脂肪酸、去甲肾上腺素、多巴胺、5-羟色胺、胰岛素等。此外，精神因素常影响食欲，食饵中枢的功能受制于精神状态，当精神过度紧张而交感神经兴奋或肾上腺素能神经受刺激时（尤其是 α 受体占优势），食欲受抑制；当迷走神经兴奋而胰岛素分泌增多时，食欲常亢进。研究证实，刺激下丘脑腹外侧核促使胰岛素分泌，故食欲亢进；刺激腹内侧核则抑制胰岛素分泌并加强胰高血糖素分泌，故食欲减退。腹内侧核为交感神经中枢，腹外侧核为副交感神经中枢，二者在本症发病机制中起重要作用。

3. 高胰岛素血症　近年来高胰岛素血症在肥胖发病中的作用引人注目。肥胖常与高胰岛素血症并存，两者的因果关系有待进一步探讨，但一般认为系高胰岛素血症引起肥胖。高胰岛素血症性肥胖者的胰岛素释放量约为正常人的 3 倍。动物研究表明，应用链脲佐菌素注射所致的糖尿病鼠，其自身胰岛素分泌功能丧失，若予以胰腺移植，即使破坏 VMH，由于不存在高胰岛素血症，故不发生肥胖。由此推测，胰岛素在肥胖发病中起着重要的代谢作用。

胰岛素有显著的促进脂肪蓄积的作用，有人认为，胰岛素可作为总体脂量的一个指标，并在一定意义上可作为肥胖的监测因子。更有人认为，血浆胰岛素浓度与总体脂量呈显著的正相关。胰岛素的促进体脂增加的作用是通过以下环节起作用的：①促进葡萄糖进入细胞内，进而合成中性脂肪；②抑制脂肪细胞中的脂肪动用。应该指出，部分肥胖者并不存在高胰岛素血症，推测肥胖的病因是多方面的。

过度摄食和高胰岛素血症并存常常是肥胖发生和维持的重要因素。

4. 褐色脂肪组织异常　褐色脂肪组织是近年来才被发现的一种脂肪组织，与主要分布于皮下及内脏周围的白色脂肪组织相对应。褐色脂肪组织分布范围有限，仅分布于肩胛间、颈背部、腋窝部、纵隔及肾周围，其组织外观呈浅褐色，细胞体积变化相对较小。白色脂肪组织是一种贮能形式，机体将过剩的能量以中性脂肪形式贮藏于其间，机体需能时，脂肪细胞内中性脂肪分解动用。白色脂肪细胞体积随释能和贮能变化较大。

线粒体解耦联蛋白（uncoupling protein，UCP）是位于线粒体内膜的一种质子转运载体，参与线粒体呼吸过程的解耦联，使呼吸过程中产生的质子所带有的能量不产生 ATP 而以热能形式释放，产热程度与 UCP 活性有关。UCP 主要有三种，UCP 主要在褐色脂肪中表达。褐色脂肪组织在功能上是一种产热器官，即当机体摄食或受寒冷刺激时，褐色脂肪细胞内脂肪燃烧，从而决定机体的能量代谢水平。以上两种情况分别称之为摄食诱导产热和寒冷诱导产热。

为适应以上功能需要，褐色脂肪细胞在组织结构形态上有其特殊之处。细胞内含有大量中性脂肪小滴，并富含线粒体，细胞间有丰富的毛细血管和大量交感神经末梢纤维，如此组成了一套完整的产热系统。褐色脂肪细胞产热多少，主要取决于线粒体内膜上的一种有调节质子跨越内膜作用的特殊蛋白质——产热素的多少，有人认为，此种特殊蛋白质的活性直接决定机体产热功能的水平。当然，此特殊蛋白质的功能又受多种因素的影响。由此可见，褐色脂肪组织这一产热组织直接参与体内热量的总调节，将体内多余热量向体外散发，使机体能量代谢趋于平衡。

β_3 肾上腺素能受体基因编码的 G 蛋白耦联受体，主要分布于脂肪组织，尤其在腹腔内脂肪组织中表达，该基因变异与 BMI 和腹腔内脂肪积蓄有关。

有人在肥胖实验动物研究中，探讨了肥胖及消瘦与褐色脂肪组织之间的关系。下丘脑室旁核遭破坏的下丘脑性肥胖、遗传性肥胖、内分泌性肥胖（卵巢摘除术后）和饮食性肥胖动物，其褐色脂肪细胞功能低下；相反，消瘦性动物（下丘脑外侧部遭破坏的 S5B/P1 鼠）褐色脂肪细胞功能亢进。

近年来有关人类肥胖者褐色脂肪组织的研究提示确实可以观察到部分产热功能障碍性肥胖的患者。

5. 其他　此外，进食过多可通过对小肠的刺激产生过多的肠抑胃肽（GIP），GIP 刺激胰岛 β 细胞释放胰岛素。在垂体功能低下，特别是生长激素减少、促性腺激素及促甲状腺激素减少引起的性腺、甲状腺功能低下可发生特殊类型的肥胖症，可能与脂肪动员减少、合成相对增多有关。临床上肥胖以女性为多，特别是经产妇、绝经期或口服避孕药者易发生，提示雌激素与脂肪合成代谢有关。肾上腺皮质功能亢进时，皮质醇分泌增多，促进糖原异生，血糖增高，刺激胰岛素分泌增多，于是脂肪合成增多，而皮质醇促进脂肪分解，由于全身不同部位的脂肪组织对皮质醇和胰岛素的敏感性可能不同，四肢对皮质醇的动员脂肪作用较面颈部和躯干部敏感，而对胰岛素的脂肪合成较不敏感，使四肢的脂肪组织动员分解而再沉积于躯干部从而形成典型的向心性肥胖。性腺功能低下时，不论是女性绝经期后、男性类无睾或无睾症患者均有肥胖表现，可能与脂肪代谢紊乱有关。总之，激素是调节脂肪代谢的重要因素，尤其是甘油三酯的合成和动员分解，均由激素通过对酶的调节而决定其增减动向，其中胰岛素及前列腺素 E_1 是促进脂肪合成及抑制分解的主要激素；邻苯二酚胺类、胰高血糖素、ACTH、MSH、TSH、GH、ADH 及糖类肾上腺皮质激素，为促进脂肪分解而抑制合成的激素，如前者分泌过多，后者分泌减少，可引起脂肪合成增多，超过分解而发生肥胖。此组内分泌因素与继发性肥胖症的关系更为密切。

总之，关于体脂与能量代谢的分子调控有了较长进展。调控网络中的某一环节或数个环节的障碍可引起肥胖。

14

调控过程大致如下：脂肪细胞内甘油三酯储积增加，脂肪细胞体积增大→瘦素分泌增加→与下丘脑相应受体结合→POMC合成增多→α-黑色素细胞刺激素（α-MSH）增加→作用于黑色素受体4（MC4R）→交感神经分泌儿茶酚胺（肾上腺素及去甲肾上腺素）增加→作用于脂肪细胞肾上腺素能受体→甘油三酯分解→脂肪细胞体积缩小。当脂肪细胞内甘油三酯体积减小、细胞体积缩小→瘦素分泌减少→下丘脑瘦素受体传入信号下降→NPY合成分泌增加→作用于NPYIR，NPY5R→副交感传入信号增加→进食，胰岛素分泌增加→脂肪量增加。

（二）外因 以饮食过多而活动过少为主（前已述）。

【临床表现与病理生理】

肥胖症的临床表现随不同病因而异，继发性肥胖者除肥胖外具有原发病症状。下面以单纯性肥胖症重点阐述。此组病症可见于任何年龄，幼年型者自幼肥胖；成年型者多起病于20～25岁；但临床以40～50岁的中壮年女性为多，60～70岁以上的老年人亦不少见。男性脂肪分布以颈项部、躯干部和头部为主，而女性则以腹部、下腹部、胸部、乳房及臀部为主；轻度肥胖者常无症状，中、重度肥胖者可有下列综合征：

（一）肺泡低换气综合征 又称为Pick-Wickian综合征。由于大量脂肪堆积于体内，体重过增，活动时须消耗能量，耗氧量亦增多，故肥胖者一般不喜运动，活动少而嗜睡，稍多活动或体力劳动后易疲乏无力，肥胖者总摄氧量增加，但按单位体表面积计算则比正常低。患者胸腹部脂肪较多时，腹壁增厚，横膈抬高，换气困难，故有CO_2潴留，PCO_2常超过48mmHg而缺氧，以致气促，甚至发生继发性红细胞增多症、肺动脉高压，形成慢性肺心病而心力衰竭，如体重减轻后可恢复。平时由于缺氧倾向与CO_2潴留，呈倦怠嗜睡状。

（二）心血管系统综合征 重度肥胖者可能由于脂肪组织中血管增多，有效循环血容量、每搏输出量、心输出量及心脏负担均增高，有时伴有高血压、动脉粥样硬化，进一步加重心脏负担，引起左心室肥大，同时心肌内、外有脂肪沉着，更易引起心肌劳损，以致左心扩大与左心衰竭。加之上述肺泡低换气综合征，偶见骤然死亡者。周围循环阻力一般正常或偏低，每单位体重供血量也减低，肥胖减轻后上述症状亦可减轻或恢复。

（三）内分泌代谢紊乱 空腹及餐后血浆胰岛素增高，基值可达30μU/ml，餐后可达300μU/ml，明显高于正常人。患者既具有高胰岛素血症、C肽分泌增加，同时又存在胰岛素抵抗（肥大脂肪细胞对胰岛素不敏感，胰岛素受体数减少），造成糖耐量减低或糖尿病。总脂、胆固醇、甘油三酯及游离脂肪酸常增高，呈高脂血症及高脂蛋白血症，成为动脉粥样硬化、冠心病、胆石症等病的基础。肥胖者血浆总蛋白、白蛋白、球蛋白通常在正常范围，某些氨基酸可增加，如精氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸等，这样血糖和血浆氨基酸的增高形成刺激胰岛β细胞的恶性循环，于是肥胖加重。甲状腺功能一般正常，过食时T_3增加，节食时减少，而T_4则无变化。少部分患者（文献报道2%～18%）吸^{131}I率减低，但用TRH刺激后，TSH和T_3释放正常，说明下丘脑、垂体、甲状腺轴尚正常。肥胖者T_3受体减少，可能是产热减少之故，体重减轻后可恢复。血中皮质醇及24小时尿17羟类固醇、17酮类固醇可偏高，但地塞米松抑制试验大致正常或可抑制，昼夜规律存在，说明肾上腺皮质功能正常而前述变化由于肥胖所致。在低血糖及精氨酸刺激下，生长激素（GH）分泌迟钝。肥胖者GH浓度在不同年龄组有所不同，25岁以下者较正常人低，与体重呈负相关，30岁以上者与正常人相同。尽管肥胖青少年GH分泌减少，但并无生长障碍，因生长介质正常。女性肥胖者多闭经不育，说明性腺功能异常，有时有多囊卵巢伴月经量少或闭经、多毛、男性化等症群。男性肥胖者性激素改变较明显，雌激素增多而雄激素减少，多有阳痿、不育、类无睾症。

（四）消化系统综合征 胃纳多亢进，善饥多食，便秘、腹胀较常见。肥胖者可有不同程度的肝脂肪变性而肿大，伴胆石症者有慢性消化不良、胆绞痛发作史。

（五）其他 肥胖者嘌呤代谢异常，血浆尿酸增加，使痛风的发病率明显高于正常人，伴冠心病者有心绞痛发作史。患者皮肤上可有淡紫纹或白纹，分布于臀外侧、大腿内侧、膝关节、下腹部等处，皱褶处易磨损，引起皮炎、皮癣，乃至擦烂。平时汗多怕热、抵抗力较低而易感染。

【诊断与鉴别诊断】

根据体征及体重即可诊断。首先必须根据患者的年龄及身高查出标准体重（见人体标准体重表），或以下列公式计算：标准体重（kg）=［身高（cm）-100］×0.9，如果患者实际体重超过标准体重20%即可诊断为肥胖症，但必须排除由于肌肉发达或水分潴留因素。

临床上除根据体征及体重外，可采用下列方法诊断：

（一）间接体脂测定

1. 标准表格法 据正常人体标准体重表，凡体重等于或超过标准体重20%者可考虑为肥胖，若能排除水肿及肌肉过度发达者，则可诊断。此法不甚精确，已较少应用。

2. 体质指数（BMI） 此法较为简便、实用，临床上应用较广泛。

BMI=体重(kg)/身高^2(m^2)，单位为kg/m^2

1997年WHO制定的成人BMI的分级标准见表14-6-1，沿用至今。但是大量研究结果提示亚洲人与欧洲人相比在相对较低的BMI水平已经开始出现肥胖相关疾病发病危险的增加。在不同的亚洲人种中，BMI 22～25kg/m^2时就可观察到危险增加，在26～31kg/m^2发病危险明显增加。

表 14-6-1　WHO 成年人 BMI 分级标准(1997 年)

分类	BMI(kg/m^2)	发病危险
体重过低	<18.5	高(非肥胖相关疾病)
正常范围	18.5～24.9	平均水平
超重	≥25	
肥胖前期	25～29.9	增加
Ⅰ度肥胖	30～34.9	中等
Ⅱ度肥胖	35～39.9	严重
Ⅲ度肥胖	≥40	极为严重

3. 皮肤皱褶卡钳测量皮下脂肪厚度　人体脂肪总量的 1/2～2/3 贮于皮下，所以测量其皮下脂肪厚度有一定的代表性，且测量简便、可重复。常用测量部位为三角肌外皮脂厚度及肩胛角下。成人两处相加，男性≥4cm，女性≥5cm 即可诊断为肥胖。如能多处测量则更可靠。

4. X 线片估计皮下脂肪厚度　腹部 CT 和 MRI 有助于腹部皮下脂肪和腹腔内脂肪量的评估。

5. 腰围及腰臀围比(W/H)由于体脂分布不一定均匀，腰围主要反映腹部脂肪量，后者又常含一定程度内脏含脂量。WHO 建议男性腰围>94cm，女性>80cm，可视为肥胖。中国人的肥胖指标为，男性>90cm，女性>80cm，腰臀围比也可用于评估腹型肥胖。亚洲人比值相对要低些，男性 W/H>0.95，女性 W/H>0.85。

(二) 直接体脂测量　直接体脂测量的方法有多种：如体密度测量、体总水量估计法和总体钾量测定法等，但均有价格昂贵、不易操作等特点。目前在医院内常用的是生物电阻抗法(BIA)和双能 X 线吸收法(DEXA)。生物电阻抗法(BIA)通过测定人体的电阻间接估算体脂含量。双能 X 线吸收法(DEXA)通过测定 X 线衰减程度计算脂肪组织的含量。而最直接的体脂测定方法为体内中子活化法(in vivo neutron activation analysis，IVNAA)，这种方法直接分析身体中各种化学成分的含量，但价格昂贵，仅少数实验室使用。

肥胖症确定后可结合病史、体征及实验室资料等，鉴别属单纯性或继发性肥胖症。如有高血压、向心性肥胖、紫纹、闭经等伴血、尿皮质醇或尿 17 羟类固醇偏高者，则应考虑为皮质醇增多症，宜进行小剂量地塞米松抑制试验等以鉴别。代谢率偏低者宜进一步检查 T_3、T_4 及 TSH 等甲状腺功能试验，以明确是否有甲状腺功能减退症。有腺垂体功能低下或伴有下丘脑综合征者宜进行垂体及靶腺内分泌试验，检查视野、视力等，必要时须做头颅(鞍区)CT 或 MRI 检查等，蝶鞍扩大者应考虑垂体瘤并除外空蝶鞍综合征。闭经、不育、有男性化者应除外多囊卵巢。无明显内分泌紊乱、午后脚肿、早晨减轻者应除外水、钠潴留性肥胖症，立卧位水试验颇有帮助。此外，常须注意是否有糖尿病、冠心病、动脉粥样硬化、痛风、胆石症等伴随病。至于其他类型少见的肥胖症，可结合其临床特点分析判断。

【防治】

肥胖症预防较治疗易奏效且重要。特别是有肥胖家族史者应从小注意，妇女产后及绝经期、男性中年以上或病后恢复期，应预防肥胖，其方法是适当控制进食量，避免高糖、高脂肪及高热量饮食，经常进行体力劳动和锻炼(病后恢复期者应在医师指导下进行)。

治疗肥胖症以控制饮食及增加体力活动为主，必要时辅以药物治疗。不能仅靠药物，长期服药不免发生副作用，且未必能持久见效。继发性肥胖症主要为病因治疗。必须使患者明确肥胖的危害性，自觉地长期坚持饮食控制及体育锻炼，儿童少年控制饮食时必须考虑满足其生长发育所需，尽量避免用药物减肥。具体方案视病情需要而异。肥胖从根本上讲应养成良好科学的生活方式，并终生维持之。

(一) 饮食治疗　饮食疗法的原则在于限制每日摄入的总热量，使其低于消耗量。对于多数肥胖者，减少摄入和增加体力活动相比更易达到能量负平衡。饮食疗法可根据能量的限制程度，将其分为绝食疗法、极低能量疗法和低能量疗法。极低能量饮食每日摄取能量在 3360kJ(800kcal)以下，约 1680～2520kJ(400～600kcal)，低热量饮食每日摄取能量 3360～6300kJ(800～1500kcal)左右。绝食疗法目前很少采用。

对于大多数肥胖者而言，如能坚持较既往摄入量减少 420kJ/d(100kcal/d)的计划饮食，1 年后可明显减重。轻度肥胖者如能使体重每月减轻 500～1000g 而渐渐达到正常标准体重，不必用药物治疗。积极的减肥建议每天减少 2100kJ/d(500kcal/d)总热量，女性患者一般要求限制进食量在 4200～5040kJ/d(1000～1200kcal/d)，男性应控制在 5040～6720kJ/d(1200～1600kcal/d)。每周可望减重 0.45～0.9kg。食物中宜保证适量含必需氨基酸的动物性蛋白(占总蛋白量的三分之一较为合适)，蛋白质摄入量每日每千克体重不少于 1g，脂肪摄入量应严格限制，无论是动物性脂肪(含饱和脂肪酸)或植物性脂肪(含人体所必需的不饱和脂肪酸)均应加以限制，特别是动物性脂肪。同时应限制钠的摄入，以免体重减轻时发生水钠潴留，并对降低血压及减少食欲也有好处。如经以上饮食控制数周体重仍不能降低者，可将每日总热量减至 3360～5040kJ/d(800～1200kcal/d)，但热量过少，患者易感疲乏软弱、畏寒乏力、精神萎靡等，必须严密观察。随着体重的下降，由于代谢率的下降，减重速度可能放缓。

极低能量饮食仅适合于少数特别肥胖患者在减肥计划初期 1～2 月短期应用，饮食中应包含均衡的碳水化合物、蛋白质、脂肪、维生素和微量元素等。应注意妊娠、严重心脑血管疾病、肝病、精神疾病等为禁忌。单纯使用极低热量饮食不如低热量饮食配合运动疗法及行为疗法等综合治疗

疗效持久可靠。

单纯改善饮食中的营养素配比而不减少摄入的总热量很难达到减重目的。掌握食物热量的计算、得到定期的鼓励和提醒、寻找同伴互相监督均有助于饮食疗法的长期坚持。

（二）运动疗法　运动疗法和饮食疗法一样，也是肥胖的基础治疗。运动疗法更重要的意义在于减肥成果的巩固和维持。运动形式有两种基本形式，即全身运动和增强肌力的静态运动。前者有促进体脂动用、增加肌组织血流量和增强心肺功能的作用。后者则有增强肌力，防止瘦组织块丢失，提高末梢组织对胰岛素敏感性的作用。运动量以运动强度和运动持续时间的乘积来表示，具体运动量设计可按以下步骤：日常生活调查→计算一日消耗能量→将其总量的10%作为日运动量→转换成具体运动种类及时间→根据疗效及反应调整。使用计步器等工具可使患者直接量化运动量的增加程度；调整生活方式，将某种形式的运动固化为日常生活的必需环节，例如电梯少坐一层楼或上下班早一站路下车等均有助于运动疗法的长期坚持。

（三）药物治疗　当 $BMI>27kg/m^2$，饮食及运动疗法未能奏效时，可采用药物辅助治疗，药物作为综合减肥计划的一部分。使用药物治疗之前应当至少先尝试2～4周的饮食和运动治疗。服用药物后应当坚持定期随访。单纯的药物治疗不仅很难达到长期的减重效果，而且副作用大。服药的同时万不可停止其他综合减肥措施。有的减重药物已较成熟，有的尚处研究开发阶段，下面分述之。

1. 食欲抑制剂　西布曲明（sibutramine）的药理作用是可抑制去甲肾上腺素和5-羟色胺的再摄取，增强生理性饱胀感，从而减少能量的摄入；另外尚可增加能量消耗。副作用可见轻度急躁、失眠、血压轻微增高及心率加快等。因有肺动脉高压及心脏瓣膜反流等不良反应，现已退出医疗市场。

2. 消化吸收阻断药

（1）脂肪吸收阻断药：此类药物中代表性药物为奥利司他（xenical，orlistat），系胰脂肪酶抑制剂，能阻止脂肪分解吸收。

（2）α-葡萄糖苷酶抑制剂：此类药物中代表性药物为阿卡波糖。这类药物可竞争性抑制葡萄糖苷酶，降低多糖及双糖分解生成葡萄糖，从而降低碳水化合物的吸收，服用后体质指数也可能有一定程度的下降。

（3）胃排空抑制药：此类药物通过抑制胃排空，从而影响消化吸收，并通过增加胃肠道激素分泌，增强饱感而减少食物摄入。

3. 代谢刺激剂　通过增高代谢率降低体重。处于研发阶段的药物如 β_3 肾上腺素能受体激动剂对 β_3 肾上腺素能受体具有高度选择性，促进体脂分解。大多数的研究表明它具有较理想的减肥效果，有明显的增加能量支出、防止体重下降过程中代谢率降低的作用。

4. 胃肠道神经通路介质　胆囊收缩素（CCK）、胰高血糖素和胰高血糖素样多肽-1（GLP-1）。GLP-1能够延缓胃排空，抑制胰高血糖素分泌，刺激胰岛素分泌，增强胰岛素的敏感性，起到降糖和增加饱腹感作用。GLP-1进入人体后，可被广泛存在的二肽基肽酶-Ⅳ（DPP-Ⅳ）快速降解，半衰期仅为1～2分钟。GLP-1类似物和DPP-Ⅳ抑制剂的问世使GLP-1得以应用于临床。DPP-Ⅳ抑制剂可以阻断内源性GLP-1的降解从而增强GLP-1的作用。GLP-1类似物则对GLP-1进行结构修饰，使其不易被DPP-Ⅳ降解。

5. 其他　有减肥作用的辅助药物尚有二甲双胍等。

（四）手术治疗　对于极度肥胖、反复采用其他治疗手段失败的患者在一定条件下可谨慎地考虑手术治疗。垂直捆绑胃成形术和Roux-en-Y胃旁路术是目前认为比较可行的手术治疗肥胖症的方法。但手术治疗也必须与饮食、运动等手段相结合，须在术后进行密切随访。

中国肥胖病外科治疗指南建议的手术适应证为：有以下①～③之一者，同时具备④～⑦情况的，可考虑行外科手术治疗：①确认出现与单纯脂肪过剩相关的代谢紊乱综合征，如2型糖尿病、心血管疾病、脂肪肝、脂代谢紊乱、睡眠呼吸暂停综合征等，且预测减重可以有效治疗。②腰围：男≥90cm，女≥80cm；血脂紊乱：甘油三酯≥1.70mmol/L；和（或）空腹血高密度脂蛋白胆固醇：男性<0.9mmol/L，女性<1.0mmol/L。③连续5年以上稳定或稳定增加的体重，$BMI\geq32kg/m^2$。④年龄16～65岁。65岁以上者，由于肥胖相关的并发症顽固且复杂，应根据术前各项检查权衡手术利弊，再决定手术与否。16岁以下青少年患者要综合考虑肥胖程度、对学习和生活的影响，以及是否有家族遗传性肥胖病史、本人意愿。⑤经非手术治疗疗效不佳或不能耐受者。⑥无酒精或药物依赖性，无严重的精神障碍、智力障碍。⑦患者了解减肥手术术式，理解和接受手术潜在的并发症风险；理解术后生活方式、饮食习惯改变对术后恢复的重要性并有承受能力，能积极配合术后随访。反之则不建议行手术治疗。

（五）行为疗法　行为疗法的目的和要点是激发患者的治疗欲望，使之进入治疗状态。开始治疗前医生应了解患者的减肥经历与结果，掌握其体重的变化及对减肥的认识。帮助患者明确减肥的目的，了解减肥可带来的对全身各器官系统的好处。体重减轻百分之十并长期维持就可达到一定程度改善肥胖带来的合并症的目标，应避免对减重幅度的过高要求。肥胖患者记录饮食、运动、服药及体重变化可起到自我监督作用。在患者配合治疗时可给予除食物以外的奖励，从而使患者良好的行为得以强化。如有可能还应寻求家庭和社会的监督和支持。行为疗法结合饮食运动疗法尤为适合青少年肥胖人群。

参考文献

1. Goldman L, Schafer AI. Cecil Textbook of Medicine. 24th

ed. Philadelphia:WB Saunders Co,2012:1409-1417.

2. 郑成竹,李际辉. 中国肥胖病外科治疗指南(2007). 中国实用外科杂志,2007,27(10):759-762.

3. Schroeder R,Garrison JM Jr,Johnson MS. Treatment of adult obesity with bariatric surgery. Am Fam Physician,2011,84(7):805-814.

4. Sánchez D,Miguel M,Aleixandre A. Dietary fiber,gut peptides,and adipocytokines. J Med Food,2012,15(3):223-230.

第七章　低 血 糖 症

叶红英　俞茂华

【定义】

低血糖症(hypoglycemia)是一组由多种病因引起的血中葡萄糖浓度过低(通常<2.8mmol/L)、临床以交感神经兴奋和(或)神经缺糖症状为主要表现的综合征。

【血糖的代谢与调节】

正常人血糖波动在3.9～8.3mmol/L之较窄范围内,并保持相对稳定,是机体在糖的消化、吸收和代谢过程中受多种酶、激素和神经的控制和调节,使血糖的来源和利用之间维持动态平衡的结果。

肝脏是接受、储存和代谢葡萄糖的主要场所,也是与血糖调节密切相关的多种激素作用的靶器官。肠道中的葡萄糖吸收在餐后5～6小时停止,此后体内葡萄糖主要来源于肝糖原的分解,生成的葡萄糖主要供脑组织利用。但肝脏中储存的糖原有限,仅为80～100g,仅能维持血糖水平正常数小时,以后机体主要依靠在肝脏和肾脏中进行的糖异生来维持血糖水平。除肝脏外,糖异生的前体还来自肌肉和脂肪组织。

神经和内分泌激素对血糖的调节起着重要的作用。下丘脑的摄食和饱感中枢能接受血糖水平变化的刺激并调节食欲和进食行为;自主神经系统既能直接调节肝糖原的代谢,又能通过对内分泌系统的影响间接发挥调节血糖的作用。其中升高血糖的激素主要包括胰高血糖素、肾上腺素、生长激素和糖皮质激素等。胰高血糖素和肾上腺素升糖作用出现快速,但维持时间较短;生长激素和糖皮质激素的升糖作用较慢但持久;降低血糖的激素主要为胰岛素。空腹状态时主要的激素改变是胰岛素分泌减少和升糖激素增多。

肝脏、神经系统和内分泌系统协同一致,对血糖水平进行复杂精确的调节,维持血糖相对恒定。饱餐后经消化吸收,血糖于半小时后上升,至一小时左右达高峰;升高的血糖通过高级神经、边缘系统、下丘脑腹外侧核刺激迷走神经并抑制下丘脑腹内侧核与交感神经,使胰岛素分泌和释放增多;食物通过刺激胃肠迷走神经而兴奋胰岛β细胞释放胰岛素,通过刺激胃肠激素包括胃泌素、胰泌素、胃抑肽(gastric inhibitory peptide,GIP)、胰高血糖素、舒血管肠肽(vasoactive intestinal peptide,VIP)等的分泌刺激β细胞释放胰岛素;但最重要的是葡萄糖直接刺激β细胞释放胰岛素。血糖升高还抑制胰岛α细胞分泌胰高血糖素,抑制肾上腺素等胰岛素拮抗激素的分泌,同时肝脏合成糖原增加。通过上述各种调节,血糖在餐后约3小时恢复正常。当血糖浓度接近低血糖范围,人体就会发生一系列防御低血糖的激素反应。在正常个体,血糖降至4.5mmol/L左右时,胰岛素停止分泌;血糖降至3.6～3.9mmol/L时,升糖激素分泌增加。胰高血糖素是最早、最重要的反应激素,它促进糖原分解和糖异生。在对抗低血糖的急性反应中,肾上腺素也起着重要的作用,尤其在糖原储存不充分时,也能刺激糖原分解和糖异生,限制胰岛素敏感组织对葡萄糖的利用。但随着低血糖时间的延长,生长激素和皮质醇起着减少葡萄糖的利用和促进葡萄糖生成的作用。血糖在2.8～3.0mmol/L时出现交感神经兴奋症状而感知低血糖,从而进食进行行为防御低血糖。如血糖进一步降低,则出现认知功能障碍。

任何引起血糖来源减少和(或)血糖利用增加且肝脏、神经系统和(或)内分泌系统的调节失常均可导致低血糖症的发生。

【病理生理】

低血糖对机体的影响以神经系统为主,尤其是大脑和交感神经系统。这是由于神经细胞和其他组织细胞不同,它本身没有糖原贮备,又不像其他组织那样能利用循环中

14

的游离脂肪酸作为能量来源。脑细胞所需要的能量，几乎完全直接来自血糖。血糖降低时，大脑虽能利用酮体，但酮体的形成需要一定的时间，并不能抵抗急性低血糖时能量缺乏对大脑造成的损害。

对正常人的研究结果表明，胰高血糖素、肾上腺素、生长激素和皮质醇等升糖激素在血糖处于 3.6～3.9mmol/L 时即被激活而升高；血糖在 2.8～3.0mmol/L 时激发交感神经系统释放肾上腺素、去甲肾上腺素和一些肽类物质，从而产生多汗、饥饿感和感觉异常、震颤、心悸、焦虑、心率加快、收缩压增高等症状。

低血糖时中枢神经系统的表现可轻可重，从精神活动的轻微损害到惊厥、昏迷甚至死亡。先是大脑皮质受抑制，继而皮质下中枢包括基底节、下丘脑及自主神经中枢相继累及，最后延髓活动受影响。其顺序与脑部发育进化过程有关，细胞愈进化对缺糖愈敏感，当补充葡萄糖后则按上述次序逆转而恢复。当大脑皮质受抑制时可发生意识蒙眬、定向力与识别力渐丧失、嗜睡、肌张力低下、震颤、精神失常等；当皮质下受抑制时可出现骚动不安、痛觉过敏，可有阵挛性及舞蹈样动作或幼稚动作等，瞳孔散大，甚至强直性惊厥、锥体束征阳性；当中脑累及时可有阵挛性及张力性痉挛、扭转痉挛、阵发性惊厥、眼轴歪斜、巴宾斯基征阳性等；当延髓波及时进入严重昏迷阶段，可有去大脑性强直、各种反射消失、瞳孔缩小、肌张力降低、呼吸减弱、血压下降等。如历时较久，常不易逆转。

低血糖时机体的反应、临床症状的严重程度与病因、患者年龄、血糖下降速度和程度、低血糖持续时间等因素相关。长期慢性低血糖者对低血糖有一定的适应能力，可在血糖低于 2.8mmol/L 时无明显临床表现，在血糖进一步降低时则出现症状；而血糖快速下降时，患者在血糖较高水平即可出现明显的临床表现，且常有明显的交感神经兴奋症状。糖尿病患者血糖从高水平快速下降时，即使血糖高于 3.9mmol/L，也可出现明显的交感兴奋症状，属"低血糖反应"。

【病理解剖】

短暂的一过性血糖过低未必引发病理解剖改变。但反复发作且历时较久的低血糖可严重损害脑组织，易发生神经系统病理解剖学上的改变。早期表现为脑组织充血，多发性出血性瘀点；后期脑细胞水肿及缺血性点状坏死，尤以大脑皮质、基底节、海马等最明显；晚期神经细胞坏死而消失，脑组织软化，尤多见于胰岛 β 细胞瘤患者。

【病因分类与发病机制】

低血糖症病因复杂，分类方法也很多。按其发生与进食的关系可以分为空腹低血糖和餐后低血糖；按其进展速度可以分为急性、亚急性和慢性低血糖；按其病因可以分为器质性、功能性及外源性低血糖；也可按一般情况好坏或是否有伴随疾病分类。这些分类法之间有一定的内在联系和交叉。表 14-7-1 介绍美国内分泌协会临床实践指南推荐的分类法。临床上最常见的是糖尿病患者胰岛素、促胰岛素分泌剂治疗过程中发生的低血糖（参见糖尿病相应章节），其他均属少见。

表 14-7-1　成人低血糖症病因

一、一般状况差或药物治疗者
1. 药物性　胰岛素、促胰岛素分泌剂如磺酰脲类、酒精等
2. 严重的系统性疾病　严重肝、肾、心功能不全，败血症，食物缺乏等
3. 内分泌疾患致升糖激素缺乏　皮质醇、胰高血糖素和肾上腺素缺乏
4. 胰外肿瘤
二、一般状况良好者
1. 内源性胰岛素分泌过多：
胰岛素瘤
功能性胰岛 β 细胞病（胰岛细胞增生症）
非胰岛素瘤性胰源性低血糖（NIPH）
胃旁路术后低血糖
自身免疫性低血糖：胰岛素抗体或胰岛素受体抗体
胰岛素促泌剂
其他
2. 偶发、人为或蓄意的低血糖（accidental，surreptitious，or malicious hypoglycemia）

注：* 引自美国内分泌协会 2009 年公布的关于《成人低血糖症评估和处理的临床诊治指南》；Cryer PE，Axelrod L，Grossman AB，et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders：an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab，2009，94：709-728.

【临床表现】

低血糖症的症状和体征可分为自主神经兴奋症状和神经缺糖症状两大类。自主神经兴奋症状包括儿茶酚胺介导的肾上腺能症状如心悸、震颤、焦虑等，和乙酰胆碱介导的胆碱能症状体征如苍白、出汗、饥饿感、感觉异常等。神经缺糖症状是中枢神经系统神经元葡萄糖耗竭的后果，症状包括精神行为异常、抽搐、意识改变，轻者表现为嗜睡、意识模糊，重者昏迷。另可表现为视物模糊、虚弱、思睡等不适。如果低血糖严重并持续，可导致死亡。所有症状体征缺乏特异性。

影响低血糖临床表现的因素有：

1. 病因　不同病因导致的低血糖症有不同的特点。

2. 血糖下降速度　与临床表现关系密切。长期慢性血糖较低者对低血糖有一定的适应能力，自主神经兴奋表现常不太显著，而以中枢神经系统功能障碍的表现为主；血糖快速下降时，患者在血糖较高水平即可出现明显的临床表现，且常为明显的自主神经兴奋症状。

3. 发病频度 发作越频繁，临床表现往往越明显。

4. 个体差异 不同人耐受性不同，临床表现不尽相同。但对同一患者而言，每次发作的表现相近。

【实验室检查】

（一）血糖 血糖测定是诊断低血糖症最基本的检查，一般用葡萄糖氧化酶方法测定静脉血浆中葡萄糖浓度。临床出现疑似低血糖症状和（或）体征时是测定血糖的最佳时机。非住院患者缺乏即刻采集静脉血测定血糖的条件，可利用快速血糖仪自我测定毛细血管血糖协助初步判断。现用于临床的动态血糖监测有助于发现无症状性低血糖的发作。

（二）血清胰岛素 低血糖发作时测定血清胰岛素对低血糖症的鉴别诊断尤其是胰岛素瘤的诊断非常重要。正常人在血糖降低时胰岛素分泌显著减少甚至停止。如测定胰岛素的放射免疫法灵敏度为 5μU/ml，血糖＜2.8mmol/L 时相应的胰岛素浓度＞6μU/ml，提示为胰岛素不适当分泌过多所致的低血糖。如采用更灵敏的免疫化学发光法（immunochemiluminescent assay，ICMA）测定，低血糖时相应的胰岛素浓度＞3μU/ml 就可判断存在胰岛素分泌过多。既往用于判断胰岛素是否分泌过多的胰岛素释放指数和胰岛素释放修正指数因特异性和敏感性较差，仅作参考。

胰岛素瘤患者的胰岛素分泌增多，但很少超过 100μU/ml。如胰岛素超过 1000μU/ml 提示为外源性胰岛素或存在胰岛素抗体。非胰岛素分泌过多介导的低血糖和正常人在血糖＜2.8mmol/L 时，胰岛素水平＜5μU/ml。

（三）血清 C 肽 结合胰岛素测定，可协助判断胰岛素来源。低血糖时，C 肽超过 200pmol/L（ICMA）表示内源性胰岛素分泌过多；如胰岛素明显增高而 C 肽降低，提示外源性胰岛素的作用。

（四）72 小时饥饿试验（72-hour fasting test） 72 小时饥饿试验为低血糖症的经典诊断试验。患者如有明确的低血糖发作病史，就诊时无发作，且随访数次血糖皆不低者，皆应入院进行该试验，以明确是否存在低血糖症，并探讨低血糖症的病因，明确是否胰岛素分泌过多所致。餐后发作低血糖者无论混合餐试验是否诱发类似的发作，均应进行饥饿试验。

1. 操作步骤如下 ①停用所有不必要的药；②记录禁食开始的时间；③试验期间允许患者进食不含热卡和咖啡因的饮料；④清醒时，患者可有一定的室内活动量；⑤禁食后每 6 小时取外周血样测定血浆葡萄糖、血清胰岛素、C 肽、胰岛素原（有条件的话），血糖＜3.3mmol/L 后，每 1～2 小时测定 1 次；⑥血糖＜2.8mmol/L 且患者出现低血糖症状或体征时结束试验；如已经证实存在 Whipple 三联症[出现低血糖症状和（或）体征时血糖低于 2.8mmol/L，补充葡萄糖后血糖升高同时临床表现缓解]，血糖＜3.0mmol/L 即可结束；禁食达 72 小时而未出现低血糖时，也结束禁食；⑦禁食结束时，取外周血测定血糖、胰岛素、胰岛素原、C 肽（必要时可测皮质醇、生长激素、胰高血糖素，有条件者可同时测 β-羟丁酸）；⑧让患者进食，结束试验。

正常人禁食后血糖会有所降低，但不会出现低血糖及其症状体征。

2. 胰岛素分泌过多的标准 根据同一时间测定的血糖和胰岛素或 C 肽水平来判断。判断时，应考虑激素测定方法的灵敏度。

（1）胰岛素、C 肽：见胰岛素、C 肽测定部分。

（2）β-羟丁酸：由于胰岛素具有抗生酮作用，β-羟丁酸可以作为间接反映胰岛素水平的指标。低血糖时，其水平低于 2.7mmol/L 提示为胰岛素介导的低血糖。非胰岛素介导的低血糖和正常人在血糖＜2.8mmol/L 时其水平超过 2.7mmol/L。

（3）血糖对胰高血糖素的反应：胰岛素分泌过多介导的低血糖患者，注射胰高血糖素后血糖升高幅度不超过 1.4mmol/L。

（五）混合餐试验 有进食后 5 小时内出现低血糖症状病史的患者可进行该试验。停用所有不必要的药物、过夜空腹状态下进餐，进餐内容与平时引起低血糖症状的进餐相似；进餐前及进餐后每 30 分钟直至进餐后 5 小时分别取外周静脉血测定血糖（不宜用血糖仪）。除非严重低血糖症状需要医学干预，应尽可能抽完全程的血样。血糖低于 3.3mmol/L 时测定胰岛素和 C 肽。阳性判断：出现低血糖症状时血糖＜2.8mmol/L。有条件者同时测定血液胰岛素促泌剂浓度。由于胰岛素瘤患者也可以表现为餐后低血糖，混合餐试验阳性者也应行 72 小时饥饿试验。

（六）其他 电解质、肝肾功能、腺垂体功能、肾上腺皮质功能、甲状腺功能、胰岛素抗体的测定等。血糖＜2.8mmol/L 时血皮质醇＜18μg/dl 提示肾上腺皮质功能低下，生长激素（GH）＜5μg/L 提示 GH 缺乏可能。但应注意部分患者长期反复低血糖可使皮质醇等升糖激素对低血糖的反应阈值降低，低血糖发作时血皮质醇低于 18μg/dl 可能不足以确诊为肾上腺皮质功能减退，应结合临床实际情况加以判断。

【诊断】

低血糖症的临床表现为非特异性，且存在个体差异。因此，不能仅根据病史作出诊断，也不能单根据血糖测定结果作出诊断。接受药物治疗的糖尿病患者，出现血糖的快速下降即应警惕低血糖的发生；而血糖低于 3.9mmol/L，即应考虑低血糖症。非糖尿病患者，则应根据 whipple 三联症确立低血糖症的诊断，通常血糖＜2.8mmol/L。非糖尿病患者出现类似症状发作时血糖＞3.9mmol/L，则可确定排除低血糖症。

低血糖症的病因诊断是关键。胰岛素和（或）促胰岛素分泌剂治疗中的糖尿病患者发生低血糖，一般在进行紧急

处理后寻找并去除诱因以避免再次发作，无需进一步检查。其他情况则应进一步明确病因。应详细询问病史，了解低血糖发作的表现、时间、诱因、频度及缓解的方法，了解既往肝脏、肾脏、内分泌等病史、用药史、手术史、家族史；并仔细进行体格检查。

如临床上存在明确的低血糖原因，如药物、肝脏疾病、内分泌疾病致升糖激素缺乏等，一般不须进一步检查。否则应该考虑胰岛素分泌过多或胰外肿瘤所致。胰岛素分泌过多常见的原因有：胰岛素瘤或增生、胰岛素自身免疫综合征。定性诊断有赖于低血糖发作时胰岛素或C肽水平、饥饿试验结果、胰岛素自身抗体等。定位诊断有赖于腹部B超、胰腺CT和动脉造影等。胰外肿瘤则须进行影像学检查如胸片、肺部CT、腹部B超或CT以明确病灶。

低血糖症诊断流程（图 14-7-1）供参考。

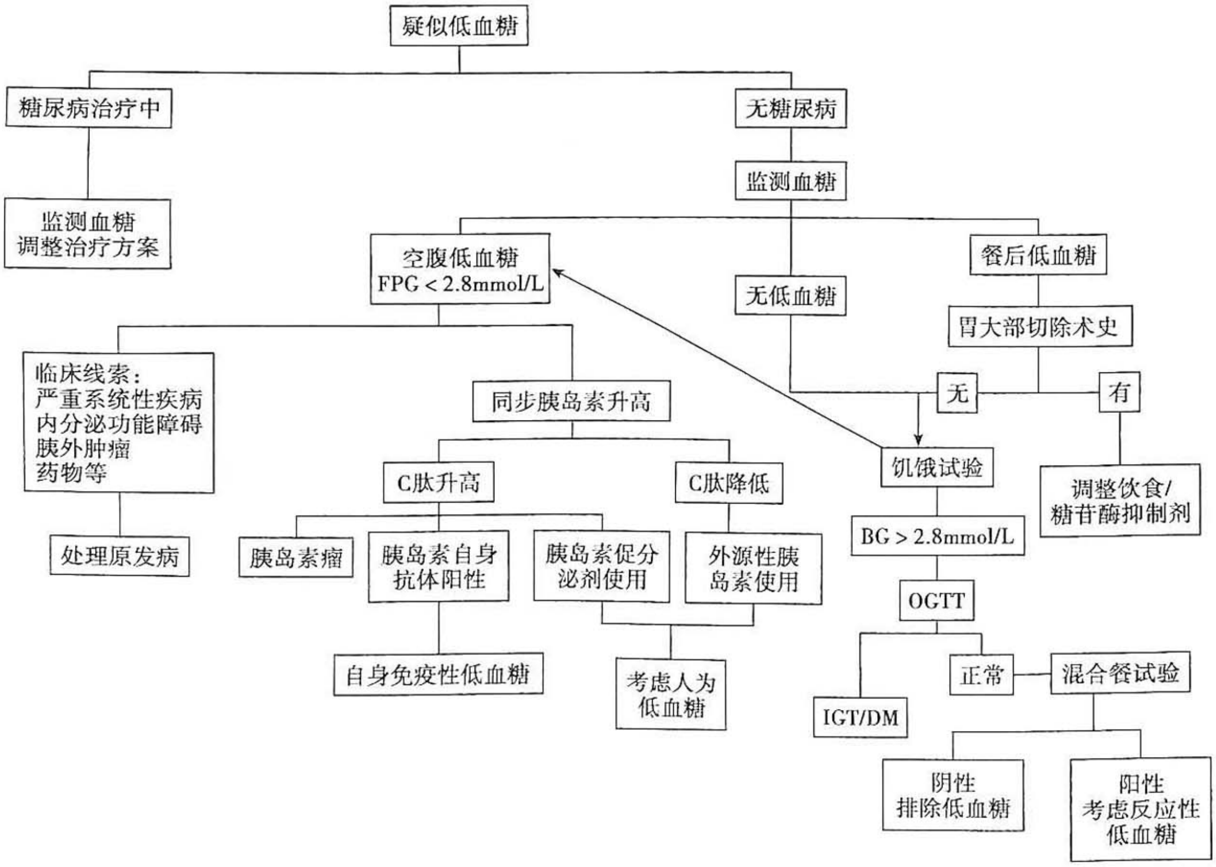


图 14-7-1　低血糖症诊断流程

【处理原则】

（一）低血糖发作时紧急处理　低血糖症发作时尤其是伴神志改变者应迅速处理以避免不可逆转的脑损害。

1. 葡萄糖　最为快速有效，轻者口服葡萄糖水或含糖食物即可；重者尤其是神志改变者需要静脉推注50%葡萄糖50ml，必要时重复使用，并需继续静脉点滴5%～10%葡萄糖液并及时进食以维持血糖正常。糖尿病患者发生低血糖，较轻者只需进食含碳水化合物食物。如患者服葡萄糖苷酶抑制剂，应进食单糖类食物以纠正低血糖。

2. 胰高血糖素　可快速有效升高血糖，但维持时间较短。常用剂量为1mg，可皮下、肌内或静脉给药，用于严重低血糖患者。但国内临床上不易获取。

3. 其他　经补充葡萄糖或联合胰高血糖素治疗后低血糖纠正，但神志不清仍不能好转的患者可适当使用糖皮质激素。

（二）病因治疗　及时寻找和确定病因，并针对病因进行治疗，可有效解除低血糖状态和防止低血糖复发。在病因去除前可通过多次进食预防低血糖的发作。

第一节　胰岛素瘤

Graham于1927年首先描述胰岛素瘤（insulinoma）。文献报道年发生率约1/25000。临床上以反复发作的空腹低血糖症为特征。病理上大都属良性腺瘤（占90%以上），单个腺瘤为多见（约90%）；多发腺瘤约占10%；约有10%为Ⅰ型多发性内分泌腺瘤病（MENⅠ）；少数为胰岛β细胞增生及癌。本病多见于30～50岁，女性患者略多于男性，约占60%。

【病理】

几乎所有胰岛素瘤都位于胰腺实质内，异位胰岛素瘤

罕见，偶见于十二指肠壁、肝门、胰腺附近等部位。肿瘤分布于胰头、体及尾部概率相近，颈部略少。瘤体通常较小，90%患者肿瘤直径小于2cm，30%患者肿瘤直径小于1cm。肉眼观肿瘤的切面大都呈灰白色或粉红色，质地较正常组织为软，血供丰富。多数肿瘤的边界清楚但无明显包膜；部分肿瘤有包膜或假包膜。光镜下瘤细胞与正常的β细胞颇为相似，核分裂罕见。瘤细胞的组织学排列类型不一，有实体或弥漫结构的、呈腺泡或管样结构的、小梁或脑回状结构的等。电镜下瘤细胞内有丰富的功能性细胞器，胞浆中线粒体丰富，在部分肿瘤的瘤细胞内还含有典型的β细胞分泌颗粒，但由于并非所有的胰岛素瘤细胞内部均含有分泌颗粒，而且其他类型的胰岛细胞中也可出现高密度的分泌颗粒，故电镜下仍很难判断瘤细胞的具体类型。免疫组织化学弥补光镜和电镜的不足，利用特异的抗胰岛素抗体，可使绝大多数的β细胞瘤呈免疫阳性反应，是目前胰岛素瘤病理学诊断的主要依据，但尚未常规开展用于临床，与病例数过少有关。恶性胰岛素瘤单从形态上不易与良性者区分，虽然镜下有时可见细胞核分裂，但目前诊断恶性胰岛素瘤的可靠依据是肿瘤转移或明显的周围组织浸润。

胰岛素瘤自主性分泌胰岛素导致空腹状态下血糖已偏低时胰岛素分泌不能相应减少，从而导致空腹低血糖的发生。

【临床表现】

胰岛素瘤患者临床上可有典型的低血糖症状，包括自主神经和中枢神经缺糖症状，也可以后者为主要表现。其特点为：

1. **起病缓慢，反复发作，进行性加重** 多在空腹早餐前发作低血糖，也可在中餐、晚餐前发作，极个别可表现为餐后低血糖；运动、饥饿、劳累、发热、饮酒、精神刺激、月经来潮等可以诱发；由轻渐重，由偶发至频发，从一年仅一两次发作渐渐增加至一日数次发作。发作时间长短不一，最短者仅3～5分钟，历时长久者可连续数日。

2. **常见症状发生率** 复视、视物模糊、出汗、心悸或乏力的各种组合为85%；精神错乱或行为异常为80%；意识障碍或记忆缺失（遗忘）53%；早期轻症大多以交感神经兴奋为主；较重者常呈中枢神经缺糖症候群，从意识蒙眬、昏睡到昏迷、抽搐、精神失常、木僵、肢体瘫痪、锥体束征阳性等。其中以意识障碍最多，其次为抽搐及行为精神异常。因而本病易误诊为神经及精神疾患。久病多发后常影响智力、记忆力及定向力等。

3. **症状和血糖关系** 初发者血糖未降至2.8mmol/L以下即可出现交感神经兴奋症状，久病者血糖降至1.1mmol/L也可能无临床症状。如血糖下降缓慢或长期处于低水平，患者对低血糖反应较差，虽血糖已在2.5mmol/L以下，可无交感神经兴奋症状，进而直接出现精神错乱、行为异常、嗜睡、昏睡以及昏迷等表现。

4. **其他** 患者为了预防发病常多食，以致多数患者偏胖。恶性者低血糖更严重，常伴肝大、消瘦、腹部肿块、腹泻等。多发性内分泌腺瘤病（MEN_1型）患者常为多发胰岛素瘤，可伴有甲状旁腺功能亢进症、垂体瘤等。

本病术前误诊、漏诊率可高达50%。精神、神经系统异常为主要表现者易误诊为癫痫、精神病等。

【实验室检查】

（一）血糖测定 症状发作时血糖明显低于正常。部分患者尤其是病程较久、病情较重者，表现为无症状性低血糖。

（二）胰岛素、C肽测定 同步测定血糖和胰岛素、C肽水平，血糖＜2.8mmol/L时同步测定的血清胰岛素＞6μU/ml（放免法）提示存在内源性胰岛素分泌过多。

（三）72小时饥饿试验 临床上怀疑低血糖症，但就诊时无低血糖发作，且随访数次空腹血糖都不低，应行饥饿试验。35%胰岛素瘤患者在12小时内出现低血糖（血糖＜2.8mmol/L）而结束试验，75%在24小时内，92%在48小时内结束试验。低血糖发作时存在胰岛素分泌过多的证据。

（四）胰岛素自身抗体 阴性。

【肿瘤的定位检查】

由于胰岛素瘤通常较小，定位诊断是难点。

（一）B超检查 方便、非创伤性、检查费用低，为临床首选。根据瘤组织和周围组织回声的不同作出定位。胰岛素瘤通常为低回声，边界清晰。如瘤位于动脉旁、胰腺表面，边界可能不清。术前经腹超声检查敏感性较低，阳性率约30%。近几年用于临床的内镜超声避免了体位、肠道气体的影响，国外文献报道对胰头部位的胰岛素瘤诊断的敏感性可达95%（胰体部位为78%，胰尾为60%），国内经验约70%，与检查者经验水平密切相关。术中超声可避免周围脏器的干扰，成功率可进一步提高，无助于术前定位但可协助术者在术中精确病灶定位，尤其是多发小病灶。

（二）CT检查 方便、非创伤性，为常规术前定位方法，由于胰岛素瘤通常较小，阳性率为60%～70%。目前螺旋超薄CT以及动态灌注CT的应用，阳性率明显提高，北京协和医院报告近两年CT检查阳性率高达95%。

（三）动脉造影 曾认为是胰岛素瘤定位的金标准，敏感度为50%～62%。但为创伤性检查，费用高，且近几年阳性率并无明显提高。如联合经肝门静脉取样和钙刺激试验，则可明显提高阳性率。

（四）奥曲肽扫描 常规影像学检查阴性患者奥曲肽扫描阳性率约50%。国内协和医院、华山医院也开展该项检查。

另外，国外曾报道经肝门静脉取样（transhepatic portal venous sampling，THPVS）测定胰岛素水平（又称经皮经肝门脉分段取血测胰岛素，PTPC）和经动脉钙剂刺激肝静脉取血测胰岛素（ASVS）等功能定位方法有较好的敏感度和特异度，但操作专业要求高，费用昂贵，且为创伤性；同时肿瘤的精确定位有赖于手术时的触摸或术中超声检查。国内尚未常规开展，国外大的医学中心已开展，但应用不多。

【诊断与鉴别诊断】

实验室检查是定性诊断的主要内容，关键在于明确低血糖症的诊断并确定是由于内源性胰岛素分泌过多所致。依据：症状发作时血糖或空腹血糖或饥饿试验过程中血糖<2.8mmol/L，同时胰岛素>6μU/ml，C 肽>0.2nmol/L，胰岛素原>5pmol/L，且排除胰岛素促泌剂和外源性胰岛素的使用，同时胰岛素自身抗体阴性。

瘤体定位是胰岛素瘤诊断的重点，而且是手术治疗成功的关键，主要依赖于影像学检查。可选用无创的超声、CT 或 MRI 检查，不能定位者选用内镜超声、DSA 等有创且对操作者有较高要求的检查，和不易获得的奥曲肽显像。

临床有时遇到低血糖症明确，且以空腹低血糖为主；低血糖发作时有明确的内源性胰岛素分泌过多依据；但未能找到胰岛素瘤的病灶，这种情况应认真随访。华山医院曾有一例患者在诊断胰岛素瘤 10 年后才发现病灶。对找不到病灶者应与非胰岛素瘤性胰源性低血糖症（noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome，NIPHS）、胰岛素受体基因突变所致胰岛素清除减慢等鉴别。

【治疗】

低血糖发作时的紧急处理按前述有关处理原则。

及时进食和（或）静脉补充葡萄糖纠正低血糖对减少低血糖对脑组织的损伤非常重要；多次进食结合血糖监测可减少低血糖发作频率，减轻严重程度。手术切除肿瘤是本病最根本和最理想的治疗方法。

手术成功的关键是找到肿瘤，有时肿瘤位置隐蔽（文献报道隐匿性瘤多见于胰头及钩突部位）或肿瘤太小不能被发现或肿瘤为多发性未能全部发现时，手术可失败。对于难以定位者，国外报道选术中超声检查，结合术者的仔细触摸探查，发现肿瘤病灶的成功率较高。目前国内较少选用探查术，倾向于多次进食预防低血糖，同时密切随访影像学检查明确定位后再行手术治疗；但反复严重低血糖发作者，与患者和家属达成一致意见后可考虑探查。反跳性高血糖是手术成功（已切除肿瘤）的佐证。术中局部探查淋巴结对确定肿瘤性质非常重要。

对未能定位、不能耐受手术、拒绝手术和手术失败的患者可试用药物治疗，如奥曲肽。

【预后】

胰岛素瘤手术治疗疗效良好，但长期低血糖症引起的脑细胞损害不易完全恢复。恶性者预后较差。

第二节　其他原因低血糖症

【糖尿病患者治疗过程中的低血糖】

是临床工作中最常见的低血糖症，属于药物性。糖尿病患者血糖低于 3.9mmol/L 即考虑存在低血糖，应进行处理。低血糖是胰岛素促泌剂和胰岛素治疗主要的不良反应，也是限制糖尿病治疗达标的主要障碍。随着对糖尿病控制达标的重视和执行，低血糖的发生率呈增多趋势。常见的诱因有：胰岛素促泌剂和胰岛素剂量过大、误餐或漏餐、运动量增加、饮酒后、肾功能不全等。尤其在 1 型糖尿病患者，机体对低血糖的防御机制发生明显变化，如体外给予的胰岛素在血糖降低时作用不能相应减少；胰岛 α 细胞的胰高血糖素分泌随着 β 细胞分泌胰岛素功能的降低而降低；儿茶酚胺兴奋释放的血糖阈值降低等，导致容易发生低血糖，且机体对低血糖缺乏自我识别能力，发生严重低血糖的危险明显增加。部分患者血糖不低也可出现低血糖症状，常见于血糖很高经治疗后快速下降者。加强对糖尿病患者教育及专业指导，提高预防意识、加强血糖监测、切实的专业指导，可降低低血糖的发生。临床上有指征用 β 受体阻断药时，应首选高选择性 β 受体阻断药。有症状的或经血糖监测发现的无自觉症状的低血糖，适当进食含糖类的糖果、果汁、饼干、面包等（服葡萄糖苷酶抑制剂的患者，应选择进食单糖类食物以纠正低血糖），15 分钟后再次测定血糖，如仍<3.9mmol/L 应再次进食。如血糖≥3.9mmol/L 但距离下次进餐时间超过 1 小时，也应少量进食。如患者不能进食，则应静脉补充葡萄糖。

【肝源性低血糖症】

肝脏是内源性葡萄糖生成的主要场所，维持正常的空腹血糖水平需要肝脏结构和功能的完整。各种原因造成肝脏组织破坏时，肝糖原的储存和分解、糖异生作用减弱，往往伴进食不足、消耗过多而发生低血糖。另外，肝脏为胰岛素主要的代谢场所。肝病时，胰岛素代谢失活减慢，半衰期延长，也促进低血糖的发生。有关糖原代谢的酶系功能缺陷，如糖原累积病中第Ⅰ、Ⅲ、Ⅵ、Ⅸ型，遗传性果糖不耐受症，半乳糖血症，以及由于葡萄糖-6-磷酸酶缺乏或磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶和丙酮酸盐羧化酶缺乏引起的肝糖异生缺陷导致的低血糖症。肝癌时伴发的低血糖症不包括在这一节内容里。

由于肝脏具有很强的代偿能力和储备功能，单纯的肝

源性低血糖症仅在肝组织受到严重破坏时发生，如急性重型肝炎、中毒性肝炎、胆管炎和胆道梗阻等。在普通的肝硬化和病毒性肝炎患者，虽然可以有糖代谢异常，如空腹血糖水平偏低、胰高血糖素的升糖反应低下、肝糖原减少，但较少发生低血糖症。肝病患者出现精神症状时须警惕低血糖的存在。

肝源性低血糖症临床特点：①有严重的肝脏疾病病史和肝病的症状、体征；②多为空腹低血糖；③饥饿、运动或限制碳水化合物摄入可以诱发低血糖；④神经精神症状较交感兴奋症状明显；⑤随着肝脏疾病的进展低血糖发作的程度和频率增加；随着肝脏疾病的好转而减轻；⑥餐后血糖可偏高。

实验室检查：①有明确的低血糖依据；②空腹时间过长易诱发低血糖；③低血糖发作时没有胰岛素分泌过多的依据；④有肝功能异常的依据：如血清酶的升高、黄疸、白/球蛋白比例倒置、凝血功能异常等；⑤OGTT 显示空腹血糖偏低，服糖后 2 小时血糖偏高，至 3～5 小时可能出现低血糖。

诊断：根据上述特点，肝源性低血糖症的诊断并不困难。

肝源性低血糖症与肝病经过相平行，肝病改善可伴随低血糖的好转，故预后取决于肝病的性质。保肝治疗十分重要，予高碳水化合物饮食，睡前或半夜加餐减少清晨低血糖发作。

【胰外肿瘤性低血糖症】

引起低血糖的胰外肿瘤的细胞组成及发生部位是多种多样的。根据肿瘤起源可以分为两大类：间质组织肿瘤和上皮组织肿瘤。

间质组织肿瘤来源于中胚层，包括纤维肉瘤、间皮瘤、横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肉瘤、神经纤维瘤、淋巴肉瘤、血管外皮细胞瘤等，三分之一以上位于腹膜后，约三分之一在腹腔内，其余则位于胸腔内。这些瘤尽管多数为恶性，通常生长缓慢，发现时多数体积很大，重量可达 1000g。大多见于老年人，无性别差异。

上皮来源的肿瘤偶可引起空腹低血糖，常见的有肝癌、肾上腺皮质肿瘤（多为恶性）、胰及胆管肿瘤、肺支气管癌、卵巢癌、消化道类癌、胃肠癌、血管外皮细胞瘤等。

胰外肿瘤导致低血糖的机制可因人而异，对某一个患者来说也是多因素的。可能的机制有以下几个方面：①葡萄糖的利用增加。②肿瘤分泌类胰岛素样物质。其中胰岛素样生长因子Ⅱ（insulin like growth factor Ⅱ，IGFⅡ）增加，是多数胰外肿瘤患者低血糖的原因。这些患者血中 IGFⅡ-IGF 结合蛋白 3 复合体降低，游离 IGFⅡ增加。IGFⅡ通过与胰岛素受体和（或）IGFⅠ受体结合发挥类胰岛素样作用，使肌肉的葡萄糖摄取和利用增加、肝糖输出和糖异生作用减少、抑制脂肪分解，直接降低血糖；同时对胰高血糖素和生长激素的抑制作用也参与了降血糖。血中 IGFⅡ的测定已用于非胰岛素瘤导致低血糖的诊断。③肝糖输出减少。

临床特点：①有低血糖的临床表现，多为空腹低血糖，有时可表现为餐后低血糖，大多见于老年人，无性别差异；②有胰外肿瘤的症状和体征。

实验室检查：有明确的低血糖但无胰岛素分泌过多的依据，如血中 IGFⅡ增高有助于诊断。

影像学检查：B 超和（或）CT 检查可以发现胰外肿瘤，有助于诊断。

治疗以手术切除肿瘤为首选。间质组织衍化而来的巨大良性肿瘤，手术切除后可望治愈低血糖症。但上皮组织肿瘤如肝癌等多不能切除，仅可对症治疗，平时应多次少量给予含丰富碳水化合物饮食来维持血糖。

【自身免疫性低血糖】

自身免疫性低血糖（autoimmune hypoglycemia）罕见，是由于自身免疫、自身抗体作用而引起的空腹或餐后低血糖。患者从未注射胰岛素，但由于可能的遗传免疫缺陷导致自身免疫，体内往往有抗胰岛素抗体或抗胰岛素受体抗体。文献报告的自身免疫性低血糖病例中，90%是由于胰岛素抗体的存在。胰岛素抗体过高，可逆性地大量结合胰岛素。当胰岛素与抗体解离时，游离胰岛素水平显著升高而导致低血糖。另外，抗胰岛素受体抗体引起低血糖最初是在黑棘皮病患者中发现的，这种受体抗体可以通过封闭胰岛素与受体结合，阻碍胰岛素发挥生物效应而产生胰岛素抵抗，引起典型的抗胰岛素性高血糖，但偶尔也可以通过与胰岛素受体结合模拟胰岛素样作用而引起严重的空腹低血糖。有的患者高血糖与低血糖交替发作。

临床上表现为空腹或餐后晚期低血糖，可以是特别难治的空腹低血糖，但常常是自限性的；可合并其他自身免疫性疾病，如 Graves 病[尤其是甲巯咪唑（他巴唑）治疗者]、系统性红斑狼疮等。

实验室检查显示低血糖同时存在内源性胰岛素分泌过多的依据，血清中胰岛素自身抗体或抗胰岛素受体抗体阳性。

影像学检查没有胰岛素瘤或胰外肿瘤的依据。

文献报道，糖皮质激素可缓解和治疗自身免疫性低血糖发作。

【酒精性低血糖症】

由酒精（乙醇）中毒引起的低血糖综合征称为酒精性低血糖症。本病有两种情况：一种为餐后酒精性低血糖症，见于饮酒后约 3～4 小时，由于刺激胰岛素分泌所致；另一种为空腹大量饮酒后不吃食物，可在储存的肝糖原耗竭之后

出现空腹低血糖症(约在饮酒后空腹 8～12 小时)。空腹时血糖浓度的维持主要依赖于肝糖原的分解和糖异生。酒精对肝糖原分解没有抑制作用。但酒精在肝细胞浆内经乙醇脱氢酶作用转化为乙醛,乙醛经乙醛脱氢酶作用氧化为乙酸,在此过程中,NAD 还原为 NADH,作为糖异生必需的辅酶 NAD 被大量消耗,糖异生途径受到抑制。因此,在肝病或饥饿等情况下肝糖原储存不足时,大量进食酒精易引起低血糖。另外,酒精抑制低血糖时皮质醇、生长激素的反应性升高,并使肾上腺素的反应延迟,但胰高血糖素的反应不受或仅稍受影响。

临床特点:①大量饮酒史,尤其是空腹饮酒;②患者常有慢性肝病病史;③低血糖临床表现容易被醉酒状态掩盖。

实验室检查:①低血糖发作时血中可测到酒精,浓度可达 450mg/L,但其浓度与低血糖程度可以不一致;②没有胰岛素分泌过多的依据;③可伴有代谢性酸中毒、酮尿或酮血症。

防治方面:应避免空腹或饥饿时饮酒过多过快,尤其是肝病者不宜饮酒。治疗以葡萄糖静脉输注或口服,使血糖浓度尽快恢复正常。大多患者经治疗能迅速恢复,少数患者由于延误诊断,可迟至数小时至数天方能恢复。如给予葡萄糖后不能迅速恢复,可同时给予氢化可的松静脉输注,一般经治疗无后遗症。抢救不及时则可导致死亡。

【内分泌疾病致升糖激素分泌不足】

单一的升糖激素缺乏如生长激素缺乏、甲状腺功能减退、儿茶酚胺缺乏(肾上腺切除后仅补充糖皮质激素)很少出现低血糖。在成人,几个升糖激素同时缺乏(如腺垂体功能减退或原发性肾上腺皮质功能减退症患者)低血糖也较少见,但空腹时间过长、运动、妊娠、饮酒或感染、创伤、手术等应激情况时则容易诱发低血糖。甲状腺功能减退危象、肾上腺皮质危象也可伴有低血糖。病史及低血糖发作时同时测定升糖激素如皮质醇、生长激素、胰高血糖素、甲状腺激素等可以明确诊断。随着激素的替代治疗低血糖可完全纠正。

【胃部手术后低血糖】

可见于因各种原因进行的胃部切除术后,又被称为迟发性倾倒综合征(late dumpling syndrome),见于餐后 2～3 小时。近年随着肥胖症的全球流行,接受手术治疗的肥胖者逐年增多,常用的 Roux-en-Y 胃旁路术后并发的低血糖引起较多关注。由于各研究选用的低血糖判断标准不同,目前尚不了解其确切的发生率。目前认为其发生与葡萄糖依赖的肠促胰岛素多肽 GIP 和 GLP-1 及诱发的胰腺增生有关。

本症治疗方法是少吃多餐,避免高浓度甜品、羹汤、饮料,进食以消化较慢的淀粉、吸收较慢的脂肪、蛋白质食物为宜。α-葡萄糖苷酶抑制剂治疗有一定的疗效。

【非胰岛素瘤胰源性低血糖综合征】

非胰岛素瘤胰源性低血糖综合征(noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome, NIPHS)罕见,国外文献报道 NIPHS 可见于各个年龄段,男性多见(70%)。病理上显示为胰岛细胞肥大伴或不伴增生,无肿瘤的依据,与婴儿持续性高胰岛素血症性低血糖症(PHHI)相近。临床上表现为餐后 2～4 小时的低血糖,有不适当内源性胰岛素分泌过多的依据,72 小时饥饿试验常阴性。各种影像学检查无阳性发现。部分胰腺切除可改善症状,术后有复发可能。

参考文献

1. Service FJ. Diagnostic approach to adults with Hypoglycemic disorders. Endocrinology & Metabolism Clinics of North America, 1999, 28(3):519-532.

2. Cryer PE. Hypoglycemia//Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Saunders, 2012: 1552-1577.

3. Rizza RA, Service FJ. Hypoglycemia/Pancreatic islet cell disorder//Goldman Lee. Cecil Textbook of Medicine. 24th ed. Philadelphia: the W. B. Saunders publications, 2012: 1499-1504.

4. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(3):709-728.

5. Cui Y, Elahi D, Andersen DK. Advances in the Etiology and Management of Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Roux-en-Y Gastric Bypass. J Gastrointest Surg, 2011, 15(10):1879-1888.

6. Grant CS. Insulinoma. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2005, 19(5):783-798.

第八章　糖原累积病

叶红英　俞茂华

糖原累积病（glucogen storage disease，GSD）为一组罕见的影响糖原代谢的遗传性疾病，发病率为二万到三万分之一。本病为某一糖原分解或合成酶缺陷导致的糖中间代谢紊乱，可涉及肝脏、骨骼肌和肾脏，以糖原含量和（或）结构异常为特点。一般根据疾病发现的顺序用罗马数字或明确的酶缺陷命名，目前已确认15型。除GSDⅨ为X染色体连锁遗传外，其余各型均为常染色体隐性遗传。前六型病例数占GSD总病例数的97%，其中GSDⅠ占25%，GSDⅡ占15%，GSDⅢ占24%，GSDⅣ占3%，GSDⅤ和Ⅵ占30%。根据基因测定可明确各型的诊断。表14-8-1概括了主要各型的特点。

表14-8-1　糖原累积病分型及特征

类型	名称	酶缺陷	主要受累器官	临床表现特征	治疗
0		糖原合成酶	肝脏	空腹低血糖伴酮症，餐后高血糖和高乳酸，无肝大	UCS（尤其睡前）和高蛋白饮食
Ⅰa	Von Gierke病	葡萄糖-6-磷酸酶（G6Pase）	肝脏	肝大、严重低血糖、乳酸酸中毒，高尿酸和高血脂，生长迟缓	白天和夜间进食UCS，或持续鼻饲
Ⅰb		6-磷酸葡萄糖转运蛋白（G-6-PT）	肝脏	与Ⅰa相似；伴白细胞减少、反复细菌感染、炎症性肠病	UCS，集落刺激因子
Ⅱ	Pompe病	酸性麦芽糖酶（α-1，4葡萄糖苷酶）	骨骼肌和心肌	婴儿型：早发和进行性加重的肌张力减退，肥厚性心肌病致心肺衰竭，伴营养障碍和发育停滞，常于1岁内夭折 青少年和成年型：缓慢进展骨骼肌肌无力，不同程度的心脏受累，肌酶升高	静脉补充重组人α-葡萄糖苷酶
Ⅲa	Cori病或Forbe病	糖原脱枝酶	肝脏、骨骼肌和心脏	肝脾大、肝纤维化、中重度酮症性低血糖；进行性肌病和肥厚性心肌病、肌无力和肌肉痉挛性疼痛	多次进食碳水化合物食物，小剂量的UCS饮食维持血糖正常，高蛋白饮食
Ⅲb		糖原脱枝酶	肝脏	同Ⅲa的肝病表现，但无肌累及症状	
Ⅳ	Andersen病	糖原分枝酶（1，4→1，6）	肝脏为主，肌肉	临床表现差异较大。典型表现为儿童期肝病，进展至致命性肝硬化；相对少见的神经肌肉异常	无特异治疗。肝移植可减少心脏和骨骼肌的糖原沉积

续表

类型	名称	酶缺陷	主要受累器官	临床表现特征	治疗
Ⅴ	McArdle病	肌肉糖原磷酸化酶	骨骼肌	症状通常在青少年和成人早期出现，为运动耐力减退、乏力、肌痛、肌痉挛、肌肿胀；运动后有可能发生肌红蛋白尿，重者致急性肾衰竭；后期表现为持续性和进行性肌无力、肌萎缩而脂肪增多，肌酶升高	高蛋白饮食（25%～30%蛋白），持久有氧运动前口服蔗糖可能有益
Ⅵ	Hers病	肝糖原磷酸化酶	肝脏	肝大，生长迟缓，轻、中度酮症性低血糖，血清转氨酶、胆固醇和甘油三酯升高	少食多餐可预防低血糖和UCS预防低血糖和酮症
Ⅶ	Tarui病	肌肉磷酸果糖激酶	肌肉和红细胞	表现与Ⅴ相似；可有轻度溶血性贫血、胆红素升高和高尿酸血症	缺乏特异治疗，避免高强度运动
Ⅹ		磷酸甘油变位酶	肌肉	同Ⅴ型，罕见	
Ⅺ		葡萄糖转移酶2（GluT2）	肝，肾	发育不良、佝偻病、肝大、近段肾小管功能障碍、空腹低血糖、餐后高血糖	纠正糖代谢紊乱和补充经肾丢失的各种物质

注：UCS：uncooked cornstarch，未烹任的玉米淀粉

【糖原累积病0型（GSD0）】

0型糖原累积病系糖原合成酶（基因位于12号染色体p12.2）缺乏所致。由于患者糖原降解、糖异生和脂肪酸氧化正常但糖原储存不足（因此并非是真的糖原累积病，无肝大）致糖原匮乏而易发生空腹低血糖和酮症。空腹时间过长则严重的酮症和高游离脂肪酸抑制骨骼肌释放丙氨酸而导致糖异生前体减少而加重低血糖。临床表现个体差异较大，重者在出生后几小时即发病，表现为呼吸暂停、抽搐、酮尿，如不及时处理，则婴儿死于低血糖和酮中毒；及时给予糖水，低血糖和酮中毒可迅速纠正；但由于葡萄糖不能被肝脏合成糖原而进食后易发生高血糖，喂养间歇延长又易发生低血糖。由于低血糖反复发作，患儿可有智能障碍，可伴有发育迟缓。轻者症状轻微，发育可正常。但个子矮小和骨量减少较常见。进食葡萄糖或半乳糖后血乳酸和血脂升高有助于该病的诊断。既往常行肝穿刺查肝脏中糖原含量来确诊，现可行基因测定来明确。进食富含蛋白质的食物和夜间进食未烹任的玉米淀粉（uncooked cornstarch，UCS）可有效预防低血糖发作。

14

【Ⅰ型糖原累积病（GSDⅠ）】

1929年Von Gierke第一次描述本病，故又称Von Gierke病。GSDⅠ是由于肝肾等组织内葡萄糖-6-磷酸酶（glucose-6-phosphatase，G6Pase）活力缺陷所致，G6Pase的作用是将通过糖异生和糖原分解产生的6-磷酸葡萄糖（glucose-6-phosphate，G6P）脱磷而分离葡萄糖，为饥饿状态下机体提供葡萄糖而维持血糖平衡。根据缺陷的具体部位不同，本病又可分为4型：位于内质网内侧的催化亚基（基因位于17号染色体q21）缺陷致G6Pase活性缺失为Ⅰa型；将底物G6P转运入内质网的G6P转运蛋白（G6PT，基因位于11号染色体q23）缺陷为Ⅰb型，此时G6Pase本身活性正常；Ⅰc为使磷酸盐通过内质网的转运蛋白（P-transporter）缺陷；Ⅰd为使葡萄糖释出内质网的转运蛋白GLUT7缺陷。GSDⅠ罕见，其中Ⅰa型约占GSDⅠ病例的80%，而Ⅰc、Ⅰd仅个例报告。

（一）临床表现　各型临床表现相近，有下列特征：①因糖异生障碍、肝糖输出减少，患儿出生后即可出现低血糖，表现为苍白、震颤、呼吸暂停、啼哭、烦躁不安、多汗、惊厥甚至昏迷等。稍大儿童可表现为木偶脸、不易叫醒、倦怠、易饥、生长迟缓、佝偻病和贫血、鼻出血；而胰高血糖素治疗低血糖无效。感染可加重低血糖。②出生时即肝大或出生后肝脏快速增大，致腹部隆起。③高脂血症：长期低血糖促使脂肪分解增多，脂肪酸在肝脏中形成甘油三酯增多，形成高甘油三酯血症和高脂肪酸血症，沉积于臀和四肢伸面形成黄瘤。④伴有酮症、乳酸性酸中毒、高尿酸血症：前者因脂肪酸分解加速而引起，后者由于G6P不能转化为葡萄糖，以致糖酵解旺盛，使乳酸生成过多；同时G6P通过戊糖磷酸通路致尿酸代偿性合成增多。⑤肾脏表现：随着年龄增加肾脏受累，早期表现为肾小球高滤过，可逐步进展为微量白蛋白尿、蛋白尿、高血压和终末期肾病。由于高尿钙和低柠檬酸钙可致肾钙质沉着症或尿石症。由于肾脏糖原积聚，肾脏增大。⑥Ⅰb型患者可伴有中性粒细胞减少，易反复发生感染；伴炎症性肠病，表现为发热、腹泻和溃疡。⑦GSDⅠ存活患者成人后多数身材矮小，代谢控制不佳者

可出现晚期并发症：单发或多发的肝脏腺瘤，可能转为恶性；肾功能不全、尿石症、骨质疏松、痛风等，同时高血脂可诱发胰腺炎、胆石病等。

（二）诊断　根据：①参考上述临床症候群；②胰高血糖素治疗无效；③肝穿刺活检，病理学显示肝脏呈马赛克样苍白染色，细胞肿胀，脂肪变性，核内有大量糖原沉积；④基因诊断可以确诊：GSDⅠa（G6PC，17q21），GSDⅠb（G6PT，11q23）。

（三）治疗　目的在于纠正和预防低血糖，预防惊厥，防止神经系统永久性后遗症，改善代谢紊乱。

1. 低血糖急性发作期　立即快速静脉输入25%葡萄糖（0.5～1.0g/kg）。症状控制后改用5%～10%葡萄糖液，并逐步减慢输入速度。此后根据血糖监测结果，调整给糖量，以使血糖维持在4～5mmol/L为宜。

2. 长期维持治疗　为防治低血糖症，首要处理是多餐，每2～3小时进食一次，其中碳水化合物约占60%。夜间可持续点滴高糖类营养液。尽可能少含半乳糖和果糖的食物，进食玉米淀粉已成为重要的饮食疗法。

3. 其他对症治疗　别嘌呤醇治疗高尿酸血症及痛风；碳酸氢盐或枸橼酸钾纠正酸中毒；血管紧张素转换酶抑制剂减少蛋白尿和延缓肾功能恶化；调脂治疗等。

4. Ⅰb患者需注意预防感染　可选用粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony stimulating factor，G-CSF）治疗。

【Ⅱ型糖原累积病（GSDⅡ）】

此型亦称Pompe病，于1963年由Hers发现。为一种常染色体隐性遗传性疾病，位于17号染色体q25.2-25.3编码α-1,4葡萄糖苷酶（即酸性麦芽糖酶，acid alpha-glucosidase，GAA）的基因突变致酶活性降低或缺失，以致糖原及麦芽糖不能转化为葡萄糖被利用所致。全身组织均可有糖原沉着，主要沉积于骨骼肌、心肌和平滑肌。其基因突变具有高度的遗传异质性，可通过影响酶的合成、磷酸化修饰、转运和分泌等环节，其突变性质及突变片段的不同组合最终决定残留酶的活性水平。残留酶活性越低、发病年龄越早、临床表现越严重。本病不伴有低血糖、酮症、高脂血症或其他中间代谢异常。

GSDⅡ累及全身，但主要以肌病表现为主。依据发病年龄可分为婴儿型、青少年型和成年型，各型症状差异很大。婴儿型（1岁以内发病）：该型GAA活性很低，症状比较严重，常为致死性。患者在出生后的几个月内即可出现心肌肥大、全身肌肉无力、肌张力减退、肝大和呼吸困难，伴有营养障碍和发育停滞，大多在1岁时死于心肺功能衰竭。青少年型（1～19岁发病）：常以动作发育迟滞或步态不稳起病，表现为进行性近端对称性肌无力，可伴腓肠肌假性肥大，后期可出现呼吸肌麻痹，而肝大和心肌肥大少见，甚至不受累。成人型（20岁以后发病）：因残留GAA活性较高，故症状比较轻微，仅表现骨骼肌无力，疾病进展速度缓慢，一般心脏不受累。肌肉组织或皮肤成纤维细胞中酶活性测定和基因检测可确诊。成人型有一定的效果。GAA酶替代治疗（enzyme replacement therapy，ERT）被公认为是目前最有效的治疗。目前多采用重组人GAA（rh GAA）的方法，重组酶加入了能够使GAA定向进入溶酶体的关键性转运载体甘露糖-6-磷酸残基。美国FDA于2006年4月批准上市了第一个重组GAA-Myozyme用于本病的治疗。重组GAA酶替代治疗的临床试验表明其可显著延长患者的寿命，并可最大限度地减轻骨骼肌损害。开展遗传咨询，检出突变基因携带者，并在此基础上进行产前诊断和采取有效措施预防患儿出生，是控制本病最根本的方法。

【Ⅲ型糖原累积病（GSDⅢ）】

本型亦称Forbe病、Cori病，属常染色体隐性遗传性疾病，为糖原累积病（GSD）较常见的类型之一，约占23%。其病因为糖原脱枝酶（glycogen debranching enzyme，基因位于1号染色体p21）活性缺乏。糖原脱枝酶有两种催化活性，即淀粉-1,6-葡萄糖苷酶（amylo-1,6-glucosidase，AGL）活性和低聚-(1,4→1,6)-葡聚糖转移酶活性。而其活性缺乏使糖原在糖链分支处分解葡萄糖时出现障碍，导致大量形态结构异常的短侧链糖原在肝脏蓄积和（或）肌肉组织累积。本型根据脱枝酶活性缺失组织不同及该酶催化活性的不同，可分为Ⅲa（肝和肌肉受累，占80%）、Ⅲb（仅肝受累，占15%）、Ⅲc（仅糖苷酶活性缺失）、Ⅲd（仅转移酶活性缺失）。后两型极为罕见。

绝大多数患者肝脏受累，常有显著肝大、肝纤维化、脾大和低血糖（不如GSDⅠ严重）。肌肉受累者表现为进行性肌病和心肌病，表现为肌肉痉挛性疼痛、运动不耐受、易于疲劳和进行性肌无力。心肌受累者表现为心脏增大和心电图异常，但心力衰竭和心律失常少见。在学龄前期和学龄期GSDⅢ型患者的身材矮小、生长发育迟缓较为显著。肝病可随年龄增加而略有缓解，因而成人Ⅲa患者以肌病为主要表现。实验室检查可见新生儿的肝酶显著升高，随着肝病缓解肝脏体积缩小，肝酶可有降低；肌肉受累者多数肌酶升高。肝脏和（或）肌肉AGL活性测定或基因测定可明确诊断。

治疗上，饮食上治疗维持血糖正常（多次进食富含碳水化合物食物、玉米淀粉或胃管内滴入食物）；高蛋白饮食对肌肉受累者有一定益处。肝脏移植可纠正肝脏相关症状，但对肌病远期效果不详。

【Ⅳ型糖原累积病（GSDⅣ）】

本型亦称Andersen病，由于糖原分枝酶（淀粉1,4-1,6转葡糖苷酶，基因位于3号染色体p12）活性缺乏所致，是一种罕见的常染色体遗传病。此酶缺乏引起支链淀粉累积于肝脏等组织，刺激肝脏发生肝硬化，但肝糖原沉积不多。由于存在组织特异性同工酶，临床表现变异较大。典型肝

脏受累者，常于出生后 2~3 个月出现肝大，快速进展为肝硬化、脾大，常因肝衰竭于 3～5 岁夭折。约半数患者可同时有心肌、骨骼肌和中枢神经系统等多系统受累。患者肌肉和上皮角质细胞中有大量淀粉酶抵抗的酸性 Schiff 阳性物质堆积。相应酶活性和基因测定可明确诊断。此型无特效疗法，预后颇差。对病变仅限于肝脏患者可考虑肝移植。

【Ⅴ型糖原累积病(GSDⅤ)】

本型亦称 McArdle 病，于 1951 年由 McArdle 首次描述。由于肌肉中糖原磷酸化酶(基因位于 11 号染色体 q13)缺陷所致。系常染色体隐性遗传性疾病，约半数患者有家族史。临床上仅有骨骼肌受累的症状，一般于青少年发病，以体力活动能力降低和肌肉疼痛性痉挛为特征，提重物、快跑、上楼等中、重度运动会诱发，休息可减轻症状。约半数患者运动后出现红葡萄酒样尿(为横纹肌溶解所致的肌红蛋白尿)。患者无肝、心或代谢紊乱的表现。

治疗上以避免疲劳及剧烈运动，减少肌红蛋白尿发作为主。高蛋白饮食，运动前进食葡萄糖或果糖可提高运动耐量，减轻症状。

【Ⅵ型糖原累积病(GSDⅥ)】

本型亦称 Hers 病，属常染色体隐性遗传病，由于肝糖原磷酸化酶(基因位于 14 号染色体 q21-q22)缺乏所致。婴儿起病，临床表现以肝大和生长迟缓为特征，低血糖症较轻或无，无心脏和骨骼肌受累症状。可伴血清转氨酶、胆固醇和甘油三酯升高。随年龄增加，症状可有减轻。本症病情较轻，预后较好，可不予治疗。少食多餐可预防低血糖。

【Ⅶ型糖原累积病(GSDⅦ)】

本型属常染色体隐性遗传病，由于肌磷酸果糖激酶(基因位于 12 号染色体 q13.3)活性缺失所致。本病症状似第Ⅴ型，临床表现为运动后肌肉酸痛、痉挛，伴肌红蛋白尿。可伴轻度溶血性贫血和胆红素升高。对活检肌组织进行酶学或组织学检测、用红细胞或成纤维细胞检测酶的活力可帮助确诊。治疗上以避免剧烈运动防止肌痉挛和肌红蛋白尿为主。

【磷酸化酶激酶缺陷】

磷酸化酶激酶有四个亚单位(α、β、γ、δ)组成，由位于不同染色体的不同基因编码，在各组织中表达各不相同。α 和 β 亚单位具有调节功能，而 α 亚单位又分为肝和肌肉两种同工酶，由 X 染色体上的两个不同的基因编码；γ亚单位具有催化功能；而δ亚单位具有和钙离子结合的功能。因此磷酸化酶激酶缺陷所致的 GSD 非单一肌病，以前曾被称为Ⅵa型、Ⅷ型或Ⅸ型 GSD。现在依据其病变累及的器官和遗传特征再分为四型：①X 连锁遗传性肝磷酸化酶激酶缺陷：位于 X 染色体 p22 编码 α 亚单位基因突变所致，肝组织和红细胞、白细胞中酶活力缺陷，肌细胞正常。多数患者 1～5岁出现生长迟缓和肝大，血胆固醇和转氨酶升高，乳酸、尿酸正常，低血糖不明显。随年龄增加，血生化和肝大逐步缓解。②常染色体隐性遗传性肝和肌磷酸化酶激酶缺陷：位于 16 号染色体 q12-13 编码 β 亚单位的基因突变所致肝脏和肌肉内糖原沉积。患者早期即出现肝大致腹部膨隆，运动后或空腹低血糖，生长迟缓，部分伴有肌张力低下。③特定性肌磷酸化酶激酶缺陷：肌组织中位于 Xp12 编码 α 亚单位基因突变所致，患者表现为运动后肌肉痛性痉挛和肌红蛋白尿，或进行性肌无力和肌萎缩，肝脏和心脏不受累。④心脏磷酸化酶激酶缺陷：酶缺陷仅限于心肌，婴儿早期即表现为心脏增大和心力衰竭，病情进展迅速，往往夭折。各型的确诊有赖于病变器官组织酶活力的检测。多数患者不需特殊治疗，预后良好。有低血糖者可少量多次进食和给予高糖类饮食。仅心脏累及可心脏移植。

【Ⅹ型糖原累积病】

本型由于肌肉特异性磷酸甘油变位酶基因突变引起，临床表现与 GSDⅤ相似，临床罕见。

【Ⅺ型糖原累积病】

第Ⅺ型糖原累积病又称 Fanconi-Bickel 综合征，由于位于 3 号染色体 q26.1-q26.3 编码 GLUT-2 的基因突变所致，使单糖不能通过细胞膜。临床表现为肝、肾因糖原堆积增大而致腹部隆起，空腹低血糖、餐后高血糖和高半乳糖血症、高脂血症；近端肾小管功能障碍表现为 Fanconi 肾病及严重身材矮小。治疗包括纠正糖代谢紊乱和补充经肾丢失的各种物质。此类患者果糖代谢不受影响，故可作为糖类替代品。

参考文献

1. 单岩东，王朝东，张昆南. Ⅱ型糖原累积病的研究进展. 中国临床神经科学，2007，15(2)：203-206.

2. Wolfdorf JI, Holm IA, Weinstein DA, et al. Glycogen storage disease: phenotypic, genetic and biochemical characteristics, and therapy. Endocrinol Metab Clin North Am, 1999, 28(4): 801-823.

3. Wolfsdorf JI, Weinstein DA. Glucogen Storage Diseases// Goldman Lee. Cecil Textbook of Medicine. 24th ed. Philadelphia: the W. B. Saunders publications, 2012: 1354-1356.

4. ShinYS. Glycogen Storage Disease: Clinical, Biochemical, and Molecular Heterogeneity. Seminars in Pediatric Neurology, 2006, 13(2): 115-120.

5. Chen YT. Glycogen storage disease and other inherited disorders of carbohydrate metabolism//Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2012.

6. Hasan Özen. Glycogen storage diseases: New perspectives. World J Gastroenterol, 2007; 13(18): 2541-2553.

第九章　血脂异常症

林寰东　胡予

血脂异常症（dyslipidemia）是指血浆脂蛋白紊乱血症（dyslipoproteinemia），是脂质代谢障碍的表现，属于代谢性疾病，其对健康的危害主要是导致心血管疾病，包括冠心病及其他动脉粥样硬化性疾病。

【血脂、载脂蛋白和脂蛋白】

（一）血脂　血脂是血浆所含脂类的统称。包括脂肪（甘油三酯）和类脂（磷脂、胆固醇及其酯）。脂类广泛存在于人体中，是细胞基础代谢的必需物质。血脂有两个来源：外源性由食物通过消化吸收进入血液；内源性由肝、脂肪细胞以及其他组织合成后释放入血。血脂含量受性别、年龄、饮食以及代谢等多种因素影响。脂质中与临床关系密切的主要成分是胆固醇和甘油三酯。

（二）载脂蛋白　血浆中的甘油三酯和胆固醇都是疏水性物质，不能直接在血液中被转运，也不能直接进入组织细胞中。必须与血液中的载脂蛋白和极性类脂（如磷脂）组成亲水性分子才能在血液中被运输，并进入组织细胞。目前已发现20多种载脂蛋白，根据Alaupovic提出的ABC分类法，载脂蛋白可分为apo A、B、C、D、E。每一型载脂蛋白根据氨基酸组成的差异又可分成若干亚型，例如：apo A可分为AⅠ、AⅡ、AⅣ；apo B可分为B_{48}、B_{100}；apo C可分为CⅠ、CⅡ、CⅢ；apo E可分为EⅠ、EⅢ等。载脂蛋白除了作为脂类转运的载体外，还作为配体参与脂蛋白与细胞膜受体的识别和结合反应以及参与酶活动的调节。

（三）脂蛋白　成熟的脂蛋白为球形颗粒，由疏水性的内核（含胆固醇和甘油三酯）和亲水性的外壳（含磷脂、游离胆固醇和载脂蛋白）组成，脂蛋白绝大多数在肝脏和小肠组织中合成，并在肝脏进行分解代谢。应用超速离心法可将血浆脂蛋白分为：乳糜微粒（chylomicron，CM）、极低密度脂蛋白（very low density lipoprotein，VLDL）、中间密度脂蛋白（intermediate density lipoprotein，IDL）、低密度脂蛋白（low density lipoprotein，LDL）和高密度脂蛋白（high density lipoprotein，HDL）以及脂蛋白(a)[lipoprotein(a)，Lp(a)]。各类脂蛋白的物理特性、主要成分、来源和功能列于表14-9-1。

表14-9-1　血浆脂蛋白的特性及功能

分类	水合密度(g/ml)	颗粒大小(nm)	主要脂质	主要载脂蛋白	来源	功能
CM	<0.950	80～500	TG	apo B_{48}、apo AⅠ、apo AⅡ	小肠合成	将食物中的TG和胆固醇从小肠转运至其他组织
VLDL	<1.006	30～80	TG	apo B_{100}、apo E、apo Cs	肝脏合成	转运TG至外周组织，经脂酶水解后释放游离脂肪酸
IDL	1.006～1.019	27～30	TG、胆固醇	apo B_{100}、apo E	VLDL中TG经脂酶水解后形成	LDL前体，部分经肝脏摄取
LDL	1.019～1.063	20～27	胆固醇	apo B_{100}	VLDL和IDL中TG经脂酶水解后形成	胆固醇的主要载体，经LDL受体介导摄取而被外周组织利用，与冠心病直接相关

续表

分类	水合密度 (g/ml)	颗粒大小 (nm)	主要脂质	主要载脂蛋白	来源	功能
HDL	1.063～1.210	5～17	磷脂、胆固醇	apoAⅠ、apo AⅡ、apo Cs	肝脏和小肠合成,CM和VLDL脂解后表面物衍生	促进胆固醇从外周组织移去,转运胆固醇至肝脏或其他组织再分布,HDL-C与冠心病负相关
Lp(a)	1.050～1.120	26	胆固醇	apo B_{100}、apo(a)	肝脏合成后与LDL形成复合物	可能与冠心病相关

1. CM 来源于食物脂肪,是血液中颗粒最大的脂蛋白,含外源性TG近90%,因而其密度最低。主要转运食物中的胆固醇和甘油三酯。正常人空腹12小时后采血,血清中无CM。餐后及某些病理状态下血液中含有大量CM,因其散射光线而使血液外观混浊。如将含有CM的血液于4℃静置过夜,CM会漂浮于血清表面呈奶油状,此为检查有无CM存在的简便方法。

2. VLDL 主要由肝脏合成,小肠黏膜细胞可生成少量VLDL。VLDL含内源性甘油三酯55%,胆固醇20%,磷脂15%,蛋白质10%。与CM统称为富含TG的脂蛋白。在不存在CM的血清中,TG水平主要反映VLDL的多少。由于VLDL分子比CM小,空腹12小时的血清呈清亮透明,当空腹血清TG水平>3.39mmol/L(300mg/dl)时,血清才呈乳状光泽直至混浊。

3. IDL VLDL向LDL转化过程中的中间代谢产物。

4. LDL 由VLDL转化而来,含胆固醇40%、游离胆固醇10%、甘油三酯6%、磷脂20%、蛋白质24%,是血液中胆固醇含量最多的脂蛋白,故称为富含胆固醇的脂蛋白。血液中约60%的胆固醇存在于LDL内。由于LDL颗粒小,即使LDL-C的浓度很高,血清也不会混浊。根据颗粒的大小和密度可将LDL分成不同的亚组分。其中由于高密度小颗粒LDL(小而密LDL)更易被氧化,与LDL受体亲和力较低,分解代谢率较低,并且所含不饱和脂肪酸浓度较高,因此较密度较低的大颗粒LDL更易与动脉壁上的糖蛋白相互作用而具有致动脉粥样硬化性。LDL将胆固醇运送至外周组织,大多数LDL由肝细胞和肝外的LDL受体进行分解代谢。

5. HDL 主要由肝脏和小肠合成。是颗粒最小的脂蛋白,其中脂质和蛋白质几乎各占一半。HDL是一类异质性的脂蛋白,由于HDL颗粒中所含脂质、载脂蛋白、酶和脂质转运蛋白的量和质的不同,采用不同的分离方法,可将HDL分为不同的亚组分。HDL将胆固醇从周围组织(包括动脉粥样硬化斑块)转运至肝脏进行再循环或以胆酸的形式排泄,此过程称为胆固醇逆转运。

6. Lp(a) 利用免疫方法发现的一类特殊的脂蛋白。Lp(a)的脂质成分类似于LDL,但其所含的载脂蛋白部分除一分子apo B_{100}外,还含有另一分子apo(a)。有关Lp(a)合成和分解代谢的机制目前了解尚少。

【脂蛋白的代谢】

正常脂蛋白代谢是由脂蛋白、脂蛋白受体、代谢酶和脂质转运蛋白共同参与完成。代谢过程可分为外源性和内源性两条途径。

(一) 脂蛋白受体 是一类跨细胞膜的糖蛋白,能与相应的脂蛋白配体(载脂蛋白)结合,介导细胞对脂蛋白的摄取和代谢。受体与脂蛋白的结合是胆固醇代谢的主要途径。迄今为止报道的脂蛋白受体已有多种,研究最详尽的是LDL受体,其次是清道夫受体和VLDL受体,其他的脂蛋白受体还有LDL受体相关蛋白(LRP)等,脂蛋白受体基本结构相似,但功能各异。

1. 低密度脂蛋白(LDL)受体 广泛分布于肝、动脉壁平滑肌细胞、肾上腺皮质细胞、血管内皮细胞、淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞等,主要与LDL结合,还可以与VLDL、β-VLDL和LDL残粒等结合,其识别的配体是apo B_{100}、apo E(apo B/apo E受体、BE受体)。LDL受体和脂蛋白的结合可以使细胞从摄取的脂蛋白中获得脂质(主要是胆固醇),此代谢过程称为LDL受体途径。LDL受体的合成受细胞内胆固醇水平的负反馈调节。LDL受体的变异可表现为细胞膜上LDL受体的缺失、明显减少、结合力降低,导致脂代谢紊乱、血浆胆固醇水平升高,在临床上表现为遗传性家族性高胆固醇血症。

2. 极低密度脂蛋白(VLDL)受体 其结构与LDL受体相似,主要存在于代谢活跃的骨骼肌、心肌、脂肪和大脑等组织中,VLDL受体仅对含apo E的脂蛋白VLDL、β-VLDL和LDL残粒有高亲和力,对LDL则显著低亲和力,主要清除血液循环中的CM微粒和β-VLDL残粒。VLDL受体合成不受LDL的影响。

3. 清道夫受体 分布于胎盘、肝、脾等单核-吞噬细胞系统。在单核细胞分化而来的巨噬细胞侵入内皮下的过程中亦可见此受体。清道夫受体的配体广泛,包括:乙酰化或

氧化等修饰的LDL、多聚次黄嘌呤核苷酸、多聚鸟嘌呤核苷酸、硫酸右旋糖酐等多糖、丝氨酸磷脂等某些磷脂、细菌脂多糖(如内毒素),其配体的共同特点是多阴离子化合物。在LDL被巨噬细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞氧化成氧化LDL后可通过清道夫受体被巨噬细胞摄取而形成泡沫细胞。由此推测巨噬细胞通过清道夫受体清除细胞外液中的修饰LDL,尤其是氧化LDL。是机体的一种防御功能。

4. 低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)　与富含apo E的乳糜微粒残粒具有高度亲和力。可通过与脂蛋白脂酶和肝脂酶之间的相互作用调节肝细胞对脂蛋白残粒的结合和摄取。

(二)脂蛋白代谢中的有关酶类和特殊蛋白质　脂蛋白的代谢过程中需要许多代谢酶的参与,起到代谢调节作用。脂蛋白代谢中的关键酶包括:脂蛋白脂酶(LPL)、肝脂酶(HL)、卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)和脂质转运蛋白(LTP)等。

1. 脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase,LPL)　是脂肪细胞、心肌细胞、骨骼肌细胞、乳腺细胞以及巨噬细胞等实质细胞合成和分泌的一种糖蛋白。LPL催化CM和VLDL核心中TG分解为脂肪酸和单酸甘油酯,以供组织氧化供能和储存。LPL还参与VLDL和HDL之间载脂蛋白和磷脂的转换。apo CⅡ是LPL必备的辅因子,apo CⅡ缺乏可使酶活力大为降低。LPL的变异可导致高甘油三酯血症。在胰岛素缺乏的糖尿病患者中,由于LPL活性的下降,导致富含甘油三酯的脂蛋白降解减慢而出现高甘油三酯血症。

2. 肝脂酶(hepatic lipase,HL)　HL在肝实质细胞中合成,是内源性TG代谢的关键酶,与LPL在功能上有些相似,但其活性不需apo CⅡ作为必需的辅因子,主要作用于VLDL、CM残粒等小颗粒脂蛋白。同时可调节胆固醇从周围组织转运到肝脏,使肝内的VLDL转化为LDL。HL缺乏可引起脂蛋白残粒和IDL、HDL水平的改变。

3. 卵磷脂胆固醇酰基转移酶(lecithin cholesterol acyltransferase,LCAT)　由肝合成释放入血液,以游离或与脂蛋白结合的形式存在,是一种在血浆中起催化作用的酶,可被HDL中的apo AⅠ激活,其作用是将HDL的卵磷脂的C2位不饱和脂肪酸转移给游离胆固醇,生成溶血卵磷脂和胆固醇酯。血浆胆固醇几乎70%~80%是胆固醇酯,均是LCAT催化生成所致。LCAT常与HDL结合在一起,在HDL颗粒表面活性很高并起催化作用,对VLDL和LDL的颗粒几乎不起作用。LCAT在磷脂代谢中有重要的作用。体内大多数脂蛋白中的胆固醇酯是在LCAT的作用下形成的,其缺乏可导致血浆游离胆固醇升高和胆固醇酯水平的下降。

4. 脂质转运蛋白(lipid transfer protein,LTP)　LTP由肝细胞合成和分泌,可分为LTPⅠ和LTPⅡ,LTPⅡ仅能转运磷脂,LTPⅠ又称胆固醇酯转移蛋白(cholesterolester-transferprotein,CETP),由肝、小肠、肾上腺、脾、脂肪组织及巨噬细胞合成,在各类脂质成分,特别是胆固醇酯(CE)的交换、转移过程中起着关键作用,如将HDL中的胆固醇酯转运至CM和VLDL,同时将两者中的TG转移至HDL。

(三)脂蛋白代谢过程

1. 外源性代谢途径　食物脂肪经胃、十二指肠和小肠初步消化吸收后与小肠黏膜细胞自身合成的载脂蛋白apo B_{48}和apo A组装成新生乳糜微粒(CM)分泌入肠淋巴液,接受来自HDL的apo E和apo C后成为成熟CM经胸导管进入血液循环。CM所含apo CⅡ可激活脂肪组织、心脏和骨骼肌等组织毛细血管壁上的脂蛋白脂酶(LPL),CM中的甘油三酯(TG)被不断分解,释放游离脂肪酸(FFA)和甘油,供周围脂肪和肌肉等组织作为进一步氧化生能的原料。在脂解过程中CM中的apo AⅠ、apo C和胆固醇转移至HDL形成新生HDL颗粒(HDL3),残余CM中的TG逐渐减少,胆固醇酯相对丰富,颗粒随之缩小,形成CM残粒经肝脏中的apoE受体分解代谢。由于apo B_{48}始终存在于CM中,可作为CM及其残粒的标志,以便与肝脏来源的VLDL(含apo B_{100})相区别。一般认为,食物来源的胆固醇不直接影响血浆中其他种类脂蛋白中的胆固醇含量。在食物脂肪的主动吸收过程中,血浆甘油三酯浓度会暂时性升高,而血浆胆固醇含量则几乎没有变化。CM代谢的主要功能是将外源性甘油三酯转运至脂肪、心脏和肌肉等肝外组织以供这些组织的能量需求,同时将食物中的外源性胆固醇转运至肝脏。

2. 内源性代谢途径　内源性代谢途径是体内脂蛋白合成和代谢的过程,包括VLDL代谢、LDL代谢和HDL代谢。

(1) VLDL代谢:VLDL主要由肝细胞利用糖和脂肪酸(来自脂肪动员或乳糜微粒残余颗粒)合成甘油三酯,并与肝细胞合成的apo B_{100}、apo AⅠ、apo E以及磷脂、胆固醇及其酯共同组成。VLDL分泌入血后,接受来自HDL的apo C和apo E,其中的apo CⅡ激活LPL,水解VLDL内的TG供肝外组织利用。同时将apo C和apo E交换给HDL,并在CETP的作用下将磷脂、胆固醇等转移至HDL,将HDL的胆固醇酯转移至VLDL,形成IDL。小部分IDL经肝apo B、apo E受体吸收,大部分继续在HL作用下形成LDL。IDL进一步通过肝细胞膜上apo E受体而被吞噬利用或被水解为LDL。VLDL代谢是体内转运肝脏合成的内源性甘油三酯以供肝外组织利用的主要方式。

(2) LDL代谢:由VLDL转变而来的LDL主要成分是胆固醇及其酯,载脂蛋白apo B_{100}。通过肝及肝外组织细胞表面apo B_{100}受体(LDL受体)识别而进入细胞内,其中胆固醇酯水解为胆固醇和脂肪酸。其中胆固醇可抑制HMG CoA还原酶减少细胞内胆固醇的生成,以减少细胞对LDL的进一步摄取。同时激活脂酰CoA胆固醇酯酰转移酶(acyl CoA cholesterol acyltransferase,ACAT)使游离

胆固醇酯化而储存。此外，血液中的 LDL 还可以被单核-吞噬细胞系统清除。LDL 代谢是体内转运肝脏合成的内源性胆固醇至肝外组织，以保证肝外组织对胆固醇需求的主要方式。

(3) HDL 代谢：肝脏新生的 HDL3 分泌入血后，一方面可以作为载脂蛋白的供体将 apo C 和 apo E 转移至新生的 CM 和 VLDL，同时在 CM 和 VLDL 的代谢过程中接受 apo C 和 apo E，不断与 CM 和 VLDL 进行载脂蛋白的交换。另一方面 HDL 可以摄取肝外细胞释放入血的游离胆固醇，经 LCAT 催化生成胆固醇酯。生成的胆固醇酯一部分可转移到 VLDL。同时 HDL 密度降低转变为 HDL2 被肝脏摄取而降解。HDL 代谢是体内将肝外细胞释放的胆固醇转运至肝脏的主要方式，可防止因胆固醇在血液中过度聚集所导致的动脉粥样硬化。

【血脂异常的类型】

血脂异常通常是指血浆中胆固醇和(或)甘油三酯升高，俗称高脂血症。实际上高脂血症也泛指包括低高密度脂蛋白血症在内的各种血脂异常。世界卫生组织(WHO)根据血浆脂蛋白谱的变化将血脂异常分为五型：Ⅰ型：主要是血浆乳糜微粒(主要含 TG)浓度升高，TC 正常或轻度升高。Ⅱ型：可分为Ⅱa 和Ⅱb 两个亚型。Ⅱa 型仅有血浆 LDL 升高，TG 正常；Ⅱb 型血浆 VLDL 和 LDL 水平均升高。Ⅲ型：主要是血浆 CM 残粒和 VLDL 残粒增加，血浆 TC 和 TG 升高。Ⅳ型：血浆 VLDL 增加，TG 升高，TC 正常或偏高。Ⅴ型：血浆 CM 和 VLDL(TG 和 TC)水平均升高，但以 TG 升高为主。由于该分型方法繁杂，临床上多采用以下分类方法：

(一) 原发性和继发性血脂异常症　继发性血脂异常症是指由于全身系统性疾病所导致的血脂异常。包括糖尿病、肾病综合征、甲状腺功能减退症、肾衰竭、肝脏疾病、系统性红斑狼疮、糖原累积症、骨髓瘤、脂肪萎缩症、急性卟啉病、多囊卵巢综合征等。此外某些药物如利尿药、β受体阻断药、糖皮质激素等也可能引起继发性血脂异常。在排除了继发性因素后即可诊断为原发性高脂血症。目前已知部分原发性高脂血症是由于先天性基因缺陷所致，如 LDL 受体基因缺陷所致家族性高胆固醇血症等。

(二) 表型分型法　包括：①高胆固醇血症：表现为单纯 TC 增高，相当于 WHO 分型的Ⅱa 型；②高甘油三酯血症：表现为单纯 TG 增高，相当于 WHO 分型的Ⅰ型和Ⅳ型；③混合型高脂血症：表现为 TC 和 TG 均增高，相当于 WHO 分型的Ⅱ型、Ⅳ型和Ⅴ型；④低高密度脂蛋白血症：表现为 HDL-C 的降低。

随着分子生物学的发展，已发现部分的血脂异常患者存在遗传基因的缺陷。这些血脂异常症多具有家族聚集性、有明显的遗传倾向，临床上统称家族性高脂血症，包括家族性高胆固醇血症、家族性 apo B 缺陷症、家族性混合型高脂血症、家族性异常β脂蛋白血症，多基因家族性高胆固醇血症，家族性脂蛋白(a)血症，家族性高甘油三酯血症等。

【临床表现】

血脂异常症多数无明显的症状和体征，常常于血液检查或因其他疾病(如糖尿病、心肌梗死、急性胰腺炎等)就诊时偶然发现。少数患者可有以下临床表现：

(一) 黄瘤　表现为局限性皮肤异常隆起，颜色可呈黄色、橘黄色或棕红色，多呈结节、斑块或丘疹样，质地柔软。主要是由于吞噬脂质的巨噬细胞(泡沫细胞)在真皮内积聚形成。常见于睑周、肌腱部位、身体的伸侧、手掌等。

(二) 角膜弓　又称老年环，若出现于 40 岁以下，多伴有高脂血症，多见于家族性高胆固醇血症、家族性 apo B_{100} 缺陷症和家族性高 TG 血症。

(三) 急性胰腺炎　严重的高甘油三酯血症，如家族性脂蛋白脂酶缺陷症和家族性 apo CⅡ缺陷症患者可因 CM 栓子阻塞毛细血管而导致急性胰腺炎。

(四) 视网膜脂质症　严重的高甘油三酯血症时富含甘油三酯的大颗粒脂蛋白沉积在眼底小动脉上引起光散射所致。

(五) 其他　TG 沉积于网状内皮细胞可引起肝、脾大；高 CM 血症可导致呼吸困难和神经系统症状；纯合子家族性高 TC 血症可出现游走性多关节炎。

【实验室检查】

血脂异常症的诊断主要依靠实验室检查。血脂的基本检测项目是 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C。其他项目如 apo AⅠ、apo B、LP(a)等对预测冠心病有一定的临床意义。血脂检测结果受多种因素影响，为保证检测结果的稳定，受检者应当在检查前 2 周保持一般的饮食习惯和体重的稳定，测定前 24 小时避免剧烈运动，采血前一天晚 8 点后开始禁食(可少量饮水)，次日晨 8～10 点采血。如血脂检测异常，应在 2 个月内再次复查(间隔需超过 1 周)。《中国成人血脂异常防治指南》建议用酶法作为临床实验室测定血清 TC 和 TG 的常规方法，建议用匀相测定法作为临床实验室测定血清 HDL-C 和 LDL-C 的常规方法。血浆甘油三酯浓度≤4.5mmol/L，且 TC、TG、HDL-C 测定均准确时可采用 Friedewald 公式计算 LDL-C 浓度，即 LDL-C(mg/dl)＝TC－(HDL-C＋TG/5)或 LDL-C(mmol/L)＝TC－(HDL-C＋TG/2.2)。从血浆的外观上可判断其中 CM 的含量。如将血浆置于 4℃冰箱中过夜后见到"奶油样"顶层，而下层澄清，表明 CM 含量较高。利用超速离心技术可将血浆脂蛋白分离并分别测定各类脂蛋白中胆固醇和甘油三酯的浓度。

【诊断】

(一) 诊断标准　流行病学调查显示不同种族、国家和

地区人群血脂水平存在差异。正常与异常血脂的划分是人为的。一般以血脂异常与动脉粥样硬化性疾病风险和是否需要治疗两个方面来确定血脂异常的划分标准。根据我国人群队列研究资料制定的血脂水平分层标准见表 14-9-2。美国国家胆固醇教育计划委员会成人治疗组于 2001 年制定的高脂血症诊断标准列于表 14-9-3。

表 14-9-2 中国血脂水平分层标准(中国成人血脂异常防治指南,2007)

分层		TC	LDL-C	HDL-C	TG
合适范围	mmol/L	<5.18	<3.37	≥1.04	<1.70
	mg/dl	<200	<130	≥40	<150
边缘升高	mmol/L	5.18～6.19	3.37～4.12		1.70～2.25
	mg/dl	200～239	130～159		150～199
升高	mmol/L	≥6.22	≥4.14	≥1.55	≥2.26
	mg/dl	≥240	≥160	≥60	≥200
降低	mmol/L			<1.04	
	mg/dl			<40	

表 14-9-3 美国高脂血症诊断标准(美国 ATPⅢ,2001)

分层	TC mg/dl	TG mg/dl	LDL-C mg/dl	HDL-C mg/dl
合适水平	<200	<150	<100	
准合适水平			100～130	
临界水平	200～240	150～199	130～160	
增高	240	200～499	160～189	60
极度增高		500	190	
降低				40

（二）诊断步骤

1. 血脂异常的检出　由于血脂异常通常缺乏临床症状,因此多数患者是在常规健康体检或因心血管等疾病就诊时发现。为了能早期发现和检出血脂异常,建议 20 岁以上成年人至少每 5 年测量 1 次空腹血脂,包括 TC、LDL-C、HDL-C 和 TG。对于缺血性心血管病及其高危人群,则应当每 3～6 个月检测一次。对于因缺血性心血管疾病住院治疗患者应当在入院时或 24 小时内检测血脂。40 岁以上男性和绝经后女性应当每年检测血脂。血脂检测的重点人群还包括:①已有冠心病、脑血管病或周围动脉粥样硬化病者;②有高血压、糖尿病、肥胖、吸烟者;③有冠心病或动脉粥样硬化疾病家族史,尤其是直系亲属中有早发冠心病或其他动脉粥样硬化性疾病者;④有皮肤黄瘤者;⑤有家族性高脂血症者。

2. 心血管危险因素评估　血脂异常不仅是冠心病发病的危险因素,也增加缺血性脑卒中的发病危险。血脂异常防治的目的是为了降低缺血性心血管病(包括冠心病和缺血性脑卒中)的综合危险。全面评价心血管疾病的综合危险是预防和治疗血脂异常的必要前提。2001 年发表的美国国家胆固醇教育计划的第三次报告(ATPⅢ)中强调了对血脂异常患者绝对危险性的评估,并根据绝对危险性来决定开始治疗以及治疗的目标血脂水平。在 ATPⅢ之后的进一步建议中更强调了危险分层以及达标的重要性。我国 2007 年发表的《中国成人血脂异常防治指南》中也强调,在决定采用药物进行调脂治疗时,需要全面了解患者患冠心病及伴随的危险因素的情况,并根据这些危险因素来决定治疗的目标值。该指南确定的血脂异常危险分层方案见表 14-9-4。其中冠心病包括:急性冠状动脉综合征(包括不稳定性心绞痛和急性心肌梗死)、稳定性心绞痛、陈旧性心肌梗死、有客观证据的心肌缺血、冠状动脉介入治疗(PCI)及冠状动脉旁路移植术(CABG)后患者。冠心病等危症是指非冠心病者 10 年内发生主要冠脉事件的危险与已患冠心病者同等,新发和复发缺血性心血管病事件的危险>15%。包括:①有临床表现的冠状动脉以外动脉的动脉粥样硬化:包括缺血性脑卒中、周围动脉疾病、腹主动脉瘤和症状性颈动脉病(如短暂性脑缺血)等。②糖尿病:过去将糖尿病列为心血管病的危险因素,近年来发现其重要性远不止于此。一项在芬兰的研究发现,1373 例非糖尿病人,7 年的心肌梗死发生率在有心肌梗死病史者为 18.8%,无心肌梗死病史者为 3.5%;在 1059 例糖尿病患者中,7 年心肌梗死发生率在有心肌梗死病史者 45%,无心肌梗死病史者为 20.2%。由此可见,有糖尿病而无冠心病史者,心血管危险性与有心肌梗死病史而无糖尿病者相等。糖尿病患者发生心肌梗死后的病死率比非糖尿病者明显增高。糖尿病患者一旦发生冠心病,其预后比无糖尿病者差得多。

因此，当前将糖尿病列为冠心病的等危症。③有多种危险因素其发生主要冠状动脉事件的危险相当于已确立的冠心病，心肌梗死或冠心病死亡的10年危险>20%。高血压指血压≥140/90mmHg或已接受降压药物治疗。其他危险因素包括：年龄（男≥45岁，女≥55岁）；吸烟；低HDL-C血症[<1.04mmol/L(40mg/dl)]；肥胖[体质指数(BMI)≥28kg/m²]；早发缺血性心血管疾病家族史（一级男性亲属发病年龄<55岁，一级女性亲属发病年龄<65岁）。

表14-9-4　血脂异常危险分层方案

危险分层	TC:5.18～6.19mmol/L (200～239mg/dl)或 LDL-C:3.37～4.12mmol/L (130～159mg/dl)	TC≥6.22mmol/L (240mg/dl)或 LDL-C≥4.14mmol/L (160mg/dl)
无高血压且其他危险因素数<3	低危	低危
有高血压或其他危险因素数≥3	低危	中危
有高血压且其他危险因素数≥1	中危	高危
冠心病及其等危症	高危	高危

【治疗】

（一）血脂异常治疗的意义　美国的Framingham研究证实，冠心病的发病与血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的水平呈正相关，与高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的水平呈负相关。多重危险因素干预试验(MRFIT)发现胆固醇水平的下降与冠心病的死亡率呈正性曲线关系，并根据该曲线推算，血浆胆固醇水平每下降1%，冠心病的危险性可以下降2%。数年前上海的一项前瞻性研究，对9021名不同性别的居民随访了8～13年发现，基线的总胆固醇水平相差10%，则冠心病的死亡危险相差23%。多项治疗研究都表明，冠心病的发病率和死亡率随着血清总胆固醇水平的增高而升高。

冠心病的一级预防研究包括多危险因素干预试验(MRFIT)、欧洲协作研究(The European Collaborative Trial)、世界卫生组织协作试验(WHO Cooperative Trial)、血脂研究临床中心的冠心病一级预防试验(LRC-CPPT)以及赫尔辛基心脏研究(HHS)等，这些研究证明调整血脂的水平可以使冠心病的发病率和死亡率明显下降。

他汀类药物具有良好的调脂作用。大型临床研究包括西苏格兰冠心病二级预防研究(WOSCOPS)、北美辛伐他汀生存研究(4S)、胆固醇及事件复发研究(CARE)、辛伐他汀在缺血性疾病中的长期干预研究(LIPID)以及在急性冠脉综合征的患者开展的积极降脂治疗减少心肌缺血事件研究(MIRACL)等共同证实了调整血脂水平，尤其是把血清总胆固醇和LDL-C水平下降20%和30%以上，可以使得冠心病的发病率和死亡率明显下降。甚至发现在冠心病的高危人群中，即使基线血脂水平不是非常高，调脂治疗仍然能使得患者受益。因为，调脂治疗不仅降低了血脂的水平，还有改善非脂质因素的作用。调脂以外的潜在有利作用包括：改善内皮功能；稳定斑块的作用；抑制血小板聚集的作用；抑制炎症反应的作用；抑制血管平滑肌细胞的增生和迁移等。

综上所述，血脂异常的治疗可以很好地防治冠心病。建议根据是否已经有冠心病或者冠心病等危症以及有无心血管病危险因素，结合血脂水平进行全面的评价，来决定治疗措施和血脂治疗的目标水平。

（二）血脂异常治疗目标　血脂异常时不同的血脂水平对健康的影响程度各异，同一血脂水平对于处于不同健康状态的人群，对健康的意义也不同。因此，血脂异常应该按照不同的冠心病危险程度给予不同的关注。

近年来，国内心血管专家结合我国人群循证医学的证据制定了血脂异常患者开始调脂治疗的总胆固醇值和LDL胆固醇值以及目标值(表14-9-5)。

（三）治疗方法的选择　原发性血脂异常的病因复杂，治疗困难较多。部分患者可以通过调整饮食习惯和改善生活方式而获得改善，有些患者则需要药物治疗。有些非常难治的血脂异常甚至还需要血液净化或外科手术治疗。基因缺陷造成的血脂异常目前尚不能完全根治，许多患者可能需要终身服药。因此，血脂异常的治疗是一个系统工程，包括生活干预和合理应用调脂药物。

1. 治疗性生活方式的改变

(1) 饮食治疗：血脂异常的饮食治疗是在满足人体生理需要，维持合理体重的基础上，减少饱和脂肪酸和胆固醇的摄入。根据美国ATPⅢ的推荐，饱和脂肪的摄入应小于总热卡的7%，胆固醇的摄入应小于每天200mg。另外，为了增加降低LDL-C的疗效，推荐在膳食中增加植物固醇(来自谷类、豆类)以及可溶性纤维或果胶(来自蔬菜、水果)的含量。

(2) 其他生活方式的治疗：体重超重者应积极调整饮食、增加体育活动和体力活动，减轻体重。戒烟、戒酒、久坐不动、过度精神紧张等不良的生活方式都应注意加以纠正。

表 14-9-5　血脂异常患者开始调脂治疗的 TC 和 LDL-C 值及其目标值 mmol/L(mg/dl)

危险等级	TLC 开始	药物治疗开始	治疗目标值
低危:(10 年危险性<5%)	TC>6.21(240) LDL-C>4.14(160)	TC>6.99(270) LDL-C>4.92(190)	TC<6.21(240) LDL-C<4.14(160)
中危:(10 年危险性 5%～10%)	TC>5.2(200) LDL-C>3.41(130)	TC>6.21(240) LDL-C>4.14(160)	TC<5.2(200) LDL-C<3.41(130)
高危:CHD 或 CHD 等危症,或 10 年危险性 10%～15%	TC>4.14(160) LDL-C>2.6(100)	TC>4.14(160) LDL-C>2.6(100)	TC<4.14(160) LDL-C<2.6(100)
极高危:急性冠脉综合征或缺血性心血管病合并糖尿病	TC>4.14(160) LDL-C>2.07(80)	TC>4.14(160) LDL-C>2.07(80)	TC<3.1(120) LDL-C<2.07(80)

在 ATPⅢ中,特别提出了"治疗性生活方式的改变(TLC)",强调饮食及生活方式对血脂治疗的影响,它在血脂的治疗、心血管疾病的防治中起着非常重要的作用。首诊开始的 TLC 主要是减少摄入饱和脂肪和胆固醇,也鼓励开始轻中度的体力活动。在 TLC 进行约 6～8 周后,应检测患者的血脂水平,如果已经达标或者有明显改善,应继续 TLC。否则,则需要强化膳食治疗。再在 6～8 周进行血脂水平测定。如果检测结果发现不可能靠 TLC 达标,应该考虑加用药物治疗。

2. 血脂异常的药物治疗　根据患者的危险状态以及血脂异常的特点选择不同剂量以及不同种类的降脂药物。临床上供选用的调脂药物可分为:他汀类、贝特类、烟酸类、树脂类、胆固醇吸收抑制剂及其他。

(1) 他汀类:即三羟基三甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,是目前临床使用最广泛的一类调脂药物。常用的他汀类药物有:洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀。该类化合物的分子结构中的部分侧链 β、δ二羟基戊酸与 HMG-CoA 还原酶(胆固醇合成酶过程中限速酶)的天然底物结合,成为该酶的竞争性抑制剂,从而抑制了体内胆固醇的生物合成。细胞内胆固醇含量的减少又可以刺激细胞表面的 LDL 受体合成的增加,从而促进 LDL、VLDL 和 VLDL 残粒通过受体途径代谢,降低血清 LDL 含量。此外,他汀类药物还可能具有抗炎、保护血管内皮功能等作用。

他汀类药物口服后吸收都很迅速,对肝脏有高度的选择性,首过效应在肝脏发挥,只有 5%左右的活性化合物达到体循环。因为人体胆固醇的合成主要在肝脏,所以该类药物降胆固醇的作用十分显著,对其他脏器的不良反应较少。

HMG-CoA 还原酶抑制剂适用于除了纯合子家族性高胆固醇血症外的任何类型的高胆固醇血症。纯合子家族性高胆固醇血症患者因 LDL 受体基因缺陷,不能合成有功能的 LDL 受体,所以他汀类药物对该类型的患者疗效不佳。以血清总胆固醇水平升高为主的混合型高脂血症患者服用他汀类药物也能收到良好的效果。他汀类药物常用剂量下能使总胆固醇下降 30%～40%,LDL-C 下降 25%～50%,甘油三酯下降 7%～30%,HDL-C 升高 5%～15%。而且,他汀类药物可以作为冠心病以及冠心病等危症、急性冠脉综合征、冠脉介入治疗及血管重建术和缺血性脑卒中患者的二级预防治疗用药。严重的肝肾功能障碍、有免疫性肌病以及对他汀类药物过敏者禁用。

他汀类药物可以减少 20%～43%冠心病死亡;减少 24%～33%致死性心肌梗死;减少 17%～28%心血管疾病死亡;减少 20%～29%脑卒中危险;减少 12%～31%所有原因死亡。

他汀类药物不仅减少冠心病的病死率,减缓和逆转动脉粥样硬化病变,而且降低总病死率,改善预后,另外他汀类药物可以减少急性冠脉事件的发生次数。

临床常见的副反应有胃肠道反应、皮疹、肌肉触痛、肝功能损害、横纹肌溶解症等。但是副反应的发生率较低。0.5%～2%的患者在使用了他汀类药物后可能出现肝脏转氨酶的升高,呈剂量依赖型,但停药后大多可以恢复。用药期间定期监测肝功能以免严重肝脏损害的发生。由他汀类引起并进展为肝衰竭的情况罕见。胆汁淤积和活动性肝病被列为他汀类药物使用的禁忌证。

他汀类可致肌病,包括肌痛、肌炎和横纹肌溶解。肌痛表现为肌肉疼痛或无力,不伴肌酸激酶(CK)升高。肌炎有肌肉症状,并伴 CK 升高。横纹肌溶解是指有肌肉症状,伴 CK 超过正常上限的 10 倍(即 10×ULN,×ULN 表示酶学指标的正常上限倍数)和肌酐升高,常有褐色尿和肌红蛋白尿。横纹肌溶解是他汀类最危险的不良反应,严重者可以致死。他汀类药物所致的肌肉不适发生率约 5%。有些患者无肌肉不适而有轻至中度的肌酸激酶升高,由于 CK 升高不具特异性,与药物的关系须仔细分析后判定。接受他汀类治疗的患者出现严重的肌炎(以肌肉疼痛、触痛或无力,通常伴 CK 水平高于 10×ULN 为特征)可导致横纹肌溶解、肌红蛋白尿和急性肾坏死,威胁生命。西立伐他汀因严重肌炎和横纹肌溶解发生较多而停用。肌炎最常发生于合并多种疾病和(或)使用多种药物治疗的患者。单用标准剂量的他汀类治疗很少发生肌炎,但当使用大剂量他汀类

或与其他药物合用时，包括环孢素、贝特类、大环内酯类抗生素、某些抗真菌药和烟酸类，肌炎的发生率增加。多数他汀类药物由肝脏细胞色素 P_{450} 进行代谢，因此同其他与细胞色素 P_{450} 药物代谢系统有关的药物同用时会发生不利的药物相互作用。他汀类药忌用于孕妇。

下述情况是他汀相关性肌病发生的危险因素：①高龄(尤其大于 80 岁)患者(女性多见)；②体型瘦小、虚弱；③多系统疾病(如慢性肾功能不全，尤其是由糖尿病引起的慢性肾功能不全)；④合用多种药物；⑤围术期；⑥合用下列特殊的药物或饮食，如吉非贝齐、烟酸(罕见)、环孢霉、吡咯抗真菌药、红霉素和克拉霉素、HIV 蛋白酶抑制剂、奈法唑酮(抗抑郁药)、维拉帕米、胺碘酮、大量西柚汁、酗酒(肌病的非独立易患因素)；⑦剂量过大。

在启用他汀类时，要检测肝转氨酶 ALT、AST 和 CK，治疗期间定期监测复查。轻度的转氨酶升高(少于 3×ULN)并非治疗的禁忌证。无症状的轻度 CK 升高常见。

建议患者在服用他汀类药物期间出现肌肉不适、无力症状以及排褐色尿时应及时报告，并进一步检测 CK。如果发生或高度怀疑肌炎，应立即停止他汀类治疗。其他情况的处理如下：①如果患者报告可能的肌肉症状，应检测 CK 并与治疗前水平进行对比。由于甲状腺功能减退患者易发生肌病，因此对于有肌肉症状的患者，还应检测促甲状腺素水平。②若患者有肌肉触痛、压痛或疼痛，伴或不伴 CK 升高，应排除常见的原因如运动和体力劳动。对于有上述症状而又联合用药的患者，建议其适度活动。③一旦患者有肌肉触痛、压痛或疼痛，CK 高于 10×ULN，应停止他汀类药物治疗。④当患者有肌肉触痛、压痛或疼痛，CK 不升高或中度升高(3～10×ULN)，应进行随访，每周检测 CK 水平直至排除了药物作用或症状恶化至上述严重程度(应及时停药)。如果患者有肌肉不适和(或)无力，且连续检测 CK 有进行性升高，应慎重考虑减少他汀类药物剂量或暂时停药。然后决定是否或何时再开始他汀类治疗。

(2) 贝特类：即苯氧芳酸衍生物。目前常用的有非诺贝特、吉非贝齐和苯扎贝特。综合一系列大规模随机双盲对照研究的结果，贝特类药物可使血清甘油三酯的水平下降 20%～60%，总胆固醇的水平下降 10%～20%，LDL-C 的水平下降 5%～20%；升高 5%～20% HDL-C 的水平。贝特类药物还有一定的降低血浆纤维蛋白原的作用。

贝特类药物适用于高甘油三酯血症以及以甘油三酯升高为主的混合型高脂血症的患者。单纯的低高密度脂蛋白胆固醇血症的患者也可以选用贝特类药物治疗。贝特类药物禁用于严重肝肾功能障碍的患者、孕妇、哺乳期妇女以及有生育可能的妇女。同时使用抗凝药物者，因抗凝作用可能被增强，应注意剂量的调整。

近年发现，非诺贝特通过激活过氧化物酶体激活增殖体受体(PPAR)，通过基因调控，增加血中 apo AⅠ、apo AⅡ、脂蛋白脂酶以及 HDL 的浓度，使得血中乳糜微粒及 VLDL 的降解加速，降低血中甘油三酯的水平，进而降低小而密 LDL 的水平。有利于预防和治疗动脉粥样硬化的发生和发展。

常见的副反应有口干、食欲减退，个别病例可以见到转氨酶、尿素氮和肌酐的升高。偶见性功能减退。停药后可以迅速恢复正常。长期服用的患者，可以定期监测肝肾功能，CK 等，有利于预防严重副反应的发生。

吉非贝齐调节血脂的机制尚没有完全阐明。研究结果显示，它通过激活脂蛋白脂酶的活性，加速 VLDL 和甘油三酯的降解。另外，还能抑制脂肪组织释放非酯化脂肪酸，从而减少 VLDL 以及甘油三酯的合成，最终使血清甘油三酯和胆固醇水平下降，其升高 HDL 胆固醇的作用机制不明确。国际大型、长期随访的临床试验已证实吉非贝齐的调脂作用。约 5% 的患者在服药后可能出现胃肠道反应，偶见嗜酸性粒细胞减少、皮疹、肌肉疼痛等。可见一过性的转氨酶以及 CK 活性的升高。吉非贝齐有增强抗凝药物作用以及可能对糖代谢产生影响，因此合并用药时应注意调整抗凝药物以及降糖药物的剂量。本药偶见横纹肌溶解症，尤其是与他汀类药物合用时应十分警惕。长期应用吉非贝齐，应定期随访肝肾功能以及 CK，尤其是有合并用药时。

苯扎贝特降低血清甘油三酯水平主要是通过脂蛋白脂酶，少量是通过肝脂酶作用的增强来增加 VLDL 的分解的。苯扎贝特还对胆固醇合成的限速酶 HMG-CoA 还原酶有一定的抑制作用。另外，它还能抑制乙酰 CoA 胆固醇酰基转移酶的作用。苯扎贝特的副反应与其他的贝特类药物相似。

(3) 烟酸类：烟酸属于 B 族维生素，但用量超过维生素作用的剂量时有调节血脂的作用。烟酸调节血脂的主要机制是抑制 cAMP 的形成，使得甘油三酯酶活性下降，脂肪组织中的脂解作用减慢。血中非酯化脂肪酸的浓度下降，肝脏合成 VLDL 减少，使 IDL 和 LDL 减少。另外，烟酸能在辅酶 A 的作用下与甘氨酸合成烟尿酸，从而阻止肝细胞利用辅酶 A 合成胆固醇。烟酸升高 HDL-C 的机制不明。烟酸能增加胆固醇的氧化，增加粪便中胆固醇的排泄，阻碍游离胆固醇的酯化作用而减少脂蛋白的合成。烟酸还具有降低循环中纤维蛋白原水平和红细胞沉降率的作用。

烟酸有速释剂和缓释剂两种剂型。速释剂不良反应明显，一般难以耐受，现多已停用。缓释型烟酸片不良反应明显减轻，较易耐受。轻中度糖尿病患者坚持服用，也未见明显不利作用。烟酸缓释片常用量为 1～2g，1 次/天。一般临床上建议，开始用量为 0.375～0.5g，睡前服用；4 周后增量至 1g/d，逐渐增至最大剂量 2g/d。烟酸可使 TC 降低 5%～20%，LDL-C 降低 5%～25%，TG 降低 20%～50%，HDL-C 升高 15%～35%。适用于高甘油三酯血症、低 HDL-C 血症或以 TG 升高为主的混合型高脂血症。

烟酸类的主要的副反应有脸部潮红、皮肤相关扩张，消

化道反应包括恶心、呕吐、消化不良、肝脏损害、诱发溃疡病等。绝对禁忌证为慢性肝病和严重痛风。相对禁忌证为高尿酸血症、消化性溃疡。

阿昔莫司（acipimox）是一种副作用较少、临床常用的烟酸类衍生物，具有强烈的抗脂解作用和激活脂蛋白脂酶活力的作用，可以抑制脂肪组织释放非酯化的脂肪酸，减少总胆固醇以及 LDL 的生成。和烟酸相比，它具有以下优点：半衰期长；抗脂肪分解作用持续时间较长，效能较强；能改善糖代谢；不引起尿酸代谢变化；较少引起肝功能异常等。阿昔莫司尤其适用于血清甘油三酯水平升高、HDL-C 水平下降、总胆固醇水平轻度上升或正常的患者。主要的副反应有皮肤血管扩张、面部潮红、瘙痒，偶有胃肠道不适。

（4）树脂类（胆酸螯合剂）：该类药物有考来烯胺和考来替泊，它们都是不为肠道所吸收的高分子阴离子交换树脂。该类药物的共同特点是阻止胆酸或胆固醇从肠道吸收，促进胆酸或胆固醇随着粪便排出，促进胆固醇的降解。树脂在胃肠道内以其氯离子与胆汁酸交换形成多价的螯合物排出体外，干扰胆汁酸的肠肝循环。胆汁酸是胆固醇的最终代谢产物，胆汁酸的排泄增加，促使胆固醇更快地转变成胆汁酸，从而使得细胞内的胆固醇水平下降，促进 LDL 受体合成的增加，加速 LDL 代谢而降低血中胆固醇的浓度。另外，在从肠道吸收胆固醇的过程中需要胆酸起乳化作用，胆酸被树脂吸附后随粪便排出，势必会影响胆固醇从肠道的消化和吸收。因此，服用树脂类药物后，总胆固醇可以下降 10%～20%，LDL-C 可以下降 15%～25%，甘油三酯可以没有变化，也可以由于引起原有的 VLDL 水平增加而使血清甘油三酯的水平更高，因此必要时可以加用降低 VLDL 的药物。临床试验证实该类药物能降低主要冠状动脉事件和冠心病死亡率。

树脂类药物适用于纯合子家族性高胆固醇血症，但是对任何类型的高甘油三酯血症均无效。对胆固醇和甘油三酯均升高的混合型血脂异常需与其他类型的调脂药物联合应用。

树脂类药物的常见副反应是胃肠道反应，如恶心、腹胀、便秘、味觉差等。味差可以通过调味剂来纠正，便秘应注意同时进食较多的纤维食物。由于树脂类药物可能干扰叶酸以及其他脂溶性维生素的吸收，因此长期服用者应适当补充维生素 A、D、K、钙和叶酸，生长期以及怀孕妇女更应该注意补充。此类药物的绝对禁忌证为异常 β 脂蛋白血症和 TG>4.52mmol/L（400mg/dl）；相对禁忌证为 TG>2.26mmol/L（200mg/dl）。

（5）胆固醇吸收抑制剂：胆固醇吸收抑制剂依折麦布（ezetimibe）口服后被迅速吸收，且广泛地结合成依折麦布-葡萄糖苷酸，作用于小肠细胞的刷状缘，有效地抑制胆固醇和植物固醇的吸收。由于减少胆固醇向肝脏的释放，促进肝脏 LDL 受体的合成，又加速 LDL 的代谢。

常用剂量为 10mg/d，使 LDL-C 约降低 18%，与他汀类合用对 LDL-C、HDL-C 和 TG 的作用进一步增强，未见有临床意义的药物间药代动力学的相互作用，安全性和耐受性良好。最常见的不良反应为头痛和恶心，肌酸激酶（CK）和肝酶升高超过 3×ULN 以上的情况仅见于极少数患者。考来烯胺可使此药的曲线下面积增大 55%，故两者不宜同时服用，必须合用时须在服考来烯胺前 2 小时或后 4 小时服此药。环孢素可增高此药的血浓度。

（6）其他：①普罗布考（probucol）：在动物和人体试验中均证实有降低总胆固醇和 LDL-C 的作用，但同时可以使血清 HDL-C 降低，对甘油三酯无影响。其调节血脂的机制至今未阐明。研究显示该药抑制 apo B 的合成，从而减少了 LDL 的合成，同时由于它促进了 LDL 的分解并促进血中的胆固醇进入胆汁随粪便排出，从而使血中 LDL 以及总胆固醇的水平下降。而该药又能抑制 apo AⅠ的合成，因此血中 HDL-C 的水平会有所降低。在服药期间可以见到患者黄瘤的消退。另外，普罗布考还是一种抗氧化剂，能预防 LDL 的氧化修饰，有利于抑制动脉粥样硬化的形成和发展。主要适用于高胆固醇血症尤其是纯合子家族性高胆固醇血症。常见的不良反应为恶心、腹痛，较少见的不良反应为多汗、血管神经性水肿、头痛、头晕、感觉异常。偶见血清转氨酶升高、碱性磷酸酶升高。长期服用时心电图可以见到 QT 间期延长，诱发室性心律失常，所以有 QT 间期延长病史的患者忌用普罗布考。该药不宜用于孕妇、哺乳期妇女和儿童。停药后的 6 个月内也不宜怀孕。②ω-3 脂肪酸：是指最后一个双键离甲基末端有 3 个碳原子，主要为二十碳五烯酸（EPA）和二十二碳六烯酸（DHA）。以海鱼油中的含量最丰富。海鱼油调节血脂的机制尚不十分明确，可能是抑制了肝内脂质以及脂蛋白的合成，促进了胆固醇从粪便中的排出。另外，它还能扩张冠状动脉，减少血栓形成，延缓动脉粥样硬化的进展。很可能还与前列腺素的代谢、血小板以及白细胞功能的改善有关。常见的副作用为鱼腥味引起的恶心。有消化道出血病史的患者不能长期使用鱼油制剂。该类制剂的疗效和安全性还有待于长期应用的证实。

3. 调脂药物的联合应用　临床实践中，常根据血脂异常的病因以及类别，根据调整药物的作用机制、不良反应等因素进行调脂药物的选择。可以根据分类进行相应的选择。另外还应该考虑到患者的许多具体情况，如患者的年龄、伴随疾病、工作和生活方式以及经济承受能力。有些血脂异常的患者，在调整饮食和生活方式的基础上，用一种调脂药物仍然不能达到理想的疗效，可能需要联合用药。选择联合用药时，应谨慎，尤其是要关注不良反应。主要的联合用药方案如下：

（1）他汀类与依折麦布联合应用：已有较多的临床试验观察了依折麦布与他汀类药物联合应用的降脂效果和安全性。10mg/d 依折麦布与 10mg/d 阿托伐他汀或辛伐他汀联合应用，降低 LDL-C 的作用与 80mg/d 阿托伐他汀或

辛伐他汀相当，使降脂达标率由单用他汀类的19%提高到72%。依折麦布与其他他汀类合用也有同样的效果。合用并不增加他汀类的不良反应。依折麦布与低剂量他汀类联合治疗使降脂疗效大大提高，达到高剂量他汀类的效果，但无大剂量他汀类发生不良反应的风险。因此，在大剂量使用他汀类仍不能达标时，加用依折麦布也不失为当前的最佳选择之一。依折麦布副作用小，联合使用他汀类和依折麦布治疗的患者耐受性好。联合治疗不增加肝脏毒性、肌病和横纹肌溶解的发生。近期SHARP研究结果也提示依折麦布和辛伐他汀的联合应用可以带来硬终点的改善。

（2）他汀类与贝特类联合应用：此种联合治疗适用于混合型高脂血症患者，目的为使TC、LDL-C和TG的水平明显降低，HDL-C的水平明显升高。该类型的血脂异常在糖尿病和代谢综合征时非常常见，而该类患者往往又是动脉粥样硬化的高危人群，因此需要更加积极的调脂治疗。

他汀类使用的基础上加用贝特类的药物或者其他降低甘油三酯为主的药物是否会降低残留的心血管风险而带来进一步的心血管益处呢？联合应用又是否会带来严重不良反应的增加呢？ACCORD研究显示，尽管治疗后平均LDL-C水平达80mg/dl，但与TG＜204mg/dl且HDL＞34mg/dl的患者相比，TG≥204mg/dl和HDL-C≤34mg/dl的患者主要心血管事件的相对危险仍高达70%，因此对于糖尿病患者而言，尽管LDL-C已经达标，但是依然存在很大的心血管残留风险。对于伴有高甘油三酯、低HDL-C的糖尿病患者（在ACCORD研究中，为TG≥204mg/dl并且HDL-C≤34mg/dl的亚组），在辛伐他汀治疗的基础上加用非诺贝特，可以使主要的心血管事件进一步减少31%，且并没有明显升高不良反应的发生率。因此，ACCORD研究证实了伴有高TG和低HDL-C的糖尿病患者，在他汀类药物治疗的基础上加用非诺贝特可以进一步减少残留的心血管风险。

尽管ACCORD研究及其他研究并没有见到联合用药会带来不良反应的明显增加，但是由于他汀类和贝特类药物均有潜在损伤肝功能的可能，并有发生肌炎和肌病的危险，还是应该高度重视联合用药的安全性。开始合用时宜用小剂量，采取晨服贝特，晚服他汀，避免血药浓度的显著升高。密切监测肌酶和肝酶，如无不良反应，可逐步增加剂量。治疗期间继续注意肌肉症状，监测肌酶和肝酶。对于老年、女性、肝肾疾病、甲状腺功能减退的患者，慎用他汀类和贝特类联合治疗，并尽量避免与大环内酯类抗生素、抗真菌药物、环孢素、HIV蛋白酶抑制剂、地尔硫䓬、胺碘酮等药物合用。在贝特类药物中，吉非贝齐通过抑制CYP_{450}酶升高他汀浓度，还可能抑制他汀的葡糖醛酸化，从而导致发生副作用危险增加。因此，他汀类药物和贝特类药物联合应用时不宜与吉非贝齐联合应用，而应该和非诺贝特联合。

（3）他汀类与烟酸类联合应用：在常规他汀类治疗的基础上，加用小剂量烟酸是一种合理的联合治疗方法，其可显著升高HDL-C，而不发生严重的不良反应。高密度脂蛋白动脉粥样硬化治疗研究（HATS）证明烟酸与他汀类联合治疗可进一步降低心血管死亡、非致死性心肌梗死和血管重建术的比例。缓释型烟酸与洛伐他汀复方制剂的临床观察证实其疗效确切、安全，更利于血脂全面达标。至于他汀类药物和烟酸类的联合应用是否会取得心血管终点的进一步获益还有待于大型临床试验的证实。

联合使用他汀类和烟酸缓释剂的患者中，仍有6%因潮红难以耐受而停药。目前的研究并未发现他汀类和烟酸缓释剂联用增加肌病和肝脏毒性的发生。但由于烟酸增加他汀类的生物利用度，可能有增加肌病的危险，同样需要监测肝酶和CK，指导患者注意肌病症状，一旦发现征兆，及时就诊。联合治疗较单用他汀类治疗有升高血糖的危险，但缓释制剂使这一问题大为减轻，糖尿病也并非是这种合用的禁忌证。在联合使用他汀类和烟酸时，应加强血糖监测。

（4）他汀类与胆酸螯合剂联合应用：两药合用有协同降低血清LDL-C水平的作用。他汀类与胆酸螯合剂联用可增加各自的降脂作用，并可延缓动脉粥样硬化的发生和发展进程，可减少冠心病事件的发生。他汀类与胆酸螯合剂合用并不增加其各自的副作用，且可因减少用药剂量而减少发生不良反应的风险。由于胆酸螯合剂具体服用的一些不便，此种联合方案仅用于其他治疗无效或不能耐受者。

（5）他汀类与ω-3脂肪酸联合应用：他汀类与鱼油制剂ω-3脂肪酸合用可用于治疗混合型高脂血症。临床观察辛伐他汀（20mg/d）联合应用ω-3脂肪酸可进一步降低TG、TC和apo E。他汀类同ω-3脂肪酸制剂合用是临床治疗混合型高脂血症有效而安全的选择。他汀类与鱼油制剂联合应用并不会增加各自的不良反应。由于服用较大剂量的ω-3多不饱和脂肪酸有增加出血的危险，并在糖尿病和肥胖患者增加热卡的摄入而不利于长期应用。

4. 用药过程中的随访　调脂药物一般都需要长期服用，有的甚至需要终身服用。饮食与非调脂药物治疗3～6个月后，应复查血脂水平，如能达到要求应继续治疗，但仍须每6个月至1年复查，如持续达到要求，每年复查一次。药物治疗开始后4～8周复查血脂、转氨酶（AST、ALT）和CK，如能达到目标值，逐步改为每6～12个月复查一次，如开始治疗3～6个月复查血脂仍未达到目标值，则调整剂量或药物种类，或联合药物治疗，再经4～8周后复查。达标后延长为每6～12个月复查一次，治疗性生活方式改变和降脂药物治疗必须长期坚持，才能获得临床益处。对心血管病的高危患者，应采取更积极的降脂治疗策略。

不同的个体对药物的疗效以及不良反应有很大的差异。降脂药物治疗需要个体化，治疗期间必须监测安全性。依据患者的心血管病状况和血脂水平选择药物和起始剂量。在药物治疗时，必须监测不良反应，主要是定期

检测肝功能和血肌酸激酶。如肝酶(AST/ALT)超过3×ULN(正常上限),应暂停给药。停药后仍需每周复查肝功能,直至恢复正常。在用药过程中应询问患者有无肌痛、肌压痛、肌无力、乏力和发热等症状,血CK升高超过5×ULN应停药。用药期间如有其他可能引起肌溶解的急性或严重情况,如败血症、创伤、大手术、低血压和抽搐等,应暂停给药。

5. 重度血脂异常的非药物治疗 大部分血脂异常的患者通过饮食、生活方式的改善以及药物治疗均可以达到比较理想的血脂调节效果,然而有极少数患者的血脂水平非常高,多见于有基因遗传异常的患者。这些患者可以通过血浆净化治疗、外科手术治疗(如回肠末端部分切除术、门-腔静脉分流术)等方法治疗。基因治疗在未来有可能攻克顽固性遗传性的血脂异常,但目前技术尚不成熟。透析疗法可以降低总胆固醇和LDL-C,但是不能降低甘油三酯和升高HDL-C,而且作用只能维持一周左右。费用又非常昂贵。因此仅用于极个别的对他汀类药物过敏或不能耐受者,或者是用于罕见的纯合子家族性高胆固醇血症的患者。

参考文献

1. 诸骏仁. 中国成人血脂异常防治指南. 北京:人民卫生出版社,2007.

2. 赵水平. 他汀治疗学. 长沙:中南大学出版社,2005.

3. Pearson TA, Denke MA, McBride PE, et al. A community-based randomized trial of ezetimibe added to statin to attain NCEP ATP Ⅲ goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe added to statin for effectiveness (EASE) trial. Mayo Clin Proc, 2005, 80: 587-595.

4. Thompson TJ. A systematic review of LDL apheresis in the treatment of cardiovascular diseases. Atherosclerosis, 2006, 189: 31-38.

5. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med, 2010, 362(17): 1563-1574.

6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet, 2010, 376(9753): 1670-1681.

第十章 卟 啉 病

许小平

卟啉病(porphyria)又称紫质病,系由血红素生物合成途径中特异酶缺陷导致卟啉或其前体在体内蓄积并引起组织器官损伤的一组代谢性疾病。在血红素生物合成途径中,共有8种酶参与,除δ-氨基-γ-酮戊酸合成酶和遗传性铁粒幼细胞贫血相关外,其余7种酶均和卟啉病相关。因此卟啉病是由于血红素合成途径中调控这些酶的基因突变,导致这些酶的活性部分或全部丧失所致。

卟啉(porphyrin)为四吡咯环结构,根据每个卟啉环侧链的替代基团不同而形成尿卟啉、粪卟啉及原卟啉等。卟啉的还原型称为卟啉原。合成卟啉的基本原料是甘氨酸和琥珀酰辅酶A,两者在δ-氨基-γ-酮戊酸合成酶的作用下,首先合成δ-氨基-γ-酮戊酸(ALA),随后在一系列特殊酶催化下合成原卟啉Ⅸ,原卟啉Ⅸ再经血红素合成酶的作用,与铁螯合成血红素。从δ-氨基-γ-酮戊酸至血红素合成需要7个特殊酶的参与,其中任何一个酶的缺陷都可以导致卟啉病的发生(图14-10-1)。卟啉病绝大多数属于遗传性疾病,最常见为常染色体显性遗传,但亦有隐性遗传者(表14-10-1)。

【卟啉病的分类】

卟啉病的分类方法有多种,根据酶的缺陷可将卟啉病分为7型(表14-10-1)。

血红素由骨髓和肝合成,骨髓供血红蛋白(Hb)合成之用,肝内主要供细胞色素酶P_{450}合成之用,血红素合成途径产生的中间产物包括卟啉前体ALA和卟胆原(PBG),较卟啉的排出为困难,卟啉原为还原型卟啉,可在细胞外自身氧化成卟啉排出体外。ALA、PBG和卟啉原均为无色,无荧光,而卟啉是一种光敏物质,暴露于长波紫外光带红色,发荧光。卟啉是人体内唯一内源性光致敏剂,具有特殊的吸收光谱,以波长405nm时最为明显。卟啉原及其异构体,

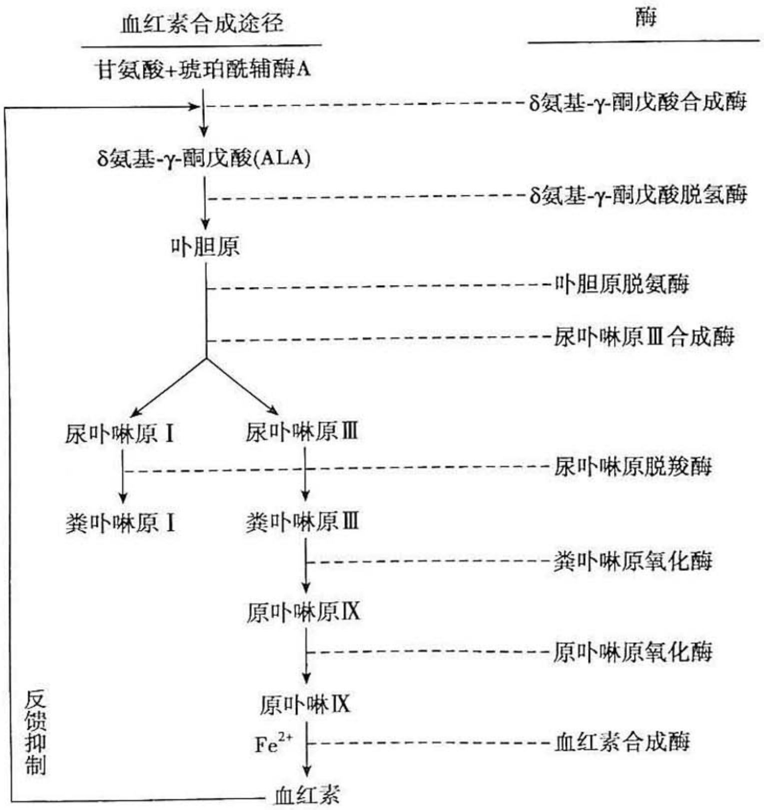


图 14-10-1　血红素合成途径及关键酶

表 14-10-1　各型卟啉病缺陷酶的基因定位及遗传方式

分　　型	缺陷酶	酶的染色体基因定位	遗传方式
迟发性皮肤型卟啉病	尿卟啉原脱羧酶	1p34	常染色体显性
原卟啉病	血红素合成酶	18q21.3	常染色体显性
先天性红细胞生成型卟啉病	尿卟啉原Ⅲ合成酶	10q25.2～q26.3	常染色体隐性
急性间歇型卟啉病	卟胆原脱氨酶	11q24.1～q24.2	常染色体显性
ALA 脱水酶缺陷型卟啉病	ALA 脱水酶	9q34	常染色体隐性
混合性卟啉病	原卟啉原氧化酶	1q23	常染色体显性
遗传性粪卟啉病	粪卟啉原氧化酶	3q12	常染色体显性

经紫外光的作用氧化成棕红色或紫红色的卟啉，能显示荧光。光敏感性的强度与侧链羧基的多少有关，尿卟啉有 8 个羧基侧链，光敏感性最强，粪卟啉和原卟啉只有 4 个羧基侧链，光敏感性较弱，ALA 和卟胆原（PBG）则无光敏感性。ALA、PBG、尿卟啉和七、六、五羧基卟啉主要从尿中排出，粪卟啉可从尿及胆汁排出，三羧基卟啉及卟啉原可从胆汁和粪排出。因此卟啉病可按卟啉生成的主要来源不同，分为肝细胞型和红细胞合成型两类。急性期间歇型卟啉病（acute intermittent porphyria，AIP）、迟发性皮肤型卟啉病（porphyria cutanea tarda，PCT）、遗传性粪卟啉病（hereditary coproporphyria，HCP）和混合型卟啉病（variegate porphyria，VP）都是肝细胞型卟啉病。先天性红细胞生成型卟啉病（congenital erythropoietic porphyria，CEP）和红细胞生成型原卟啉病（erythropoietic protoporphyria，EPP）为红细胞生成型卟啉病。肝性红细胞生成型卟啉病（hepato erythropoietic porphyria，HEP）系肝细胞和红细胞生成型卟啉病。

卟啉病的主要临床表现集中在皮肤（光敏皮炎）、消化系统（腹痛）和神经系统症状。卟啉病发生神经系统症状的机制还不十分清楚。有研究表明，卟胆原和 ALA 对神经系统有毒性作用，以 ALA 为主。此外，神经组织中血红素含量下降也与神经症状有关。临床上通常将卟啉病分为急性卟啉病和非急性卟啉病（表 14-10-2，14-10-3）。亦可依据临床特征分为皮肤光敏性卟啉病（photosensitive cutaneous porphyrias）（包括迟发性皮肤型卟啉病、原卟啉病和先天性红细胞生成型卟啉病）、神经症状性卟啉病（neural symp-

tomatic porphyrias)(包括急性间歇型卟啉病和 ALA 脱水酶缺陷型卟啉病)和皮肤及神经症状性卟啉病(skin and neural symptomatic porphyrias)(包括混合型卟啉病及遗传性粪卟啉病)。其中以皮肤光敏症状为主要表现的迟发性皮肤型卟啉病(porphyria cutanea tarda,PCT)、原卟啉病(protoporphyria)及以神经症状为主要表现的急性间歇型卟啉病(acute intermittent porphyria,AIP)是临床上最常见的三种类型。

表 14-10-2 卟啉病的临床分类

分类	疾病	生化改变	临床特征
急性卟啉病	急性间歇型卟啉病	ALA↑,PBG↑	急性发作
	混合型卟啉病	ALA↑,PBG↑,卟啉↑	急性发作,光敏
	遗传性粪卟啉病	ALA↑,PBG↑,卟啉↑	急性发作,光敏
非急性卟啉病	迟发性皮肤型卟啉病	卟啉↑	光敏
	红细胞生成型原卟啉病	卟啉↑	光敏
	先天性卟啉病	卟啉↑	光敏

注:↑测定值升高

表 14-10-3 不同临床类型卟啉病的实验室发现

分类	ALA	PBG	尿 尿卟啉	尿 粪卟啉	粪 粪卟啉	粪 原卟啉	红细胞原卟啉
急性卟啉病							
急性间歇性卟啉病	升高(发作时可很高)	升高(发作时可很高)	通常升高	有时升高	有时升高	有时升高	正常
混合型卟啉病	发作时升高	发作时升高	发作时通常升高	发作时通常升高	升高	升高	正常
遗传性粪卟啉病	发作时升高	发作时升高	发作时有时升高		升高	一般正常	正常
非急性卟啉病							
迟发性皮肤型卟啉病	正常	正常	升高(7-/δ-羧基卟啉发作时很高)	轻度升高	缓解时异粪卟啉升高	缓解时升高	正常
红细胞生成型原卟啉病	正常	正常	正常	正常	正常	通常升高	升高,常很高
先天性卟啉病	常正常	常正常	升高(异构体1)	升高(异构体1)	正常	常升高	常升高

第一节 皮肤光敏性卟啉病

【迟发性皮肤型卟啉病】

本病由 Waldenstrom 于 1937 年首先命名。它是国外卟啉病中最为常见的一种,发病率为 1.4/10 万~3.5/10 万。我国上海地区 1990 年报告 16 例,占同期卟啉病总数的 23.9%。

(一)病因和发病机制 PCT 是由于尿卟啉原脱羧酶缺陷引起,依据红细胞尿卟啉原脱羧酶活性及家族史,可将本病分为 4 型。

Ⅰ型:80%患者酶缺陷仅限于肝脏,且在临床症状出现时其活性才会显著下降,又称散发型或获得型,多发生于成年人。

Ⅱ型:也称家族型或遗传型。近 20%患者及其家族成员包括红细胞在内的任一组织均有酶的缺陷,90%基因携带者无临床症状,发病年龄多小于 20 岁且以女性多见。

Ⅲ型:少数患者酶缺陷符合散发型特点但同时具备阳性家族史。

Ⅳ型:为酶缺陷纯合子,幼时即可出现严重的残毁型卟啉病——肝红细胞生成型卟啉病。

Ⅰ型患者酶缺陷只发生在肝脏，发病因素主要是由于一些对肝功能有损害的物质如乙醇、雌激素、卤素和羟类化学物作用后导致了肝内卟啉代谢障碍。饮酒过多在国外是最常见的因素（占53%～71%），近十多年来由于口服避孕药（雌激素）的广泛应用妇女的发病率有所增高。国内症状性PCT发病因素以肝病居首位，可能与病毒性肝炎的发生率较高有关。症状性者还可继发于红斑狼疮、溶血性贫血、难治性贫血、慢性粒细胞白血病及服用苯巴比妥、苯妥英钠、白消安（马利兰）等药物后。近年来注意到症状性PCT的发病也有一定的遗传背景，国外报告67%的散发性患者$HLA\text{-}A_2$阳性，另有报告PCT患者中84%伴有肝铁质沉积症，这些患者$HLA\text{-}A_3$阳性频率显著高于未伴肝铁质沉积症者。肝脏铁离子（Fe^{2+}）对发病具有重要作用，肝脏铁负荷超载能加重尿卟啉原脱羧酶的缺陷。另有罕见报道，并无酶缺陷的肝细胞癌患者，因癌细胞分泌卟啉，症状与PCT类似。

（二）临床表现 发病年龄多在40～60岁之间，60%为男性。主要为光暴露部位迟发的光敏性皮炎，如红斑、水疱、表皮性剥蚀、粟丘疹、瘢痕、色素沉着或减退，以双手背侧出现充满液体的小囊泡最为常见。病程长者可有硬皮病样改变。面色常发红或呈紫罗兰色，并常有特征性多毛及色素沉着，多见于两颊、眶周和前额。由于本病起病隐匿，进展缓慢，有时日光过敏史不甚明确，早期诊断较困难。

在急性发作时尿液中ALA可增多或正常，而PBG正常，故不发生腹部和神经症状。

本病的肝损害可表现为多发性局限性病灶，超声波及CT检查类似肝肿瘤。约15%的本病患者发生肝细胞癌。

（三）实验室检查 尿液和血浆中卟啉显著增高，且主要以尿卟啉和7羧基卟啉增高为主。尿液呈红色。粪便中存在大量的异粪卟啉和7羧基卟啉。遗传性患者红细胞和肝内尿卟啉原脱羧酶活性降至正常人的50%左右；症状性者肝内该酶活性降至正常人的50%左右，但红细胞内该酶正常。

（四）诊断 光敏性皮肤损害、红色尿液及尿中尿卟啉大量排出是诊断本病的主要依据。询问病史应注意有无饮酒、服用雌激素及化学毒物接触等诱因，老年患者应排除肝硬化或肝癌。

检测血浆卟啉水平以及中性pH条件下荧光发射峰值对筛查伴大疱性皮肤病变的患者十分有用，因为在峰值620nm处荧光显著增强最常见是由于PCT引起，并可排除VP及假性卟啉病。

（五）治疗

1. 避免诱发因素 禁酒、避免阳光直接照射和不使用对肝脏有害的药物。

2. 静脉放血疗法 可除去肝脏贮存过多的铁，减轻肝铁质沉积症。一般每周或每2周放血1次，每次放血400～500ml，平均5.4次可使症状缓解，但合并血色病及血清铁蛋白水平显著增高者需要放血次数更多。缓解期一般能维持6个月，少数病例可达数年。

3. 药物治疗

（1）氯喹和羟氯喹：能在肝脏结合卟啉成水溶性复合物从尿中排出。氯喹125mg/次，每周2次，持续用至尿液中尿卟啉量低于100nmol/d，一般需要10个月左右。也可用羟氯喹200mg，每周2次。

（2）去铁胺（deferoxamine）：疗效优于静脉放血，1.5g/d，缓慢皮下注射，每周治疗5天。

（3）腺苷蛋氨酸：可与小剂量氯喹联合应用。腺苷蛋氨酸剂量为每日12mg/kg，口服，共3周，然后氯喹125mg/次，每周2次，连用4～5个月。

【原卟啉病】

原卟啉病亦称红细胞生成性原卟啉病（erythropoietic protoporphyria，EPP）和红细胞肝性卟啉病。最初因为发现红细胞含有大量原卟啉，命名为红细胞生成性原卟啉病，后来在肝内也发现大量原卟啉，即称为原卟啉病。国外报道EPP为儿童最常见的卟啉病，占成人卟啉病发病率的第三位。我国报道的资料则显示为最常见的卟啉病类型，约占卟啉病总发病数的65.5%。男性发病约为女性的两倍以上。

（一）病因及发病机制 血红素合成酶（heme synthase）又称亚铁螯合酶（ferrochelatase）。由于该酶在患者体内只有正常人的10%～20%，血红素生物合成过程中原卟啉和Fe^{2+}结合形成血红素发生障碍，导致血浆中原卟啉增加，但因原卟啉不溶于水，尿中原卟啉大多正常。目前认为患者过多的原卟啉主要来源于骨髓网织红细胞，由于红细胞内没有与锌结合的游离原卟啉过量，引起皮肤对太阳光敏感，又由于原卟啉系脂溶性物质，只能经肝脏排泌至胆道，过量的原卟啉可在毛细胆管、库普弗细胞和肝实质细胞中积聚，导致肝功能损害，甚至引起肝硬化。此外，约有20%的患者出现原卟啉胆石。原卟啉肝病常为EPP的致命并发症。

（二）临床表现 大多在儿童期发病，国内报告发病平均年龄为7～9岁。临床表现主要对日光过敏，日光照射后数分钟至1～3小时内，皮肤发生疼痛、发痒、烧灼感、红斑、紫癜、水肿。应注意EPP皮肤光敏损害呈急性非疱性，与其他皮肤性卟啉病的慢性疱性病变表现明显不同。常被描述为日光性荨麻疹、出血点或紫癜。随着发作次数的增加和年龄的增长而呈不同的阶段性特征。儿童期面部常有线条状和麻点样或虫蚀状表浅性凹陷性瘢痕，掌指和近端指间关节伸侧指节皮肤变厚。成人期皮肤增厚更为显著，外观特殊，面部呈蜡样，鼻部呈橘样，口周呈放射状裂痕，手背呈卵石样。上述特征性临床表现具有诊断意义。另可有肝功能损害和肝硬化的临床表现。

（三）实验室检查 红细胞内游离原卟啉显著增加，荧

光显微镜检查可见红细胞有红色荧光；血浆中游离原卟啉增高；粪中原卟啉正常或增多，尿中原卟啉阴性。

（四）诊断 根据患者自幼即易发生皮肤光敏损害的临床特点，结合红细胞内游离原卟啉显著增加，尿中原卟啉阴性，诊断应不困难。与先天性红细胞生成型卟啉病鉴别要点为后者发病年龄更早，多在1岁以内出现症状，尿中尿卟啉检查阳性。

（五）治疗 避免日光照射最为重要。外用可吸收紫外线A的防晒剂和含氧化锌或二氧化钛的防晒霜也有一定疗效。药物可选用：

1. β-胡萝卜素片 是一种自由基清除剂，可降低皮肤对日光的敏感性，每次40～60mg，3次/天，口服。以达到血清浓度6000～8000μg/L为宜。

2. 正铁血红素（hematin） 可通过反馈抑制δ-氨基酮戊酸合成酶的活性，从而减少原卟啉的产生，剂量每天4mg/kg，静脉滴注，6天为一疗程。

3. 考来烯胺（消胆胺） 可结合原卟啉并促进它从粪便中排泄，取得部分阻断卟啉肠-肝循环的作用。使红细胞和血浆中原卟啉浓度下降，并改善原卟啉所引起的肝脏损害，剂量4g，3次/天，口服。

4. 药用炭（活性炭） 为一种有效的非吸收性卟啉结合剂，4g/次，每日3次，用冷开水调成糊状，口服。

5. 其他 半胱氨酸、二羟基丙酮/指甲花醌、维生素C等。

【先天性红细胞生成型卟啉病】

先天性红细胞生成型卟啉病（congenital erythropoietic porphyria，CEP）亦称先天性光敏感性卟啉病。因1911年由Gunther首先描述，故又称Gunther病。

CEP患者因尿卟啉原Ⅲ合成酶缺陷，使尿卟啉原Ⅲ生成减少，而尿卟啉原Ⅰ生成过多。尿卟啉原Ⅰ又可在尿卟啉原脱羧酶的作用下脱羧产生粪卟啉原Ⅰ，尿卟啉原Ⅰ和粪卟啉原Ⅰ氧化成为尿卟啉Ⅰ和粪卟啉Ⅰ并在体内蓄积，引起相应的临床症状。

患者多在婴儿期发病，首发的症状常是尿液呈红色。出生后不久即出现显著的皮肤光敏性损害，且持续终身。光照射皮肤毛细血管可引起溶血。体检时脾大十分常见。此外，常有多毛及色素沉着。由于卟啉在牙本质内沉积，使牙齿呈棕红或褐色，在紫外灯照射下，可见红色荧光。

实验室检查发现尿卟啉排泄量显著增多，常可高达50～100mg/d，以尿卟啉Ⅰ和粪卟啉Ⅰ增加为主；粪便中只有粪卟啉Ⅰ增加；红细胞内尿卟啉Ⅰ和粪卟啉Ⅰ增加。紫外线照射检查血液中红细胞、网织红细胞和骨髓幼红细胞都发出红色荧光。红细胞内尿卟啉Ⅲ合成酶活性降低，杂合子降至正常人的50%左右，纯合子约为正常人的20%。

患者应注意避光，严防日晒。暴露部位皮肤可涂凡士林加以保护。治疗可采用β-胡萝卜素片、药用炭（活性炭）、高铁血红素等。有严重溶血性贫血且伴脾大者，施行脾切除术可改善临床症状。骨髓移植的疗效正在观察中。

第二节 神经症状性卟啉病

【急性间歇型卟啉病】

AIP又称肝性卟啉病，吡咯卟啉病（pyrroloporphyria），由Gunther于1911年首先报告，总的发病率居所有卟啉病的第2位，约占人口的1.5/10万～10/10万。但不同地区发病情况差异较大，芬兰发病率为2.4/10万，而在瑞典北部Lapland地区发病率为100/10万，美国慢性精神病患者中更高达210/10万。

（一）病因和发病机制 本型卟啉病是由于卟胆原脱氨酶缺陷所引起，在患者该酶的活性大约只有正常人的50%，仅约10%的患者有临床症状，其余则为隐性。卟胆原脱氨酶至少有3种不同的同工酶，已知一种存在于所有组织中，另一种只存在于红细胞中。由于卟胆原脱氨酶缺陷，卟胆原（porphobilinogen，PBG）转化成羟甲基胆色烷（hydroxymethylbilane）减少，并由此产生反馈抑制减弱，从而引起ALA合成酶的作用加强，结果使ALA及PBG合成增加，尿中有大量ALA及PBG排出。

（二）临床表现 多数在30～40岁出现症状，儿童期起病者极少见。女性多于男性，约为3∶2。急性发作多有诱因，常见的诱因是饮酒、饥饿、感染、月经期及药物，后者常见的有安眠镇静药、抗惊厥药、磺胺药、雌激素、达那唑等。

腹痛是常见的症状，见于85%～95%的病例。腹痛是由于内脏自主神经病变引起胃肠痉挛所致。腹痛定位常不明确，多为剧烈绞痛，可放射至背部及外生殖器，不伴腹肌紧张和腹膜刺激征。发作持续时间数小时至数天不等。腹痛时常伴恶心、呕吐、便秘等。X线检查可见小肠充气或液平面，易被误诊为肠梗阻。

周围神经可发生轴突退行性变，主要累及运动神经，表现为肌无力，上肢累及多于下肢。部分患者还可出现类似末梢神经炎的表现，如四肢疼痛、乏力、感觉减退等。自主神经症状常见的是心动过速、暂时性高血压。

因中枢神经系统受累引起的精神症状常表现为性格改变、精神错乱、忧郁、幻觉、焦急、狂躁等。

（三）实验室检查 急性发作期尿中卟胆原和ALA大量增加。缓解期卟胆原也有某种程度的增加。尿中含有大量卟胆原（无色）时，曝光后卟胆原转变为尿卟啉或粪卟啉，即成紫红色。红细胞卟胆原脱氨酶的活性降至正常人的50%左右。

（四）诊断 患者如有反复发作的腹痛和神经精神症状但无皮肤光敏反应，应考虑本病。

（五）治疗

1. 去除病因 避免饥饿、饮酒，治疗感染，不使用可诱

发本病发作的药物，尤其是巴比妥类和磺胺类药物。

2. 一般治疗 饮食宜进食高碳水化合物食物，加强护理，急性发作与月经周期有关的患者，与体内激素紊乱有关。这类发作可用避孕药预防或治疗。

3. 支持治疗 葡萄糖能抑制肝脏中 ALA 合成酶的活性而缓解症状，急性发作期应静脉滴注 10%葡萄糖液，每小时 100～200mg，持续 24 小时。并注意纠正低钠血症等电解质紊乱。不能进食者可能需要给予胃肠外营养。

4. 高铁血红素 制剂有冻干羟高铁血红素制剂(Panhematin，Lundbeck，Deerfield)、精氨酸血红素、白蛋白血红素等。急性发作期标准治疗方案为每天 3～4mg/kg，静脉输注，连续 4 天，亦可酌情延长治疗时间。治疗反应一般发生在 48 小时内，可使临床症状改善，血清及尿中 ALA 及卟胆原含量降低。

5. 对症治疗 腹痛可用麻醉性镇静剂如可待因、哌替啶(度冷丁)或吗啡，但应慎防成瘾，恶心、呕吐可用氯丙嗪或其他吩噻嗪类药控制。精神狂躁可用奋乃静或三氟啦嗪治疗。

【δ-氨基-γ-酮戊酸脱水酶缺陷型卟啉病】

δ-氨基-γ-酮戊酸脱水酶缺陷型卟啉病(ALA dehydratase deficiency porphyria)是由于 δ-氨基-γ-酮戊酸脱水酶缺陷所致的一种遗传性神经性卟啉病。本病极为少见，已发现 δ-氨基-γ-酮戊酸脱水酶基因两个不同的突变位点，一个位于第 718 位碱基上，使酶活性几乎全部丧失，另一个突变使该酶活性下降 50%左右。

杂合子患者无临床症状，亦无 ALA 排泄增多。纯合子患者发作时出现剧烈腹痛、呕吐和神经症状，临床表现与急性间歇性卟啉病相似。

实验室检查可见尿中 ALA 明显增加，卟啉原轻度增多，粪卟啉和尿卟啉也增加；红细胞内原卟啉轻度增多，但粪和肝脏卟啉正常。

因发病数少，治疗经验有限，可参照急性间歇型卟啉病的治疗策略。

第三节 皮肤及神经症状性卟啉病

【混合型卟啉病】

混合型卟啉病(mixed porphyria，MP)又称杂色卟啉病(variegate porphyria，VP)是由于原卟啉原氧化酶缺陷所致。多见于南非的 Dutch 家族中，欧洲、美国及我国台湾也有病例报道。

多在 20～30 岁发病，临床表现兼有卟啉病急性发作及皮肤光敏性损害两者的症状，且往往与性别有关，女性患者多见神经症状，而男性患者则以皮肤损害更为常见。急性发作大多由于巴比妥类、磺胺类、抗惊厥药及避孕药等诱发，临床症状和急性间歇性卟啉病相似，皮肤症状可以在急性发作后持续存在，有些病例没有急性发作症状，皮肤症状为唯一表现。

实验室检查患者原卟啉氧化酶活性降至正常人的 50%。粪便中原卟啉和粪卟啉明显增高，且原卟啉与粪卟啉的量之比＞1.5∶1。在发作期，尿中 ALA 及卟胆原排出增加，这可能因血红素的反馈抑制减弱所致。

发作期的处理基本同急性间歇性卟啉病，皮肤损害可用β-胡萝卜素治疗。避免应用可诱发急性发作的药物和阳光暴晒是防治本病最有效方法。

【遗传性粪卟啉病】

遗传性粪卟啉病(hereditary coproporphyria，HCP)为粪卟啉原氧化酶缺陷所引起。杂合子该酶活性约为正常人的 50%，纯合子该酶活性仅为正常人的 10%。

可在任何年龄发病，多见于女性。急性发作常由药物诱发。临床表现类似于迟发性皮肤型卟啉病和急性间歇型卟啉病的综合，大约 80%的患者出现腹痛，70%的患者有皮肤症状。

实验室检查的特点是患者的尿液和粪便中含有大量的粪卟啉。与先天性红细胞生成型卟啉病主要含有粪卟啉Ⅰ型异构体不同，本病排泄的粪卟啉约有 95%是Ⅲ型异构体，即粪卟啉Ⅲ。急性发作时 ALA 和 PBG 排泄增多，症状缓解后可恢复正常。

治疗和急性间歇性卟啉病及混合性卟啉病类似，包括避免诱发因素，输注高铁血红素和葡萄糖等。

参考文献

1. Kaushansky · Lichtman · Beutler，Kipps · Seligsohn · Prchal. 威廉姆斯血液学. 陈竺，陈赛娟译. 第 8 版. 北京：人民卫生出版社，2011：776-794.

2. 徐世正，Haberman HF，Menon IA. 卟啉引起卟啉病及光敏感的机制. 中华皮肤科杂志，1994，27：120.

3. 王丽英，常宝珠，郑甲润. 卟啉症及其研究进展. 国外医学皮肤性病分册，2000，26(4)：206-209.

4. Anderson C，Innala E，Backstron T. Acute intermittent porphyria in women：clinical expression，use and experience of exogenous sex hormone. J Itern Med 2003，254：176-183.

5. Andeson KE. The porphyries//Goldman L，Ausiello D. Cecil textbook of Medicine. 23th ed. Philadelphia：Saunders Elsevier，2008：1585-1593.

6. Hoffman R，berz Jr. EJ，Shattil ZJ，et al. Hematology Basic Principles and practice. 5th ed. Philadelphia：churchill Lining stone Elsevier，2009：475-489.

第十一章　高氨基酸尿症

杨叶虹　沈稚舟

氨基酸是组织蛋白的主要成分，在人体 20 余种氨基酸中，据其能否自身合成，将其分为必需氨基酸和非必需氨基酸两大类，前者为异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸。氨基酸来源有内源性和外源性，后者通过摄入食物中获取，前者部分在体内（主要在肝脏）合成，另一部分则由组织蛋白分解而来。正常尿中出现微量氨基酸属正常现象，约相当于尿中总氮排出量的 2%～3%。经肾小球滤过的氨基酸约不足 5%不能由近曲肾小管重吸收而随尿排出。高氨基酸尿症（hyperaminoaciduria）的发病机制大致有以下几种：①肾前性氨基酸尿：由于某个或某些氨基酸代谢有关的基因发生突变，引起某些环节代谢酶的活性发生缺陷或完全丧失，阻断代谢过程所致。血中某个氨基酸浓度过高，其滤过的浓度超过肾小管重吸收能力；②竞争性氨基酸尿：某一种氨基酸浓度升高，与其他氨基酸竞争同一载体，进而导致多种氨基酸尿；③转运载体的改变：由于肾脏氨基酸载体功能异常而不能有效转运；④基质转移的抑制，系指能量与转运载体的耦联发生障碍。后三者属肾性氨基酸尿。

氨基酸尿症可分为遗传性和获得性两大类，此两类疾病均较罕见。其中较为多见的苯丙酮尿症的发病率为 1/10 000～1/17 000，高胱氨基酸尿症的发病率为 1/200 000～1/300 000 等。

【临床表现】

氨基酸代谢病的临床表现因类型不同而有异。轻症者可无症状。年幼起病者多数有消化系统和神经系统症状，如：拒食、呕吐、嗜睡、抽搐或惊厥等，稍年长者常可出现大脑发育障碍、智力减退、痴呆等。重症者出生后可迅速死亡。

有些代谢障碍可有较特征性的表现，此有助于诊断，如枫糖尿症患者的尿中有焦糖样气味；尿黑酸尿症患者的尿液在空气中放置片刻即转变成棕黑色；白化病患者的头发及皮肤因黑色素合成障碍而致白色等。

尿液中可检出某种氨基酸或代谢中间产物排泄增多：由于氨基酸代谢某些代谢环节障碍致代谢链阻断，引起该环节的前一中间代谢产物浓度显著增高，遂致其血浓度上升及尿液中排泄量增加。此种异常可由实验室检查测得。如苯丙酮尿症，其苯丙氨酸羟化酶活性因基因异常而致缺如或明显减少，从而使苯丙氨酸分解代谢受阻，遂致高苯丙氨酸血症及苯丙酮尿。

【诊断与治疗】

氨基酸代谢病的诊断，一般据其临床表现做出拟诊，再需实验室检查方可得以诊断。由于检测尿中和血中有关氨基酸及特有的中间代谢产物多需特殊设备和要求，故确诊常有一定困难。检测组织细胞（如肝细胞、红细胞及白细胞等）内的有关氨基酸代谢酶的活性则可确诊。至于病因诊断则需应用基因克隆技术。

部分氨基酸代谢病应争取在胎儿期或出生后通过筛选尽早获得诊断，以便早期接受合理治疗，防止其发展。

【治疗】

遗传性氨基酸代谢病目前尚缺乏有效的病因治疗。所能推荐的临床治疗多仅限于对症处理及通过调整饮食中蛋白质含量、限制摄取与相关酶缺陷有关的氨基酸，以期缓解病情，改善症状。常见的并发症有：酮症酸中毒、低血糖症、辅酶缺乏（维生素 B_6、B_{12}等）症等。

附：苯丙酮尿症

苯丙酮尿症（phenylketonuria，PKU）是高氨基酸尿症中最为常发者，在该类疾病中具有一定代表性。

【概述】

苯丙酮尿症是高苯丙氨酸血症（hyperphenylalaninemia，HPA）中的一种最常见类型。高苯丙氨酸血症为常染色

体隐性遗传病，其生化缺陷为苯丙氨酸羟化酶（PAH）缺陷或苯丙氨酸羟化酶的辅酶四氢生物蝶呤（BH4）缺陷。高苯丙氨酸血症大致可分为7种类型，计有：①Ⅰ型：又称经典的苯丙酮尿症（classic phenylketonuria），约占该组的70%～90%；②Ⅱ型：又称良性或轻型HPA，血中苯丙氨酸浓度轻度升高，一过性苯丙酮尿，一般无需治疗；③Ⅲ型：一过性HPA，见于新生儿，长大后多自行恢复正常；④Ⅳ型：因二氢蝶啶还原酶（DHPR）缺陷引起四氢生物蝶呤（苯丙氨酸羟化酶辅酶）合成不足所致；⑤Ⅴ型：因鸟苷三磷酸环水解酶的遗传性缺陷引起四氢生物蝶呤合成不足所致；⑥Ⅵ型：因6-丙酮酰四氢生物蝶呤合成酶的遗传性缺陷引起四氢生物蝶呤合成不足；⑦Ⅶ型：又称母源性苯丙酮尿。苯丙氨酸的代谢及相关酶见图14-11-1。

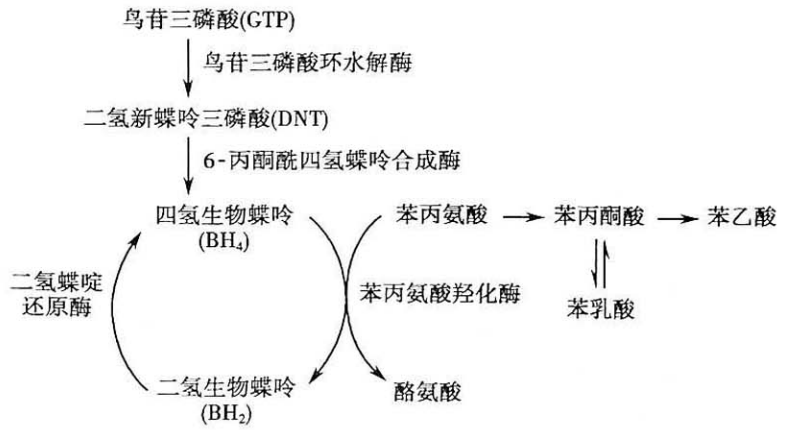


图14-11-1 苯丙氨酸的代谢及其相关酶

苯丙酮尿虽较罕见，但却是氨基酸代谢疾病中最常见的，在我国亦并不太少见。1985年我国北方和华东地区新生儿筛查19万多例的发病率为1/16 500，1981—1988年上海市筛查新生儿35万多例，发病率为1/17 000。

【临床表现与诊断】

各型高苯丙氨酸血症患儿出生时均表现正常，多于数周后逐渐出现症状，后逐渐加重，苯丙酮尿症大多于1～6岁时出现症状，诸如智力发育迟滞、烦躁、易激动、共济失调、皮肤和毛发色素减退、锥体及锥体外系功能障碍等。尿液中有特异性霉臭气味。约80%可见脑电图异常，但无特异性。血苯丙氨酸浓度多大于1200μmol/L，而血酪氨酸浓度则正常或稍低。其他实验室检查有：①Gutherie枯草杆菌抑制法：此为常用的半定量筛选法，血中苯丙氨酸浓度大于240μmol/L呈阳性反应，此法虽有少数假阴性，但假阳性较少，极少漏诊，是一筛查苯丙酮尿症的简便、灵敏、价廉的方法；②色谱法：在Gutherie枯草杆菌抑制法获阳性的基础上，再以此法精确定量；③苯丙氨酸负荷试验：此法用于判断是否需要治疗及继续治疗，每日服用苯丙氨酸180mg/kg，连续3日，继之测定血中苯丙氨酸浓度，血浓度大于600μmol/L，提示代谢异常，需接受治疗；④其他：包括尿中新蝶呤和生物蝶呤测定、酶学测定、应用基因克隆技术检查PAH基因特性及其突变。由于我国新生儿筛查率的提高，由筛查发现的患儿较以往增加，故临床表型中轻型患者增加。早期进行病因鉴别，区分PAH缺乏症或BH4缺乏症有助于针对性治疗及改善预后。应在治疗前留取血尿测定尿蝶呤谱和DHPR酶活性测定，必要时进行BH4负荷试验。

诊断程序大致为：阳性家族史、新生儿筛查→主要临床表现（如智能落后、色素减少）→实验室检查。

有家族史的夫妇应采用DNA分析或检测羊水中蝶呤等方法对其胎儿进行产前诊断。

【治疗】

苯丙酮尿症治疗，尤其是苯丙氨酸羟化酶缺陷的患儿，目前主要仍为饮食治疗，降低苯丙氨酸摄入量，以维持血浓度大致正常。

如果患儿能够在出生后3周内获得明确诊断并开始饮食治疗，则可避免各种症状如智力发育迟滞的出现。饮食调整的原则是长期坚持低苯丙氨酸饮食，其量仅能满足机体对其每日需要量即可。食物的成分与配制中，以碳水化合物为主，减少总蛋白质量，有条件者可进食不含或少含苯丙氨酸的氨基酸混合液。苯丙氨酸的摄入量视年龄增长应有所增加，以适应机体生长发育之需。应定期监测血浆苯丙氨酸浓度，宜控制在120～360μmol/L（2～6mg/dL）。因苯丙氨酸羟化酶缺乏，苯丙氨酸向酪氨酸转化受阻，对患儿来说，酪氨酸成为必需氨基酸，故饮食中除限制苯丙氨酸外，还宜添加酪氨酸。

四氢生物蝶呤缺乏影响多巴胺、5-羟色胺的合成，这些神经递质的缺乏可导致神经症状，故苯丙氨酸羟化酶的辅

酶四氢生物蝶呤缺乏的患儿出生后应补充四氢生物蝶呤、5-羟色胺、左旋多巴。对于BH4缺乏症患儿，在给予BH4等治疗后，患儿发育和脑白质病变改善，与临床症状的改善相一致，尤其是3个月内及时治疗的患儿，与健康儿童在智力发育上无显著差别。因此，药物治疗BH4缺乏症是目前比较有效和安全的治疗方法。血泌乳素水平可作为左旋多巴剂量的监测指标。

从出生后即明确诊断并正确治疗的患有苯丙酮尿症的育龄期妇女有可能怀孕，如在孕前及整个孕期都能坚持饮食治疗，则后代出现遗传缺陷的机会较小。

PKU治疗进展包括：苯丙氨酸氨裂解酶、PAH酶替代疗法等仍在试验阶段。

参考文献

1. Elsas LJ. Approach to inborn errors of metabolism. In：Cecil textbook of medicine. 24th ed. Philadelphia：WB. Saunders Co，2012：1340-1345.

2. Gordon P，Thomas JA，Suter R，et al. Evolving patient selection and clinical benefit criteria for sapropterin dihydrochloride (Kuvan®) treatment of PKU patients. Mol Genet Metab，2012，105(4)：672-676.

3. Demirkol M，Gizewska M，Giovannini M，et al. Follow up of phenylketonuria patients. Mol Genet Metab，2011，104(Suppl)：S31-39.

第十二章　黄　　瘤

廖康煌

黄瘤(xanthoma)是以皮肤损害为突出表现的脂质沉积性疾病。吞噬有脂质的细胞局限性聚集于真皮和肌腱，临床上表现为黄色、橘黄色或棕红色丘疹、结节或斑块。常伴有全身脂质代谢紊乱和心血管系统等病变，可原发也可继发于其他系统性疾病。

【病因与发病机制】

高脂蛋白血症是黄瘤生成的主要原因，患者血浆脂质中过度增高的胆固醇、三酰甘油和磷脂等易在体表皮肤真皮内局限性沉积。见于各种类型的原发性和继发性高脂蛋白血症中。此外，在一些遗传性脂质代谢病中，如胆汁酸合成缺陷的脑腱黄瘤病，家族性α脂蛋白缺陷所致的Tangier病，肠道吸收植物甾醇异常增加的谷甾醇血症，伴有某些磷脂酶缺陷的溶酶体脂质累积病如弥漫性体部血管角化瘤(Fabry病)、神经鞘磷脂累积病(Niemann-Pick病)、神经酰胺酶缺陷所致的Faber脂肪肉芽肿病，脑苷脂累积病(Gaucer病)和糖原累积病(Von Gierke病)Ⅰ型等均可见黄瘤性损害。

血浆脂质正常者也可出现黄瘤，称之为正常脂蛋白血症性黄瘤，其发病则是由于血浆蛋白的异常病变或是组织细胞的异常增生而导致继发性的血浆脂质局部沉积。血浆蛋白的异常病变大多为某些骨髓增生性疾患，如见于多发性骨髓瘤、高γ球蛋白血症、巨球蛋白血症和淋巴瘤、白血病等患者中。组织细胞的异常增生包括朗格汉斯细胞组织细胞增生症和非朗格汉斯细胞组织细胞增生症。前者见于组织细胞增生症X(如勒-雪病、韩-薛-柯病、嗜酸性肉芽肿)和恶性组织细胞增生症；后者多属良性疾患，如幼年黄色肉芽肿、播散性黄瘤、渐进坏死性黄色肉芽肿、弥漫性扁平黄瘤、多中心性网状组织细胞增生症等。此外，在一些慢性淋巴水肿区域，由于血液脂蛋白的潴留和局部组织细胞的吞噬也可出现黄瘤损害。近有报告一例在同种异体骨髓移植术后出现扁平黄瘤。

【病理】

各型黄瘤的组织学表现类似，主要是在真皮内聚集了吞噬脂质的组织细胞(泡沫细胞)，又名黄瘤细胞。早期常伴有炎症细胞，退行期则有成纤维细胞增生，有时可见到核呈环状排列的多核巨细胞(Touton细胞)。冰冻切片用猩红或苏丹红染色可显示泡沫细胞中存在的胆固醇和胆固醇酯。电镜检查发现泡沫细胞有巨噬细胞的形态学特征，包括表面粗糙、椭圆形和有切迹的核以及多数吞噬

溶酶体。

【临床表现】

根据黄瘤的形态和发生部位，临床上主要有以下几种类型。

（一）睑黄瘤　好发于上眼睑内眦，单个或多个，米粒到蚕豆大小、淡黄到橘黄色略高于皮面的扁平丘疹或斑块，边界清晰。常见于中年妇女，发展缓慢，可波及两侧上下眼睑，形成一环绕睑周的黄色圈，十分特殊。多见伴有LDL增高的高胆固醇血症（Ⅱ型），也有伴Ⅲ型和Ⅳ型高脂蛋白血症或继发于慢性胆汁淤滞性疾患。

（二）结节性黄瘤　为黄豆到核桃甚至鸡蛋大小的丘疹或结节，初柔软、淡黄到橘黄色，以后因纤维化而变坚实、呈棕红色。缓慢增大并融合后可呈明显高出皮面的分叶状斑块，边界清楚。好发在受压部位，如肢体伸侧，特别是膝、肘和臀部。常伴有高脂蛋白血症Ⅱ、Ⅳ和Ⅲ型以及因甲状腺功能减退症和慢性胆道疾患引起的继发性高脂蛋白血症患者中。

（三）腱黄瘤　结节性黄瘤可发生在肌腱、韧带、筋膜和骨膜处，最常见于跟腱和手、足肌腱的伸侧，结节深在，坚实，常无症状，其上皮肤正常。多见于严重的高脂蛋白血症Ⅱ型和继发性高脂蛋白血症患者中。

（四）发疹性黄瘤　表现为多数针头至火柴头大的柔软小丘疹，初呈橘黄色，围有红晕，后转黄棕色。突然成批见于躯干上部、臀部和肢体伸面，偶累及口腔和面部，可迅速自行消退不留痕迹。患者多伴高脂蛋白血症Ⅰ、Ⅴ型，偶见Ⅲ型以及糖尿病所致的继发性高脂蛋白血症。

（五）掌纹黄瘤　扁平黄瘤可沿掌纹和手指掌面纹理呈线条状出现。常为高脂蛋白血症Ⅲ型患者的特征。

（六）泛发性扁平黄瘤　扁平黄瘤可对称泛发于面、颈、胸部的大部分区域，也可累及四肢屈侧和手掌。见于中老年人，常发展成伴有骨髓瘤的单克隆γ病，或伴有巨球蛋白血症和淋巴瘤等各种异常蛋白血症的患者，脂质代谢常无紊乱，称为正常脂血症性扁平黄瘤。

【实验室检查】

检查项目应包括血清外观、血脂测定和脂蛋白电泳等。参见本篇第九章血脂异常症中关于高脂蛋白血症内容，以明确高脂蛋白血症及其类型。有时尚须进行蛋白电泳、血清蛋白、免疫球蛋白测定、心血管系统功能检查及黄瘤组织病理检查。

【诊断】

根据皮损的特点，特别是损害的颜色和分布易于诊断。重要是在于确定有无伴随的全身疾病存在。按黄瘤的类型、出现的年龄、家族发病的情况以及有关各系统的症状和检查，结合相关实验室检查结果可进一步判断是否伴有其他系统性疾患。

【治疗】

参见高脂蛋白血症和其他相应疾病等章的防治措施，对伴随有的系统性疾患经处理和控制后，常可使黄瘤逐渐消退。口服普罗布考（丙丁酚，probucol）0.5g，每天2次，早晚进餐后服，连续6周至2年，对不论有否高胆固醇血症的睑黄瘤和腱黄瘤等均有效。近年观察到对那些无高胆固醇血症的睑黄瘤，单药效果不佳者施以他汀类降脂药、PPARγ和PPARα（非诺贝特）激动剂联合治疗，效果较佳。

某些局限性损害如睑黄瘤和腱黄瘤等，若影响到美容和功能，以局部治疗为主。如33％三氯醋酸点涂、二氧化碳激光、液氮冷冻或手术切除等。较大的结节性黄瘤需要治疗者可行手术切除。

参考文献

1. Ferrando J, Campo-Voegell A, Sder-Carrillo, et al. Systemic Xanthohistiocytoma: a variant of xanthoma disseminatum. Br J Dermatol, 1998, 138: 155.

2. Odom RB, James WD, Berger TG. Andrews' Diseases of the Skin. 9th ed. USA: Harcourt Publishers Limited, 2000: 663-669.

3. Morine T., Yoneda K., Katsuura J, et al. A case report: A Japanese patient with planar xanthoma due to cholestasis in GVHD following allogeneic bone marrow transplantation. Br J Dermatology, 2007, 156(6): 1374-1376.

4. Kim WJ, Ko HC, Kim BS, et al. Successful treatment of xanthoma dissminafum with combined lipid lowering agents. Ann Dermatol, 2012, 24(3): 380-382.

第十三章 血 色 病

林果为

铁负荷过多又称铁过载(iron overload)是由于铁供给和铁吸收超过了机体的需要,而引起体内总铁量过多,沉积于人体一些器官和组织的实质细胞,导致组织损伤,引起纤维化及脏器功能损害。按其发病原因不同,分原发性和继发性铁过载。血色病(hemochromatosis)又称遗传性血色病,是由于相关基因突变,而导致原发性铁负荷过多。90%以上病例由于第6号染色体血色病基因(*HFE* 基因)突变所致,又称 *HFE* 相关血色病,为经典型血色病。少数涉及铁幼素(*hemojuvelin*,*HJV*)基因突变(常染色体隐性遗传)、*Hepcidin*(*HAMP*)基因突变(常染色体隐性遗传)、膜铁转运蛋白(*Ferroportin*,*SLC40A1*)基因突变(常染色体显性遗传)及运铁蛋白受体2(*transferrin receptor 2*,*TFR-2*)基因突变(常染色体隐性遗传),统称非 *HFE* 相关血色病。

遗传性血色病是一种罕见的铁代谢异常疾病,但在高加索人种群体中发病率很高,平均每300人就有1例患者,在我国则甚罕见,2004年北京协和医院共收集国内病例报告仅80例(13年内)。

【病因与发病机制】

HFE 相关血色病为常染色体隐性遗传性疾病。*HFE* 基因位于6p21.3的HLA区域。*HFE* 基因有三种误义突变,其中最常见的是C282Y(第282位的半胱氨酸→酪氨酸),少见的为H63D(第63位的组氨酸→天冬氨酸)及S65C(第65位的丝氨酸→半胱氨酸)。85%左右的血色病是由C282Y引起。所有不同类型的血色病其共同发病机制都和hepcidin有关。*Hepcidin* 基因突变导致有功能的hepcidin蛋白产生减少;铁幼素、*HFE*、*TFR2* 可上调肝细胞hepcidin的表达,调控上述蛋白的基因突变可使产生hepcidin的信号系统失活;编码膜铁转运蛋白的基因发生突变可使hepcidin的调节发生障碍。最终都可导致hepcidin水平降低,从而使十二指肠铁吸收和巨噬细胞铁释放失控,引起体内铁超载。由于hepcidin缺乏,从而使小肠过量吸收铁,血色病患者肠黏膜吸收铁可达4mg/d以上,以致长年累月,使体内积聚铁量达20～40g,沉积在肝、胰实质细胞的铁量增加了50～100倍,沉积在心肌的铁量超过了5～25倍。细胞内铁负荷增加,不能完全以铁蛋白形式贮存导致铁的释放,从储存部位释放的铁和过氧化氢作用,形成高活性氧物质,促使自由基增加,引起细胞内细胞器膜、溶酶体、线粒体、蛋白质和核酸的氧化性损伤,溶酶体膜损伤,释放各种溶解酶损伤细胞,且过多的铁还能刺激胶原的合成。但患者体内铁的运输和利用均未见有明显异常。

【临床表现】

遗传性血色病只有纯合子型才会呈现血色病症状,并且体内铁负荷过多常需要很长时间才能影响器官功能,故常在40～60岁间始出现症状。虽然男女患病率无差别,但有症状的男性比女性多5～10倍,其原因主要因妇女月经和分娩失血延缓了症状的出现时间。临床上的典型表现有:

(一)色素沉着 皮肤色素沉着常为首见症状,约90%患者在确诊时有皮肤色素沉着,呈暗灰色或青铜色,一般是全身性,在暴露处或瘢痕和外阴部位特别显著,10%～15%病例有口腔黏膜色素沉着。皮肤色素沉着主要是黑色素增多和含铁血黄素沉着所致。

(二)肝脾大和肝硬化 肝最先累及,95%患者有肝大,肝质地较硬,但常无症状,多数无肝功能减退。50%患者有脾大。过多的铁沉积在门静脉周围,发生小叶周围纤维化,继之形成小结节性肝硬化,后期也可形成大结节性肝硬化。到后期才出现肝功能损害表现,但门静脉高压和腹水均比其他肝硬化少见。发生肝硬化的患者中30%并发肝癌。

(三)糖尿病 约65%的患者有糖尿病,有时可为首见症状,常是胰岛素依赖型,少数呈胰岛素抵抗。过多的铁沉积在胰腺,发生纤维化,选择性累及胰岛β细胞使胰岛丧失。但糖尿病的严重度和铁负荷的严重度可不成比例,其血浆胰岛素测定可不降低,故其发病机制还有待进一步

研究。

（四）心脏病变 约15%患者有心脏病变，主要表现为心律不齐，呈室性期前收缩、阵发性心动过速、心房颤动和房室阻滞。X线胸片心脏呈弥漫性扩大。严重者可发生心力衰竭。临床表现酷似充血性心肌病。

（五）其他表现 约25%～50%病例有关节病变，由于关节滑膜层周围铁沉着及软骨钙化，引起关节疼痛和畸形。常以第二、三掌指关节最先累及，以后发展到四肢大关节。内分泌腺的铁质沉着也可影响内分泌腺的功能，导致功能减退。性功能减退甚至丧失，阴毛、腋毛稀少，男性睾丸萎缩。

【辅助检查】

血清铁浓度升高，常>32μmol/L(180μg/dl)，而总铁结合力正常或偏低，转铁蛋白饱和度显著升高，常超过62%。血清铁蛋白浓度显著增高，常>500μg/L，甚至>1000μg/L。骨髓铁染色含铁血黄素颗粒增多。祛铁胺试验：肌内注射铁螯合剂祛铁胺10mg/kg后，正常人24小时内排出的铁在2mg以下，本病患者常超过10mg。计算机体层摄影(CT)可发现肝密度增加，间接反映肝铁含量增多。磁共振成像(MRI)T_1、T_2加权成像上均显示均匀分布低信号，肝脏信号强度较临近肌肉的信号强度降低，MRI T_2^*值用于监测肝脏和心脏铁浓度具有准确、重复性好的优点。采用超导量子干涉仪(SQUID)测定肝铁浓度是目前最准确的非侵入性方法。组织相容性抗原(HLA)型别检测仅限于血色病家族有意义，有助于确定遗传性血色病的纯合子或杂合子，HLA基因型与先证者一致的同胞兄妹可诊断为本病纯合子，且在患者家族中可早期发现患者，有71%患者拥有与*HFE*基因相连锁的HLA-A3，普通人群拥有者为28%。

【诊断与鉴别诊断】

根据上述典型临床表现可疑及本病，血清铁浓度、转铁蛋白饱和度、血清铁蛋白、红细胞内碱性铁蛋白等测定均有助于诊断。肝活组织检查检测肝铁浓度，皮肤活检见黑色素和含铁血黄素颗粒增多，祛铁胺试验及基因诊断(C282Y纯合子及C282Y/H63D双重杂合子)有助于确诊。所谓肝铁指数(hepatic iron index)=[(μmol铁/g肝干重量)÷年龄(年)]，对鉴别纯合子与杂合子、酒精性肝病也有一定意义。正常肝铁指数在1.0左右，血色病纯合子大于1.9，杂合子与酒精性肝病均小于1.8。由于基因诊断的推广，肝活检及肝铁指数的重要性已日益下降，因为基因诊断确诊的血色病，50%以上肝铁指数<1.9。

本病主要应和继发性铁负荷过多相鉴别。后者主要见于那些铁利用障碍或伴有红细胞无效生成引起的贫血，因反复输血导致体内铁负荷过多，如重型β珠蛋白生成障碍性贫血、铁粒幼细胞贫血等。某些造血衰竭所致贫血如慢性再生障碍性贫血、纯红细胞再生障碍性贫血及骨髓增生异常综合征等，因反复多次输血也可引起。每输入100ml血液含铁约40～50mg，当输入的铁量超过了巨噬细胞贮铁能力，就会沉积在实质脏器，一般输血量均在10 000ml以上。此外，迟发性皮肤型血卟啉病、酒精性肝病、遗传性转铁蛋白缺乏症等，也能导致体内铁负荷过多。其鉴别方法可通过详细分析病史、家族史、家族成员测定血清铁及转铁蛋白饱和度，以及HLA抗原型别检测。血色病应和酒精性肝病相鉴别，因为后者肝也有过多铁沉积，血清铁和血清铁蛋白也都增高。通常酒精性肝病的肝铁沉积量较少，主要局限于库普弗细胞和肝细胞，而肝功能异常却比血色病明显，血清铁蛋白虽明显升高，但红细胞内碱性铁蛋白升高不明显，有助于鉴别。

【治疗】

本病的早期治疗可防止肝硬化的发生，使预后大为改观，因此家族中应进行铁代谢和*HFE*基因的检查，以早期发现患者。患者应避免酗酒，减少铁的摄入。

针对血色病的治疗常用两种方法：静脉放血和铁螯合剂的治疗。血色病治疗的首选方法是间隙放血。开始每周静脉放血1次，每次400ml(含铁200mg)，待铁参数恢复正常后，可每3个月放血1次作为维持治疗，须终身维持。应用铁螯合剂清除铁的作用比放血慢，但对有贫血和严重低蛋白血症，不宜放血者，可采用这种疗法。常用祛铁胺可皮下或静脉注射，因血浆半衰期仅20分钟，因此需要长时间持续输注才能发挥其作用。标准方案是40mg/(kg·d)皮下或静脉输注8～12小时，1周应用5～6天。具体方法：每瓶祛铁胺500mg，用3ml生理盐水溶解后，加入250ml 5%葡萄糖注射液中混匀，缓慢静脉滴注；或用生理盐水5ml溶解后置于输液泵，在腹部脐周皮下注射。同时给予大量维生素C 100～1000mg/d口服可增加排铁效果，但维生素C可增加铁的毒性作用，有心脏问题的老年人不宜应用。祛铁胺应用后局部可有刺激作用，对眼、耳、肺及神经系统有毒性，并可使生长停滞及中性粒细胞和血小板减少。剂量及疗程可用血清铁蛋白测定值来决定，当血清铁蛋白小于300μg/L即可停药。也可与静脉放血同时应用。口服铁螯合剂有：祛铁酮75mg/(kg·d)，因可引起粒细胞缺乏而被限制使用；地拉罗司(deferasirox)比较安全，20mg/(kg·d)，每天服用1次。

【预后】

血色病如已采用放血治疗，有肝硬化者10年生存率72%，无肝硬化者可达82%。凡已发生肝硬化、肝功能不全、糖尿病或心力衰竭者，预后较差，如采用放血治疗者中位生存期63个月，不用放血治疗者仅18个月。主要死亡原因：死于心力衰竭30%，门静脉高压和肝衰竭25%～30%，肝癌30%。

参考文献

1. 许大波，刘晓红，孙钢，等. 血色病的临床分析与病理特点. 基础医学与临床，2004，24(2)：179-183.

2. Goldman L，Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th. ed. Philadelphia：Elsevier Saunders，2012：1373-1377.

第十四章 黏多糖病

杨叶虹 沈稚舟

【概述】

黏多糖是由氨基己糖和己糖醛酸共同组成的长链分子聚合物，主要在结缔组织内合成。黏多糖病是一组先天性黏多糖代谢障碍性疾病，其相关的降解酶先天性缺陷可致体内黏多糖贮积，故此类疾病又称黏多糖贮积病(mucopolysaccharidosis，MPS)。人体黏多糖有多种，主要有硫酸类肝素、硫酸皮肤素和硫酸角质素等。黏多糖病为单基因遗传性疾病，以体内贮积和尿中排出酸性黏多糖为特征，酸性黏多糖即氨基葡聚糖(glycosaminoglycans，GAG)。由于各种成分在体内分布的不同，以及各种类型黏多糖病缺乏不同种类的酶，黏多糖病在临床上表现亦各异。目前，临床上将黏多糖增多症分为6种类型，其中MPSⅠ型分为3种亚型，以往的MPSⅤ型现已证实为MPSⅠ-S型(表14-14-1)。

表14-14-1 黏多糖病(MPS贮积病Ⅰ～Ⅶ)

缩写	名称	酶缺乏	主要贮积物	尿GAGs	临床表现
MPS Ⅰ-H	Hurler	α-L-艾杜糖醛酸酶	DS±HS	↑5～25X DS>HS	6～12月发病，脸面粗糙，流涕，呼吸有鼻音，角膜混浊，心脏病，内脏增大，侏儒，多形性骨发育不全，1岁后进行性智力迟钝，5～10岁死亡
MPSⅠ-S(以前称MPS Ⅴ)	Scheie	α-L-艾杜糖醛酸酶	DS±HS	↑5～25X DS>HS	5～15岁发病，角膜混浊，关节僵硬，爪状手，膝外翻，多形性骨发育不全，主动脉瓣疾病；身高、智力正常，生存期长
MPS Ⅰ-H/S	Hurler-Scheie	α-L-艾杜糖醛酸酶	DS±HS	↑5～25X DS>HS	2～4岁发病，具有MPSⅠ-H的所有表现但较轻，缓慢进展，可存活到20多岁
MPS Ⅱ重型	Hunter 重型	L-硫基艾杜糖醛酸硫酸酶	DS±HS	↑5～25X DS=HS	2～4岁发病，角膜透明，耳聋，具有MPSⅠ-H的全部其他表现，但较轻，进行性智力迟钝，10～15岁死亡
MPS Ⅱ轻型	Hunter 轻型	L-硫基艾杜糖醛酸硫酸酶	DS±HS	↑5～25X DS=HS	10岁前起病，个子矮，角膜透明，关节僵硬，多形性骨发育不全，内脏增大，心脏病，神经受压，智力接近正常，根据心脏受累情况，可存活至30～60岁
MPS ⅢA	Sanfilippo A型	硫酸肝素磺酰胺酶	HS	↑5～20X 85% HS	2～6岁起病，头大，身高正常，轻度Hurler样面容，多形性骨发育不全，肝大均较轻；智力迟钝迅速进展且严重；青春期末死亡

续表

缩写	名称	酶缺乏	主要贮积物	尿 GAGs	临床表现
MPS ⅢB	Sanfilippo B型	N-乙酰-α-D-氨基葡萄糖酶	HS	↑5～20X 85%HS	临床上无法与 MPS ⅢA 型鉴别
MPS ⅢC	Sanfilippo C型	乙酰辅酶 A;α-氨基葡萄糖 N-乙酰转移酶	HS	↑5～20X 85%HS	临床上无法与 MPS ⅢA 型鉴别
MPS ⅢD	Sanfilippo D型	N-乙酰-α-D氨基葡萄糖-6-硫酸酯酶	HS	↑5～20X 85%HS	临床上无法与 MPS ⅢA 型鉴别
MPS ⅣA	Morquio，经典型	N-乙酰氨基半乳糖 6-硫酸酯酶(半乳糖 6-硫酸酯酶)	KS+Ch6-S	↑3～5X KS+CHS	特征性面容，短躯干侏儒，胸廓畸形，角膜混浊，听力减退，主动脉瓣病变，颈软，脊髓横断；智力正常；常在 30 岁前死于心肺疾病
MPS ⅣB	Morquio 样综合型	β-半乳糖	KS+Ch4-S	↑2～5X KS=Ch-S	身材矮小，角膜混浊，轻度多形性骨发育不全，面下部前突，胸部隆起，髋部畸形，智力正常
MPS Ⅵ	Maroteaux-Lamy，重度	N-乙酰氨基半乳糖-4-硫酸酯酶(芳香硫酸酯酶 B)	DS Ch4-S	↑2～5X KS=Ch-S	2～4 岁起病，4 岁后生长进行性缓慢，关节僵硬，角膜混浊；主动脉瓣病变，严重髋部畸形，多形性骨发育不全，明显的白细胞包涵物，智力正常，死于 30 岁前
	Maroteaux-Lamy，轻度	N-乙酰氨基半乳糖-4-硫酸酯酶(芳香硫酸酯酶 B)	DS+Ch4-S	↑4～20 70%～90% DS	5～7 岁起病，身材矮小，骨改变严重尤其是髋部；神经受压，角膜混浊，主动脉瓣病变，智力正常，存活时间长；难与 MPS Ⅰ-S 型鉴别
MPS Ⅶ	Sly	β-葡萄糖醛酸酶	HS，DS Ch-S	↑6～8X HS，DS，Ch4/6-S	1～2 岁发病，轻至中度样面容，多形性骨发育不全，胸部隆起，内脏增大，心脏杂音，身材矮小，中等智力迟钝，婴儿期后呈慢性进行性进展；明显的粒细胞内包涵物；轻型存活，严重的伴有新生儿腹水者，在 2 岁以内死亡

注：DS：硫酸皮肤素；HS：硫酸类肝素；Ch-S：硫酸软骨素(Ch4-S：4-硫酸软骨素；Ch6-S：6-硫酸软骨素)；KS：硫酸角质素

【诊断】

本组疾病诊断主要依据临床表现、尿中 GAG 类型、遗传阳性家族史、相关酶活性检测以及基因诊断。除 MPSⅡ为 X 连锁遗传外，其他各型 MPS 均为常染色体隐性遗传。采用白细胞或培养的皮肤成纤维细胞行酶活性测定；DNA 分析黏多糖代谢的各种酶的编码基因突变类型可确诊本病及分型。产前诊断已引起关注，方法有：①羊水黏多糖电泳分析，黏多糖总量测定；②测定培养的羊水细胞的特异性相关酶的活性等；③羊水细胞 cDNA 基因分析。

【治疗】

尚无有效的特异性治疗方法。早期诊断并进行骨髓移植，其异常的生化指标可得以改善及纠正，但已受累及的智力发育则无明显改善。目前多种类型的 MPS 也在尝试酶替代治疗。重组 α-L-艾杜糖醛酸酶 Laronidase (Aldurazyme)主要用于治疗Ⅰ型黏多糖贮积病；galsulfase (Naglazyme)为重组人芳香硫酸酯酶 B，用于治疗Ⅵ型黏多糖贮积病；Elaprase(idursulfase)用于治疗 MPSⅡ型。

矫形手术、关节置换、脑室腹膜分流等手术用于 MPS 的对症治疗。随着轻症患者的及时诊断和酶替代

治疗等手段的使用，存活至成年的患者较以往增多。应重视气道损害的处理和有助于改善关节功能的康复治疗。MPS Ⅰ，Ⅱ以及Ⅵ型患者均应注意监测有无颈髓型脊髓病。

参考文献

1. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis Ⅵ. Pediatrics, 2007, 120(2): 405-418.

2. El Dib RP, Pastores GM. Laronidase for treating mucopolysaccharidosis type I. Genet Mol Res, 2007, 6(3): 667-674.

3. Braunlin E, Rosenfeld H, Kampmann C, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis Ⅵ: long-term cardiac effects of galsulfase (Naglazyme®) therapy. J Inherit Metab Dis, 2012 Jun 5. [Epub ahead of print]

4. Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidoses. Rheumatology (Oxford), 2011, 50 Suppl 5: v49-59.

5. Lehman TJ, Miller N, Norquist B, et al. Diagnosis of the mucopolysaccharidoses. Rheumatology (Oxford), 2011, 50 Suppl 5: v41-48.

第十五章　果糖不耐受症

杨叶虹　沈稚舟

果糖为水果、蔬菜、蜂蜜和蔗糖等正常食物和食品中的组成部分，正常成人每日摄入量约为50～100g。摄入的果糖在近端小肠处经特定的运载机制迅速被吸收，在肝脏、小肠黏膜和肾小管细胞内进行代谢。代谢生化途径见图14-15-1。已知果糖代谢缺陷主要有三个类型：①原发性果糖尿；②遗传性果糖不耐受症(fructose intolerance)；③果糖-1,6-二磷酸酯酶缺乏症。

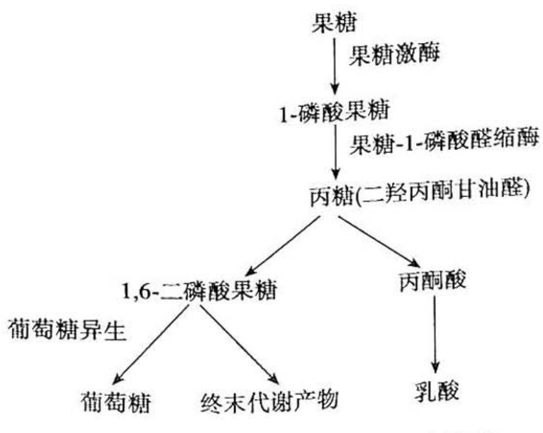


图14-15-1　果糖代谢主要途径及相关酶

【原发性果糖尿】

本病属常染色体隐性遗传疾病，系由先天性果糖激酶缺乏所致。发病率约为1/130 000。本病临床上多无症状和体征。仅在常规尿检查中发现，因尿中还原糖试验呈阳性，故易被误诊为糖尿病。

在较大量摄食果糖后，血果糖水平增高，可出现果糖尿。患者无低血糖表现，这是因为患者机体内葡萄糖与乳糖代谢均正常。本病诊断最好应用纸色谱法，口服果糖负荷试验(0.5g/kg)后，血中果糖浓度超过1.1mmol/L，并多有果糖尿，即可诊断。本病预后良好，无须治疗。

【遗传性果糖不耐受症】

本病属常染色体隐性遗传疾病，系果糖-1-磷酸醛缩酶(醛缩酶B)活性先天性缺乏所致，使机体不能使用果糖的一种疾病，其发病率约为1/20 000。患儿症状出现多始于断乳后摄食含果糖或能在体内分解成果糖的蔗糖食品，其主要临床表现为：在进食果糖后20～30分钟，出现呕吐、恶心及低血糖症状，查血果糖浓度见显著升高，并尿果糖阳性，给予补充葡萄糖后，症状迅即消失。患者若长期食用果糖，则可对肝脏、肾上腺皮质及小肠造成有害损害，乃至引起慢性肝病、肝脾大、肝硬化、腹水及肝衰竭。有些病例可由于手术前后给予果糖或静脉注射山梨醇引起严重肝、肾损伤时才发现。

本病诊断可使用果糖负荷试验，负荷量儿童为3g/m²，成人为0.25g/kg，阳性结果为：明显的低葡萄糖血症、血中果糖浓度明显上升、血清无机磷酸盐浓度下降、血浆胰岛素浓度下降、血镁和尿酸水平上升。此方法可能诱发低血糖，故应用受限。肝脏或肠黏膜活检测定醛缩酶活性可确定本病，测定羊水细胞醛缩酶活性可作产前诊断。

治疗：严格限制饮食中果糖成分，具体为禁食蔗糖、含有果糖成分的水果（如苹果、梨等）及蔬菜（如胡萝卜、西红柿及土豆等）、山梨糖醇（一种糖的代用品）。由于饮食的限制，维生素C的摄入量减少，宜予补充。本病如未及时发现常在新生儿死于低血糖症，及时治疗后预后良好。口服及静注葡萄糖可以治疗低血糖，患者应经常随身携带口服葡萄糖。

【果糖-1,6-二磷酸酯酶缺乏症】

本病系遗传性果糖代谢障碍性疾病，由先天性肝内果糖-1,6-二磷酸酯酶缺乏所致，最终导致肝内葡萄糖异生受阻，致低葡萄糖血症伴乳酸酸中毒。为常染色体隐性遗传病。若不治疗，在婴儿期就可死亡。本病的临床表现为出生后起病、低葡萄糖血症、乳酸酸中毒及肝大等，且注射胰高血糖素不能使血糖升高。本病的诊断除上述临床表现提供线索外，确诊多需肝组织活检，证实其肝内果糖-1,6-二磷酸酯酶缺乏。

治疗原则应坚持终生执行不含果糖的食品和食物。少量多餐以避免诱发低血糖症。

参考文献

1. 杜传书，刘祖洞. 医学遗传学. 第2版. 北京：人民卫生出版社，1992：452-453.

2. Elsas LJ. Approach to inborn errors of metabolism//Cecil textbook of medicine. 24th ed. philadelphia: WB. Saunders Co, 2012:1340-1345.

第十六章　半乳糖血症

杨叶虹　沈稚舟

【概述】

半乳糖血症（galactosemia）为血半乳糖增高的中毒性临床代谢综合征。半乳糖主要来源于乳糖，后者来源于乳液，经乳糖酶水解后成为半乳糖和葡萄糖，再经肠道吸收入血循环。半乳糖需通过Leloir代谢途径转变为葡萄糖后才能加以利用，其相关酶的缺乏则导致半乳糖代谢障碍。半乳糖代谢中有三种相关酶中的任何一种酶先天性缺陷均可致半乳糖血症：①半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶（Gal-1-PUT）缺陷：此为经典的半乳糖血症，较为常见；②半乳糖激酶缺陷：较为罕见；③尿苷二磷酸半乳糖-4-表异构酶（UDP-Gal-4-E）缺陷：罕见。半乳糖血症均为常染色体隐性遗传的先天性代谢性疾病。杂合子者，上述半乳糖代谢的三种相关酶活性约为正常人的1/2；而纯合子者酶活性则显著降低。控制上述三酶的基因位点现已弄清，尿苷酰转移酶在第9号染色体短臂，半乳糖激酶在第17号染色体长臂，半乳糖-表异构酶在第1号染色体。

【分型与临床表现】

半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶的地域变异型甚多，该酶活性受累程度不一，酶蛋白分子在电泳中显示不同的泳行速度，此有助于类型的鉴别。目前已知的变异型有：①Duarte变异型；②黑人变异型；③Indiana变异型；④Rennes变异型；⑤Bern变异型；⑥Chicago变异型；⑦Los Angel变异型等。

半乳糖激酶的变异型较少，有：①Philadelphia变异型；②Urbino变异型；③部分性一过性半乳糖激酶缺陷。尿苷二磷酸半乳糖-4-表异构酶极为罕见。

半乳糖血症的临床表现视病型及病程有较大差异，轻者可无临床症状，最严重者呈暴发型。

1. 急性病程　患儿多数在出生后数天，因哺乳或人工喂养牛乳中含有半乳糖，出现拒乳、呕吐、恶心、腹泻、体重不增加、肝大、黄疸、腹胀、低血糖、蛋白尿等，有上述表现者应考虑有半乳糖血症可能，需要施行有关实验室检查，若能及时检出可采取相应措施，否则可迅速出现白内障及精神发育障碍。

2. 轻型病程　多无急性症状，但随年龄增长逐渐出现发音障碍、白内障、智力障碍及肝硬化等。

3. 其他　如假大脑肿瘤，为一少见表现，此系半乳糖在脑内积蓄，继之转变为半乳糖醇遂致脑水肿及颅内压增高。

4. 女性患儿成年后性腺功能异常多见。

【诊断】

诊断主要据临床症状及相关酶活性测定。新生儿筛查

和早期的正确诊断依赖实验室检查。以下检测有助于半乳糖血症的诊断：①血半乳糖浓度测定：正常浓度为110～194μmol/L（应用半乳糖氧化酶或半乳糖脱氢酶法），患者血浓度升高；②尿半乳糖和半乳糖醇浓度测定：可用酶法测定；③红细胞1-磷酸半乳糖测定；④半乳糖代谢相关酶测定：此为确诊本病的重要依据；⑤非特异性的生化指标测定：诸如蛋白尿、葡萄糖尿等；⑥基因诊断：耗时较长，可作为辅助诊断方法。新生儿筛查多选用Beutler试验（检测血滴纸片的半乳糖-1-磷酸尿酰转移酶活性）和Paigen试验（检测血中半乳糖和1-磷酸半乳糖）。

【治疗】

目前尚无病因治疗，主要治疗限于饮食调整。尽早严格执行不含乳糖的饮食，不进食奶类及奶制品是控制症状及预防疾病发展的首要。国外已有不含乳糖的营养食品出售，国内则尚无成品可供应用，需自行调配。检测不含半乳糖的营养恰当与否，简便的方法是定期检测患者红细胞内的1-磷酸半乳糖浓度，0～0.12mmol/L浓度提示为良好状态。

开始控制饮食的时间越早，则患儿的预后越好。由于患儿体内半乳糖代谢酶的缺乏为终生性，故需终生进行饮食控制。不能坚持饮食控制者，可发生不同程度的智力低下、生长障碍及白内障。

参考文献

1. Elsas LJ. Approach to inborn errors of metabolism//Cecil textbook of medicine. 24th ed. philadelphia: WB. Saunders Co, 2012:1340-1345.

2. 谢利娟，朱建幸，朱晓东，等. 经高危筛查发现的遗传性代谢病15例分析. 中国当代儿科杂志，2008，10 (1):31-34.

3. 梅慧芬，刘丽. 半乳糖血症诊断方法研究进展. 国际儿科学杂志，2007，32 (2):154-156.

第十七章　其他嘌呤和嘧啶代谢疾病

孙皎　沈稚舟

核酸的基本结构为单核苷酸，人体内主要的两大核苷酸为嘌呤和嘧啶核苷酸。它们可循两条途径合成：①主要合成途径：由两者的前体物质，即氨基酸、氨和二氧化碳，经一系列生化反应步骤合成为嘌呤核苷酸和嘧啶核苷酸；②补救合成途径：由体内已存的嘌呤碱、嘧啶碱及其相应的核苷酸，直接合成嘌呤核苷酸和嘧啶核苷酸。嘌呤的最终产物为尿酸，而嘧啶的最终产物为氨、β氨基酸和CO_2。涉及嘌呤和嘧啶核苷酸代谢异常的疾病范围很广，包括免疫缺陷、肌病、尿路结石、神经和血液系统疾病等，可从相对普遍的疾病如高尿酸血症和痛风，到影响嘌呤和嘧啶合成或降解的罕见的酶缺乏，如黄嘌呤氧化酶缺乏导致血清和尿中尿酸降低、羟基嘌呤浓度高而出现运动后肌肉疼痛、多关节炎、黄嘌呤肾结石。儿童反复出现尿路结石，应怀疑遗传性黄嘌呤尿症（xanthinuria），嘧啶-5′-核苷酸酶缺乏导致遗传性溶血性贫血。此外，还有Lesch-Nyhan综合征、线粒体肌病、周围神经病变、胃肠道疾病和脑病综合征等。以下各重点介绍一病，即腺苷脱氨酶缺乏和遗传性乳清酸尿症。

【腺苷脱氨酶缺乏】

腺苷脱氨酶（adenosine deaminase，ADA）缺乏可致重型联合免疫缺陷病（severe combined immunodeficiency，SCID），T、B淋巴细胞功能俱缺，可在青少年和成人中引起进展缓慢的免疫功能失常。ADA缺乏约占SCID中的15%，约1/3为常染色体隐性遗传。估计每20万～100万新生儿中有1例。已鉴定出位于染色体20q的12外显子上的ADA基因，已有超过70种基因突变导致ADA酶活性丧失。发生机制主要似与2′-脱氧腺苷的优先磷酸化和以后2′-脱氧腺苷三磷酸（2′-脱氧ATP）在发育中胸腺细胞的聚集，从而产生细胞毒性和胸腺细胞缺失有关。诊断可据在任何年龄患者反复感染并有原因不明性淋巴细胞减少者，应注意追查此病。测定2′-脱氧ATP增高和5′-腺苷同型半胱氨酸水解酶活性下降程度，有助于ADA缺乏程度的评估。已由过去受累同胞而鉴定到ADA基因突变的家系，可行DNA测序或限制酶消化作出诊断。诊断一旦成立既可作骨髓移植，又可以聚乙二醇（PEG）结合的牛ADA（Adagen）作酶补偿疗法。针对感染应予特异性抗生素治

疗。此外,尚须接受卡氏肺囊虫和真菌感染的预防处理,但不可接受活病毒疫苗及未经辐射处理的血制品。多数患者尚须静脉注射丙种球蛋白。近年来应用带有反转录病毒的干细胞靶向治疗,对部分未用 Adagen 治疗的患者恢复淋巴细胞数量和免疫功能是有效的。

【遗传性乳清酸尿症】

遗传性乳清酸尿症(hereditary oroticaciduria)是一种罕见的嘧啶代谢病,为常染色体隐性遗传,系双功能尿苷-磷酸合酶(uridine monophosphate synthase)活力缺乏所致,该酶分两步使乳清酸转化为尿苷-磷酸,故为新合成嘧啶核苷酸所必需的。现已确定该酶编码在 3 号染色体长臂上的基因突变导致尿苷酸及其转变物三磷酸胞苷(cytidine triphosphate, CTP)和胞苷酸减少,从而对氨甲酰磷酸合成酶和天冬氨酸氨甲酰基转移酶的负反馈抑制减弱,乳清酶生成增多,遂致乳清酸尿症。诊断根据遗传家族史,临床特征为巨幼红细胞性贫血、白细胞减少、生长和发育滞后及乳清酸尿,常伴有晶体和结石形成。确诊则须检测此双功能合酶活性缺乏。治疗原则是终身替代,主要用尿苷(2~4g/d)直接磷酸化为尿苷-磷酸,可使患者恢复正常生长,改善智力发育,改善贫血,减少尿中乳清酸排出量。其他药物有胞苷、尿苷酸和胞苷酸。

本症需与药物性原因相鉴别,长期过量服用别嘌呤醇或 6-氮尿苷可引起大量乳清酸和乳清酸核苷从尿中排泄。

【其他】

(一)肌腺苷酸脱氨酶(myoadenylate deaminase)缺乏 该酶是肌肉特异性同工酶,在骨组织能量生成中似起主要作用。在遗传性该酶缺乏时与运动性肌痉挛和肌痛有关。近年随着他汀类调脂药物的广泛应用,有遗传易感性的人群,可能在调脂药的激发下出现肌病,应引起重视。

(二)二氢嘧啶脱氢酶缺乏(dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency) 为一罕见的常染色体隐性遗传病变,这种酶缺乏虽无临床症状,但缺乏此酶的癌症患者应用氟嘧啶类药,可发生与药物相关的严重而持久的神经毒性。

参考文献

1. Michael S. Hershfield. Disorders of Purine and Pyrimidine Metabolism//Cecil Textbook of Medicine. 23rd ed. 2007: 1564-1569.

2. Wortmann RL. Disorders of Purine and Pyrimidine Metabolism//Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. 2005: 2308-2313.

3. Vladutiu GD, Simmons Z, Isackson PJ, et al. Genetic risk factors associated with lipid-lowering drug-induced myopathies. Muscle Nerve, 2006, 34(2): 153-162.

4. Jurecka A. Inborn errors of purine and pyrimidine metabolism. J Inherit Metab Dis. 2009, 32(2): 247-263.

第十八章 代谢性骨病

于明香 石凤英

14

代谢性骨病(metabolic bone diseases)是指各种原因所致的以骨代谢紊乱为主要特征的骨疾病。代谢性骨病属于代谢性疾病(metabolic diseases)中的一类特殊疾病,临床上以骨重建(bone remodeling)紊乱所致的骨转换率异常、骨痛、骨畸形和骨折为特征。

【骨的结构、代谢与功能】

(一)骨结构 骨有皮质骨和海绵骨之分,皮质骨主要为管状骨的骨干部,硬度较高;海绵骨为脊椎骨等短骨和扁平骨的中心部以及长管骨的骨端,硬度较低,易受压损。皮质骨有按长轴方向排列的 Haversian 管,其垂直方向则有与之相连的 Volkmann 管,其中有营养骨骼的血管和造血组织,以 Haversian 管为中心有同心圆状排列的骨小窝(lacunae),内有骨细胞。Haversian 管和骨小窝相连处为进行营养的骨细管(canaliculi)。

(二)骨代谢 骨组织由细胞及细胞外基质构成,后者含有机质 35%,无机质 65%。骨细胞有成骨细胞(osteoblast)、破骨细胞(osteoclast)和骨细胞(osteocyte)。细胞只占很少体积,其作用一是调节无机质成分,协助维持血清钙浓度在一个很窄小的范围;二是进行骨重建。

1. 骨的无机盐　骨的无机盐即骨盐，约占骨干重的65%～70%，其余为基质部分。骨骼含有体内总钙的99%。人体骨钙总重量约为1.2～1.5kg。骨盐中无机钙、磷主要以羟磷灰石和胶体磷酸钙形式分布在有机质中。

2. 骨的有机基质　胶原是骨组织中最主要的蛋白，占基质的绝大多数，90%～95%系Ⅰ型胶原，其余为非胶原部分，包括多糖、脂类和糖蛋白复合体如骨连接蛋白、骨钙素和骨桥蛋白等。

3. 细胞成分　骨组织的细胞成分主要为成骨细胞、破骨细胞与骨细胞。成骨细胞含有特异的骨碱性磷酸酶，具有甲状旁腺素和1,25-$(OH)_2D$的受体，能合成特异的基质蛋白，如Ⅰ型胶原、骨钙素和骨桥蛋白。成骨细胞成骨过程中一旦被周围骨基质所包埋，即成为骨细胞。骨细胞可保持骨的完整性，是骨存活的标志。破骨细胞多见于骨吸收部位的边缘。骨表面由一层成骨细胞组成的膜覆盖，并和骨小窝中骨细胞相连，形成成骨细胞-骨细胞复合体，分隔骨液和细胞外液。这些细胞对激素和机械应力的刺激均有反应，代谢十分活跃。

(1) 成骨细胞的功能：合成胶原纤维与糖蛋白复合体，自细胞外液运送钙离子经骨液至骨基质。骨骼的机械应力，如负重，可以加强成骨细胞的活性。生长激素、性激素、转化生长因子-β(TGF-β)1和2型、酸性和碱性成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子和胰岛素样生长因子Ⅰ和Ⅱ等对成骨细胞的活性也相当重要。

(2) 骨细胞的功能：骨细胞起生理性矿物泵作用，通过骨细管交换骨质和血液中的钙离子，并有溶骨作用。

(3) 破骨细胞的功能：破骨细胞主要促进骨吸收。破骨细胞含有许多酶系统，包括氧化酶和胶原酶等，与骨质溶解和吸收有关。甲状旁腺素及破骨细胞激活因子均能影响破骨细胞的形成，并可加强破骨细胞活性，而降钙素及双膦酸盐则起抑制作用。此外，有些因子如IL-1、TNF、IFN-γ可通过破骨细胞促进骨吸收。

4. 骨质形成　骨质形成与软骨细胞及成骨细胞的作用密切相关，成骨细胞能合成并分泌胶原和糖蛋白等基质成分，然后基质进行骨盐沉着形成骨质。血浆中钙、磷乘积对骨钙的沉积也很重要。低于正常值35～40时，不利于骨钙沉积或发生脱钙，乘积过高易发生异位钙化。

5. 骨的重建(remodeling)　旧骨不断吸收，新骨不断形成，称为骨的重建。骨的重建是在全身激素及局部骨细胞旁分泌和自分泌因子调控下不断进行的。正常情况下，骨膜、骨内膜、骨小梁及骨皮质内表面的骨重建在骨吸收及骨形成上保持破骨细胞及成骨细胞协调活动。放射性核素研究表明每年约有18%的总骨钙参与骨骼的重建过程，故骨骼是一个代谢非常活跃的组织。在骨代谢中，如骨质吸收和骨质形成失去平衡，便可出现各种代谢性骨病。

【代谢性骨病的分类】

1. 骨质疏松症(osteoporosis)。

2. 佝偻病/骨软化症(osteomalacia)。

3. 原发性甲状旁腺功能亢进症。

4. 原发性甲状旁腺功能减退症。

5. 中毒性骨病(维生素D、氟、镉、铅、磷等中毒)。

6. 其他，如黏多糖代谢异常、Marfan综合征、Paget骨病、体质性骨病等。

【代谢性骨病研究进展】

现代医学的许多进展推动着代谢性骨病迅速向纵深发展，已经取得了许多重要的成果，其诊断与治疗水平在不断提高。继1961年发现PTH和1962年提出激素受体学说以来，近三、四十年来代谢性骨病的研究与发展十分迅速。在骨和软骨的发育与代谢方面进行的研究主要为：①发现骨组织的多种功能是相互偶联(成骨细胞-破骨细胞偶联)的，其机制主要涉及细胞因子、生长因子和内分泌/旁分泌激素间的偶联(如OPG/RANK/RANKL系统)。②有关调节骨代谢的各种激素的作用机制也被阐明或基本阐明，骨代谢激素[如PTH/PTHrP、CT、1,25-$(OH)_2D_3$]和雌激素等及其受体作用机制的研究，使我们对骨代谢的调节和对代谢性骨病发病机制的理解深入到了基因水平和分子水平。③阐明了一大批代谢性骨病的分子病因，如Gsα亚基基因突变所致的McCune-Albright综合征和假性甲状旁腺功能减退症、维生素D受体(VDR)基因突变所致的维生素D抵抗性佝偻病/骨软化症、雌激素缺乏性绝经后骨质疏松症和FGFR基因突变所致的软骨发育不良综合征等，并且可用分子生物学技术查明这些代谢性骨病的分子病因。④由于双能X线吸收测定仪(DXA)的广泛应用，在代谢性骨病的骨量测量与诊断方面有了突破性进步。DXA使骨密度测量的敏感性和特异性出现了质的飞跃，并同时涌现了骨超声、定量CT(QCT)、定量MRI(QMR)及微CT(micro CT)等诊断技术。另一方面，由于大量骨代谢生化标志物(如骨源性ALP、BGP、OPG/TRACP5b、NTX/CTX等)的发现和应用，也使代谢性骨病的病情观察有了更为可靠的评价依据。除测量BMC和BMD外，有些仪器(如骨超声、QMR、QCT、μCT等)还可对骨的“生物质量”(如脆性、力学强度与韧性等)进行非创伤性观察。将激光共聚焦技术和疲劳损伤技术应用于骨微结构的研究和微结构的三维重建，找到了评价骨微结构与功能的新途径。⑤在代谢性骨病的治疗方面，以二膦酸盐、降钙素、选择性雌激素受体调节剂和甲状旁腺激素相关肽1-34为标志的新的制剂已广泛应用于临床，显著提高了代谢性骨病的防治效果。

【代谢性骨病的诊断与防治原则】

随着近代生物化学、分子生物学、免疫学和放射影像学的迅速发展，近年来在代谢性骨病的诊断方面有了很大进步。新的实验技术和特殊检查为代谢性骨病的临床早期诊断和病因鉴别提供了较特异而敏感的依据。但是，和其他

疾病一样，代谢性骨病诊断的基础和关键首先是要收集完整而有价值的病史资料，通过体格检查发现阳性体征并确定有意义的阴性体征。如诊断仍有困难，应根据需要和可能，选择必要的实验室检查或特殊检查，以便早期明确诊断。代谢性骨病的预防主要以加强锻炼、均衡饮食并注意摄取充足的钙元素，以及接受充足的阳光照射为主。治疗原则以病因治疗为主，骨质疏松主要以补钙、应用维生素D或其活性成分，并根据具体情况选择抗骨吸收或促进骨形成药物；骨软化症则以补充钙剂与应用大剂量活性维生素D治疗为主。

参考文献

1. 廖二元. 代谢性骨病的诊断与防治原则//廖二元，谭利华. 代谢性骨病学. 北京：人民卫生出版社，2003：605.
2. 郭世绂. 骨的构筑及生理//郭世绂，罗先正，邱贵兴. 骨质疏松基础与临床. 天津：天津科学技术出版社，2001：10.
3. Favus MJ. Mineral and bone homeostasis//Goldman L, Ausiello D. Cecil Medicine. 23rd ed. 2007：Chapter 263.

第十九章　骨质疏松症

于明香　姚君厘

骨质疏松症（osteoporosis，OP）是一种以骨量低下、骨微结构损坏，导致骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨病（世界卫生组织，WHO，1994）。其主要特点为单位体积内骨组织量减少，骨皮质变薄，松质骨骨小梁数目及大小均减少，骨髓腔增宽，骨骼荷载能力减弱。骨质疏松症可发生于不同性别和年龄，但多见于绝经后女性和老年男性。临床上主要表现为腰背、四肢疼痛，脊柱畸形甚至骨折。骨质疏松症分为原发性和继发性两大类。原发性骨质疏松症分为绝经后骨质疏松症（Ⅰ型）、老年性骨质疏松症（Ⅱ型）和特发性骨质疏松症3类。绝经后骨质疏松症一般发生在妇女绝经后5～10年内；老年骨质疏松症一般指年龄70岁以后发生的骨质疏松症；特发性骨质疏松症主要发生在青少年，病因尚不明确；而继发性骨质疏松症指由任何影响骨代谢的疾病和（或）药物导致的骨质疏松（表14-19-1）。本章主要介绍原发性骨质疏松症。

【流行病学】

骨质疏松症是一种退化性疾病，随着年龄的增长，患病风险增加。随着人类寿命延长和老龄化社会的到来，骨质疏松症已成为人类的重要健康问题。目前，我国60岁以上老龄人口估计有1.73亿，是世界上老年人口绝对数量最多的国家。2003—2006年一次全国性大规模流行病学调查显示，50岁以上人群以椎体和股骨颈骨密度值为基础的骨质疏松症总患病率女性为20.7%，男性为14.4%。60岁以上人群中骨质疏松症的患病率明显增高，女性尤为突出。按调查估算全国2006年50岁以上人群中约有6944万人患有骨质疏松症，约21 000万人存在骨量低下。

骨质疏松的严重后果是发生骨质疏松性骨折（脆性骨折），即在受到轻微创伤或日常活动中即可发生的骨折。骨质疏松性骨折的常见部位是脊椎、髋部和前臂远端。骨质疏松性骨折的危害很大，导致病残率和死亡率增加，如发生髋部骨折后1年内死于各种并发症者达20%，而存活者中约50%致残，生活不能自理，生命质量明显下降。而且，骨质疏松症及骨质疏松性骨折的治疗和护理需要投入巨大的人力和物力，费用高昂，造成沉重的家庭、社会和经济负担。

【病因与危险因素】

骨的形成和吸收是一个动态平衡的过程。在儿童及青少年期，骨骼从大小、强度和矿物质含量三方面增长，骨形成超过骨吸收；至35岁骨容量达到峰值。女性自40岁，男性自50岁起，成骨细胞功能逐渐下降，破骨细胞的骨吸收功能相对加强，使骨吸收大于骨形成，骨的矿物质和有机基质成等比例减少，骨量趋于下降，使骨的机械强度降低，易于发生骨质疏松。原发性骨质疏松症的病因与发病机制未明，可能与以下因素有关：

（一）遗传因素　骨质疏松症的发生与遗传因素密切相关。家系调查尤其是单卵双生及双卵双生的研究显示，峰值骨量50%～80%由遗传因素决定。骨质疏松症可能是多基因性疾病，多种基因可能同时涉及骨量的获得和骨转换的调控。文献报道维生素D受体、Ⅰ型胶原α1链、雌

表 14-19-1　骨质疏松症的病因与分类

原发性骨质疏松症(primary osteoporosis)	血液病
Ⅰ型(绝经后骨质疏松症)	多发性骨髓瘤
Ⅱ型(老年性骨质疏松症)	白血病和淋巴瘤
特发性骨质疏松	骨髓异常增生综合征
青少年型骨质疏松	肾脏疾病
青壮年成人骨质疏松	慢性肾功能不全或衰竭
继发性骨质疏松症(secondary osteoporosis)	肾小管性酸中毒
内分泌疾病	胃肠道疾病
库欣综合征	慢性肝病(尤其原发性胆汁性肝硬化)
原发性甲状旁腺功能亢进症	炎性肠病(尤其克罗恩病)
性腺功能减退症	胃大部切除术
甲状腺功能亢进症	长期卧床或制动
1 型糖尿病	遗传性疾病
生长激素缺乏症	成骨不全
泌乳素瘤和高泌乳素血症	马凡综合征
风湿疾病	血色病
类风湿关节炎	高胱氨酸尿症
系统性红斑狼疮	卟啉病
强直性脊柱炎	其他
药物	任何原因维生素 D 不足
糖皮质激素过量使用	器官移植
甲状腺激素过量使用	酗酒
细胞毒性或免疫抑制剂(环孢素 A、他克莫司)	神经性厌食、营养不良
肝素	妊娠及哺乳
抗癫痫药物	慢性阻塞性肺疾病
锂、铝中毒	脑血管意外
引起性腺功能低下的药物:芳香化酶抑制剂、促性腺激素释放激素类似物等	淀粉样变
	多发性硬化
	获得性免疫缺陷综合征

激素受体、雄激素受体、甲状旁腺激素、降钙素受体、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ、骨钙素、转化生长因子-β_1、IL-6、载脂蛋白 E 等基因的多态性与骨密度及骨折相关,但结论不甚一致。随着分子遗传学的发展,可能对发生骨质疏松症的易感基因会有进一步认识。

骨质疏松症以白种人最多,其次黄种人,黑种人较少;可有家族史,如母亲有髋部骨折史,其子女髋部骨折的危险性增加。

(二)内分泌因素

1. 雌激素缺乏　为绝经后骨质疏松的主要病因。雌激素缺乏引起 1,25-$(OH)_2D_3$ 的生成与活性降低,致使肠道对食物中钙的吸收减少;雌激素缺乏增强骨对甲状旁腺激素的敏感性,使骨吸收增加,亦可能直接抑制成骨细胞活性使骨形成不足。由于骨吸收超过骨形成,导致绝经后妇女容易发生骨质疏松,尤其在绝经后 5 年之内常有显著的骨量丢失,每年骨量丢失常为 2%～5%,超过 3%称为快速骨量丢失。雌激素缺乏也可能是男性骨质疏松的致病因素之一。

2. 甲状旁腺激素(PTH)相对增多　PTH 参与血钙水平的调节,当血钙降低时,PTH 促进破骨细胞的溶骨作用,动员骨钙转入血液,从而维持血钙在正常水平。随着年龄的增加,肾脏功能逐渐减退,1,25-$(OH)_2D_3$ 生成减少,肠道吸收钙减少,血钙水平降低,从而刺激 PTH 分泌,促进破骨细胞骨吸收,以保持血钙稳定。

3. 其他因素　如降钙素水平降低、1,25-$(OH)_2D_3$ 减少,可能也包括护骨素(osteoprotegerin,OPG)、核因子 κB 受体活化因子/核因子 κB 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor κB/receptor activator of nuclear factor κB ligand,RANK/RANKL)和许多细胞因子等。

(三)营养因素　钙是骨矿物质中最主要的矿物质,钙

不足必然影响骨矿化。在骨的生长发育期和钙需要量增加时(妊娠、哺乳等),摄入不足或老年人肠钙吸收功能下降都可诱发骨质疏松。

(四)生活方式和生活环境　足够的体力活动有助于提高峰值骨量,减少骨丢失。成骨细胞和骨细胞是具有接受应力、负重等力学机械刺激的接受体,故成年后的体力活动是刺激骨形成的基本方式,而活动过少易于发生骨丢失。此外,吸烟、酗酒、高盐饮食、大量饮用咖啡、维生素D摄入不足和光照减少等均为骨质疏松的危险因素。长期卧床和失重(如太空宇航员)也常导致骨丢失。

【临床表现】

疼痛、脊柱变形和发生脆性骨折是骨质疏松症最典型的临床表现。但许多骨质疏松症患者早期常无明显症状,往往在骨折发生后经X线或骨密度检查时才发现已患有骨质疏松。

(一)疼痛　患者可有腰背疼痛或周身骨骼疼痛,负荷增加时疼痛加重或活动受限,严重时翻身、起坐及行走有困难。

(二)脊柱变形　骨质疏松严重者可有身高缩短、驼背、脊柱畸形和伸展受限。胸椎压缩性骨折会导致胸廓畸形,影响心肺功能;腰椎骨折可能会改变腹部解剖结构,导致便秘、腹痛、腹胀、食欲减低和过早饱胀感等。

(三)骨折　脆性骨折是指低能量或者非暴力骨折,如从站高或者小于站高跌倒或因其他日常活动而发生的骨折为脆性骨折。发生脆性骨折的常见部位为胸椎、腰椎、髋部,桡、尺骨远端和肱骨近端。其他部位亦可发生骨折。发生过一次脆性骨折后,再次发生骨折的风险明显增加。

【实验室检查】

自20世纪80年代以来逐渐研发出检测骨吸收和骨形成指标的新方法。主要包括以下几方面:

(一)骨形成指标

1. 血清骨源性ALP　由成骨细胞合成和分泌,其活性可以反映成骨细胞活性。

2. 骨钙素　是由成骨细胞合成的非胶原蛋白,可代表骨形成功能,反映成骨细胞活性。

3. 血Ⅰ型前胶原前肽　Ⅰ型胶原占骨胶原总量的90%,成骨细胞合成并分泌前胶原后,在蛋白分解酶作用下两端的短肽被切断,形成成熟的胶原。被切除的短肽称为Ⅰ型前胶原羧基端前肽(P1CP)和Ⅰ型前胶原氨基端前肽(P1NP),其血中水平可作为成骨细胞活性和骨形成的指标。

(二)骨吸收指标

1. 空腹尿钙/肌酐比值　正常为0.13±0.01。后半夜至清晨血钙下降,PTH反应性地分泌增加,促使骨钙动员释放入血,故清晨空腹尿钙升高主要来自骨组织脱钙,空腹尿钙/肌酐比值增高说明骨吸收增加。

2. 尿吡啶啉(pyridinoline,Pyr)和脱氧吡啶啉(deoxypyridinoline,D-Pyr)　Pyr集中分布在骨和软骨,D-Pyr仅分布于骨和牙质,测定其与尿肌酐的比值可反映骨吸收程度。由于特异性不高目前已少用。

3. 血抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase,TRACP)　主要来源于骨,是存在于破骨细胞为主的一种同工酶,可反映骨吸收程度。

4. 血Ⅰ型胶原交联氨基末端肽(S-NTX)和血Ⅰ型胶原交联羧基末端肽(S-CTX),以及尿Ⅰ型胶原交联氨基末端肽(U-NTX)和尿Ⅰ型胶原交联羧基末端肽(U-CTX)是敏感性和特异性均较好的骨吸收指标。

在以上诸多指标中,国际骨质疏松基金会(IOF)推荐Ⅰ型前胶原氨基端前肽(P1NP)和血清Ⅰ型胶原交联羧基末端肽(S-CTX)是敏感性相对较好的两个骨转换生化标志。

【辅助检查】

(一)X线检查　主要改变为骨皮质变薄,骨小梁减少、变细,以脊椎和骨盆较明显,特别是胸腰段负重节段。一般当X线呈现改变时,骨矿物质已减少达30%～50%。小梁骨较皮质骨更易脱钙,故椎体受椎间盘压迫可呈双凹变形,也可见脊椎压缩性骨折或其他部位的病理性骨折。

(二)定量超声测定　除能反映骨密度外,尚能对骨结构、骨质量进行分析,并可预测骨折危险性,具有经济、无辐射损伤等优点,但应用范围较窄,仅能测定跟骨、髌骨或胫骨。

(三)定量磁共振成像(QMR)测定　由于骨小梁和骨髓的磁化率不同,在骨小梁和骨髓交界面上产生场梯度,利用梯度回波MR提供的小梁信息可衡量骨强度和预测骨折危险性。

(四)骨密度测定　骨密度是指单位体积(体积密度)或者是单位面积(面积密度)的骨量,骨密度测量方法较多,临床应用的有双能X线吸收测定法(DXA)、外周双能X线吸收测定法(pDXA)以及定量计算机控制断层X线扫描法(QCT)等。其中,DXA测量值是目前国际学术界公认的骨质疏松症诊断的金标准。详见后述。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断标准　临床上用于诊断骨质疏松症的通用指标是:发生了脆性骨折(详见临床表现部分)和(或)骨密度低下。目前尚缺乏直接测定骨强度的临床手段,因此,骨密度或骨矿含量测定是骨质疏松症临床诊断以及评估疾病程度的客观的量化指标。

1. 脆性骨折　指非外伤或轻微外伤发生的骨折,这是骨强度下降的明确体现,故也是骨质疏松症的最终结果及

并发症。发生了脆性骨折临床上即可诊断骨质疏松症。

2. 诊断标准(基于骨密度测定) 脆性骨折(即骨质疏松性骨折)的发生与骨强度下降有关,而骨强度是由骨密度和骨质量所决定。骨密度约反映骨强度的70%,若骨密度低同时伴有其他危险因素会增加骨折的危险性。因目前尚缺乏较为理想的骨强度直接测量或评估方法,临床上采用骨密度(BMD)测量作为诊断骨质疏松、预测骨质疏松性骨折风险、监测自然病程以及评价药物干预疗效的最佳定量指标。

基于DXA骨密度测定的骨质疏松诊断标准(表14-19-2),建议参照世界卫生组织1994年(WHO 1994)推荐的诊断标准:骨密度值低于同性别、同种族正常成人的骨峰值不足1个标准差属正常;降低1～2.5个标准差之间为骨量低下(骨量减少);降低程度等于和大于2.5个标准差为骨质疏松;骨密度降低程度符合骨质疏松诊断标准同时伴有一处或多处骨折时为严重骨质疏松。骨密度通常用T-Score(T值)表示,T值=(测定值-骨峰值)/正常成人骨密度标准差。T值用于表示绝经后妇女和大于50岁男性的骨密度水平。对于儿童、绝经前妇女以及小于50岁的男性,其骨密度水平建议用Z值表示,而且骨质疏松的诊断不能仅根据骨密度值作出决定。Z值=(测定值-同龄人骨密度均值)/同龄人骨密度标准差。

表14-19-2 基于DXA骨密度测定的骨质疏松诊断标准

诊断	T值
正常	T值≥-1
骨量低下	-1.0>T值>-2.5
骨质疏松	T值≤-2.5

(二) 骨代谢转换率评价 多数情况下,绝经后骨质疏松症早期为高转换型,而老年性骨质疏松症多为正常转换型或低转换型。可根据骨形成指标与骨吸收指标进行判断,骨吸收指标和骨形成指标明显升高提示骨代谢转换率增高。

(三) 骨折风险评估

WHO骨折风险评估工具(Fracture Risk Assessment Tool,FRAX)是根据股骨颈BMD和骨折风险因子,通过大样本循证医学原始数据建立的骨折风险评价软件。该软件需要录入患者的性别、年龄、身高、体重和WHO提出的7个骨折风险因子(既往脆性骨折史、父母髋部骨折史、吸烟、长期服用糖皮质激素类药物、类风湿性关节炎史、其他继发性骨质疏松因素和过量饮酒)。无论是否有BMD结果,FRAX均可预测10年发生髋部骨折和任何重要的骨质疏松性骨折的发生概率。由于我国目前还缺乏系统的药物经济学研究,所以尚无中国依据FRAX结果计算的治疗阈值。目前骨折风险预测简易工具FRAX可以通过以下网址获得:http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp。

(四) 鉴别诊断 原发性骨质疏松症的诊断,需要排除其他原因所致的继发性骨质疏松症,并且需要和骨软化症、成骨不全等鉴别。

1. 内分泌代谢疾病 如甲状旁腺功能亢进症、皮质醇增多症、甲状腺功能亢进症、高泌乳素血症和泌乳素瘤、生长激素缺乏症等。根据需要选择必要的生化或特殊检查逐一排除。

2. 血液系统疾病 血液系统肿瘤的骨损害有时酷似骨质疏松,此时有赖于骨髓检查、肿瘤特异标志物或骨扫描等鉴别。

3. 骨软化症 骨有机基质增多,但矿化发生障碍。临床上常有胃肠吸收不良、脂肪泻、胃大部切除病史或肾病病史。早期骨骼X线常不易和骨质疏松区别,但如出现假骨折(Looser带)或骨骼变形,则多属骨软化症。生化改变较骨质疏松明显。患者常有继发性甲状旁腺功能亢进,故X线表现实际上是骨软化症和全身性纤维性骨炎的混合体。

4. 成骨不全 骨损害特征是骨脆性增加,多数是由于Ⅰ型胶原基因缺陷所致,其临床表现因缺陷的类型和程度而异,轻者可仅表现为骨质疏松而无明显骨折,必要时借助X线片、生化标志物测定或Ⅰ型胶原基因突变分析鉴别。

5. 其他继发性骨质疏松症 主要包括肾性骨病、风湿疾病、胃肠疾病和药物所致骨质疏松等。有时原发性与继发性骨质疏松可同时或先后发生。

【治疗】

骨质疏松症的治疗包括基础措施与药物干预两个方面。

(一) 基础措施 基础措施主要包括调整生活方式与骨健康基本补充剂。

1. 调整生活方式

(1) 富含钙、低盐和适量蛋白质的均衡膳食。

(2) 适当户外活动和日照,有助于骨健康的体育锻炼和康复治疗。

(3) 避免嗜烟、酗酒,慎用影响骨代谢的药物。

(4) 采取防止跌倒的各种措施,注意是否有增加跌倒危险的疾病和药物。

(5) 加强自身和环境的保护措施(包括各种关节保护器)等。

2. 骨健康基本补充剂

(1) 钙剂:可减缓骨丢失,改善骨矿化。我国营养学会制定成人每日钙摄入推荐量800mg(元素钙)是获得理想骨峰值、维护骨骼健康的适宜剂量,如果饮食中钙供给不足可选用钙剂补充,绝经后妇女和老年人每日钙摄入推荐量为1000mg。目前的膳食营养调查显示我国老年人平均每日从饮食中获取元素钙约400mg,故平均每日应补充元素钙500～600mg。钙剂用于治疗骨质疏松症时,应与其他药物

联合使用，常用的钙剂有碳酸钙、枸橼酸钙、氨基酸螯合钙等制剂。钙剂的选择要考虑其安全性和有效性，高钙血症时应该避免使用钙剂。此外，应注意避免超大剂量补充钙剂，以免潜在增加肾结石和心血管疾病的风险。

（2）维生素D：促进钙的吸收，对骨骼健康、保持肌力、改善身体稳定性、降低骨折风险有益。维生素D缺乏可导致继发性甲状旁腺功能亢进，增加骨吸收，从而引起或加重骨质疏松。我国成年人推荐剂量为200IU（5μg）/d，老年人因缺乏日照以及摄入和吸收障碍常有维生素D缺乏，故推荐剂量为400～800IU（10～20μg）/d。维生素D用于治疗骨质疏松症时，剂量可为800～1200IU/d，还可与其他药物联合使用。有条件时酌情检测血清25-（OH）D浓度，以了解维生素D的营养状态，适当补充维生素D。国际骨质疏松基金会建议老年人血清25-（OH）D水平≥30ng/ml（75nmol/L）以降低跌倒和骨折风险。此外，临床应用维生素D制剂时应注意个体差异和安全性，定期监测血钙和尿钙，酌情调整剂量。

（二）药物干预　抗骨质疏松药物有多种，其主要作用机制也有所不同。或以抑制骨吸收为主、或以促进骨形成为主，也有一些多重作用机制的药物。临床上抗骨质疏松药物的疗效判断应当包括是否能提高骨量和骨质量，最终降低骨折风险。

抗骨质疏松药物主要有三类：骨吸收抑制剂、骨形成刺激剂和多重作用机制的药物。

1. 骨吸收抑制剂

（1）双膦酸盐类（bisphosphonates）：双膦酸盐是焦膦酸盐的稳定类似物，其特征为含有P-C-P基团。双膦酸盐与骨骼羟磷灰石有高度亲和力，特异性结合到骨转换活跃的骨表面上，抑制破骨细胞的成熟与活性，从而抑制骨吸收。临床研究证明不仅可防止骨丢失，还可使骨量增加，降低发生椎体或非椎体骨折的风险，已成为治疗骨质疏松症的重要药物。

双膦酸盐在肠道的吸收率仅为摄入量的1%～3%，并受食物、钙剂、铁剂、咖啡、茶和橙汁等的影响。因此，双膦酸盐应在空腹时服用，不能与钙剂同时服用，服药半小时后方可进食。服药后6小时内约50%沉积于骨，在骨中的半衰期可长达数月至数年，其余主要以原形随尿液排泄。

目前临床应用的双膦酸盐类药物有三代产品。第一代为依替膦酸钠（etidronate）和氯屈膦酸钠（clodronate，骨膦）。第二代为帕米膦酸钠（pamidronate）和阿仑膦酸钠（alendronate），以含氨基为其主要结构特点，其抑制骨吸收作用明显优于第一代双膦酸盐，且不影响骨矿化。第三代为异环型含氮双膦酸盐，包括伊班膦酸钠（ibandronate）、替鲁膦酸钠（tiludronate）、奥帕膦酸钠（olpadronate）、利塞膦酸钠（risedronate）和唑来膦酸（zoledronate），其抑制骨吸收作用更强，临床应用也更方便。唑来膦酸是第三代双膦酸盐的代表，是目前作用最强的双膦酸盐类药物。

目前常用的双膦酸盐为阿仑膦酸钠70mg，每周服一次。唑来膦酸具有很强的抗骨吸收作用，唑来膦酸5mg每年1次静脉滴注，在降低骨吸收方面的作用要强于每周口服70mg阿仑膦酸钠。

双膦酸盐口服后可引起消化道反应，如恶心、呕吐、腹痛、腹胀、反流性食管炎、食管糜烂和食管溃疡等，有食管憩室和食管裂孔疝或胃、十二指肠溃疡的患者慎用。为便于将药物送于胃部，从而降低对食管的刺激，建议晨起空腹时用200～300ml水送服，并保持坐位或立位至少半小时，之后可以进餐。

（2）降钙素（calcitonin）：降钙素是一种钙调节激素，可抑制破骨细胞活性，减少破骨细胞数量，从而抑制骨吸收，减慢骨量丢失的速度。降钙素类药物的另一突出特点是能明显缓解骨痛，对骨质疏松性骨折或骨骼变形所致的慢性疼痛以及骨肿瘤等疾病引起的骨痛均有效，因而更适合有疼痛症状的骨质疏松症患者。目前应用于临床的降钙素类制剂有两种：①鲑鱼降钙素，注射剂量为50IU/次，皮下或肌内注射，根据病情每周2～7次；鼻喷制剂为200IU/d，宜双鼻孔交替使用。②鳗鱼降钙素，注射剂量为10～20IU/次，肌内注射，每周1～7次。

（3）雌激素类（estrogen）：雌激素类药物能抑制骨转换，阻止骨丢失。临床研究已证明激素疗法（HT），包括雌激素补充疗法（ET）和雌、孕激素补充疗法（EPT）能阻止骨丢失，降低骨质疏松性椎体、非椎体骨折风险。适应证：60岁以前的围绝经期和绝经后妇女，特别是有绝经期症状（如潮热、出汗等）及有泌尿生殖道萎缩症状的妇女。绝对禁忌证：①雌激素依赖性肿瘤：乳腺癌、子宫内膜癌；②不明原因阴道出血；③血栓性疾病；④活动性肝病；⑤结缔组织病。相对禁忌证：子宫肌瘤、子宫内膜异位症、有乳腺癌家族史、胆囊疾病和垂体泌乳素瘤者。雌激素有口服、经皮和阴道用药多种制剂，药物有结合雌激素、雌二醇、替勃龙等。激素治疗的方案、剂量、制剂选择与治疗期限等应根据患者情况个体化选择。应用激素治疗时应权衡利弊，严格掌握其适应证，避免禁忌证，应取得患者的知情同意，并坚持定期随访和安全性监测（尤其是乳腺和子宫）。

（4）选择性雌激素受体调节剂（selective estrogen receptor modulators，SERMs）：SERMs不是雌激素，其特点是选择性地作用于雌激素的靶器官，与不同形式的雌激素受体结合后，发生不同的生物效应。如雷洛昔芬在骨骼上与雌激素受体结合，表现出类雌激素活性，抑制骨吸收，而在乳腺和子宫上则表现为抗雌激素活性，因而不刺激乳腺和子宫。雷洛昔芬（raloxifene），60mg/d，他莫昔芬（tamoxifen）20mg/d。主要适应于治疗无更年期症状、无血栓栓塞疾病的绝经后骨质疏松症。

（5）其他药物：如Prolia（denosumab，狄诺赛麦）是一

种 RANKL 抑制剂，可抑制破骨细胞的生成、功能和存活，因此可减少骨吸收，增加骨量和骨强度，已获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准用于治疗骨折风险高的绝经后骨质疏松症女性。Prolia 60mg，皮下注射，每 6 个月注射 1 次，治疗期间注意补充足量的钙和维生素 D。组织蛋白酶 K 抑制剂 Odanacatib 可以抑制破骨细胞骨吸收，目前已进入Ⅲ期临床研究，具有良好的应用前景。关于植物雌激素依普黄酮，目前尚无有力临床证据表明其对提高骨密度、降低骨折风险有明确疗效。

2. 骨形成刺激剂

（1）甲状旁腺激素（parathyroid hormone，PTH）：PTH 是当前促进骨形成药物的代表性药物，小剂量 rhPTH（1-34）有促进骨形成的作用。临床研究表明 rhPTH（1-34）能有效治疗绝经后严重骨质疏松，提高骨密度、降低椎体和非椎体骨折风险。国外已批准用于治疗男性和女性严重骨质疏松症。一般剂量是 20μg/d，皮下注射。一定要在专业医师指导下应用，用药期间应监测血钙水平，防止高钙血症的发生。治疗时间不宜超过 2 年。

（2）维生素 K_2（menatetrenone，四烯甲萘醌）：四烯甲萘醌是维生素 K_2 的一种同型物，是 γ-羧化酶的辅酶，在 γ-羧基谷氨酸的形成过程中起着重要的作用。γ-羧基谷氨酸是骨钙素发挥正常生理功能所必需的。动物试验和临床研究显示四烯甲萘醌可以促进骨形成，并有一定抑制骨吸收的作用。通常成人口服每次 15mg，每日 3 次，饭后服用。禁用于服用华法林的患者。

（3）其他药物：睾酮类药物，除有对抗分解代谢作用之外，还能刺激骨形成，增加骨量和肌量，主要适用于男性骨质疏松的辅助治疗。

3. 多重作用机制的药物

（1）锶盐：锶（strontium）是人体必需的微量元素之一，参与人体许多生理功能和生化效应。人工合成的锶盐，雷尼酸锶（strontium ranelate）具有双重药理作用：一方面可促进成骨细胞介导的骨形成，另一方面通过抑制破骨细胞的分化和活性降低骨吸收。适应于绝经后和老年性骨质疏松的治疗。雷尼酸锶干混悬剂每次 2g，每日 1 次，睡前口服。主要不良反应有恶心与腹泻，一般较轻且短暂，偶可发生超敏反应，多在用药 3～6 周出现，需立即停药。

（2）活性维生素 D 及其类似物：包括 1，25-$(OH)_2D_3$（骨化三醇）和 1α-$(OH)D_3$（阿法骨化醇）。前者因不需要经过肝脏和肾脏羟化酶羟化即有活性效应，故得名为活性维生素 D，而 1α-$(OH)D_3$ 则需要经 25-羟化酶羟化为 1，25-$(OH)_2D_3$ 后才具有活性效应。主要作用为增加肠道对钙和磷的吸收，抑制 PTH 分泌，促进骨细胞分化而增加骨量。活性维生素 D 及其类似物更适用于老年人、肾功能不全以及 1α-羟化酶缺乏的患者。阿法骨化醇 0.5μg/d 用于治疗骨质疏松症、肾性骨病和甲状旁腺功能减退症及其伴有的维生素 D 代谢异常。骨化三醇 0.25μg/d 用于绝经后妇女骨质疏松症及慢性肾衰竭患者的肾性骨营养不良。

（3）中药：国内已有数种经国家食品药品监督管理局（The State Food and Drug Administration，SFDA）批准的治疗骨质疏松的中成药。多数有缓解症状、减轻骨痛的疗效。但对于改善骨密度、降低骨折风险方面尚缺乏大型临床研究的证据支持，长期疗效与安全性需进一步研究。

（三）治疗效果评估　骨质疏松症治疗过程中，应注意观察患者的依从性，良好的依从性有助于提高抗骨质疏松药物降低骨折的疗效。每 6～12 个月系统地观察中轴骨骨密度的变化，有助于评价药物疗效。骨转换生化标志物可以在药物治疗后 1～6 个月发生明显变化，通过测量其变化情况，可以了解抗骨质疏松药物治疗效果，但由于骨转换生化标志物可能存在变异，不同测量方法间的结果也有差别，因此对于评价患者个体的疗效，需要充分考虑到骨密度最小有意义的变化值（least significant change，LSC）。如何评价和计算 LSC，可以参考国际临床骨密度测量协会网站（http://www.ISCD.org），同时也要尽可能采用相同的采血时间和测量方法。

注意，外周双能 X 线骨密度测量（pDXA）和定量骨超声（QUS）等评价外周骨骼骨密度或骨质量的方法，不能反映脊柱及髋部对于药物治疗的反应，因此不适用于监测药物的疗效。

【预防】

骨质疏松症患者一旦发生骨质疏松性骨折，生活质量下降，出现各种并发症，可致残甚至致死，因此骨质疏松症的预防比治疗更为现实和重要。

骨质疏松症的预防应尽早开始，自幼即应注意摄入足够的钙质，注意营养，适当进食富含蛋白质的食物，多晒太阳，多运动，有助于建立和维持高水平的骨峰值。忌烟酒，忌饮过量咖啡及含咖啡因的饮料，避免使用糖皮质激素、苯巴比妥等影响骨代谢的药物，积极治疗某些慢性病（肾病、肝病、糖尿病等），定期监测骨密度，有利于预防本病。

骨质疏松症的初级预防是指尚无骨质疏松但具有骨质疏松症危险因素者，应防止或延缓其发展为骨质疏松症并避免发生第一次骨折；骨质疏松症的二级预防是指已有骨质疏松症，T 值≤-2.5 或已发生过脆性骨折，其预防和治疗的最终目的是避免发生骨折或再次骨折。

值得强调的是骨质疏松性骨折是可防、可治的。尽早预防可以避免骨质疏松及其骨折。即使发生过骨折，只要采取适当合理的治疗仍可有效降低再次骨折的风险。因此，普及骨质疏松知识，早期诊断、及时预测骨折风险并采取规范的防治措施是十分重要的。

参考文献

1. 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011年). 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2011,4(1):2-17.

2. Rosen C. Osteoporosis//Goldman L, Ausiello D. Cecil Medicine. 23rd ed. 2007:Chapter 264.

3. Blake GM, Fogelman I. An update on dual-energy x-ray absorptiometry. Semin Nucl Med, 2010, 40(1):62-73.

4. Jansen JP, Bergman GJ, Huels J, et al. The efficacy of bisphosphonates in the prevention of vertebral, hip, and nonvertebral-nonhip fractures in osteoporosis: a network meta-analysis. Semin Arthritis Rheum, 2011, 40(4):275-284.

5. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of the effect of strontium ranelate on the risk of vertebral and non-vertebral fracture in postmenopausal osteoporosis and the interaction with FRAX(®). Osteoporos Int, 2011, 22(8):2347-2355.

第十五篇　内分泌系统疾病

第一章　总　论

胡仁明　朱禧星

内分泌学是研究内分泌腺及相应激素的学科，与其他临床学科不同，内分泌学很难通过解剖学的原则进行严格界定。经典的内分泌腺包括垂体、甲状腺、甲状旁腺、胰腺的胰岛以及性腺，它们通过神经系统、激素、细胞因子、生长因子与其他器官进行广泛的联系。大脑除了传统的突触联系功能外，还生成大量肽类激素，从而孕育了神经内分泌学。中枢神经系统通过下丘脑释放的因子发挥了对垂体激素分泌的主要调控作用；肾上腺和胰岛的激素合成分泌还受周围神经调节。肾上腺皮质激素将免疫系统和内分泌系统紧密联系在一起。同样，细胞因子和白介素等对垂体、肾上腺、甲状腺及性腺的功能有着极为重要的调节作用。而激素在维持血压、血管内容量和外周血管阻力等心血管系统功能方面的同时参与血管节律性的动态改变。除了经典的内分泌腺外，许多器官或组织亦能合成和分泌多肽或激素并影响机体功能：心脏分泌心房利钠肽促进肾脏排钠；肾脏通过合成促红细胞生成素刺激骨髓红细胞产生；脂肪组织合成瘦素、脂联素等数十种分泌肽并影响和调节食欲及糖脂代谢。从广义角度而论，机体大部分器官或组织均具有内分泌功能。可见内分泌系统是一个多系统、多学科交叉的复杂系统，因此内分泌疾病的首发表现可为其他系统的症状，所以了解内分泌系统的相关知识有助于临床各个学科疾病的诊疗。

【激素的分类与代谢】

（一）激素的分类（classification of hormone）　激素一般可以被分为五大类：

1. 氨基酸衍生物　如多巴胺、儿茶酚胺和甲状腺素。

2. 神经小肽　如促性腺激素释放激素（GnRH）、促甲状腺激素释放激素（TRH）、生长激素抑制素（SS）、抗利尿激素（ADH）。

3. 大分子蛋白　如胰岛素、促黄体素（LH）和甲状旁腺激素（PTH）等都由经典的内分泌腺产生。

4. 类固醇类激素　如皮质醇和雌激素都从具有胆固醇结构的前体物衍生而来。

5. 维生素衍生物　如类视黄醇（维生素 A）和维生素 D。

（二）激素的合成加工、分泌及降解

1. 激素的合成与加工　肽类激素合成由经典的基因表达产生，大致为：基因转录→mRNA→蛋白→转录后蛋白加工→细胞内分选、膜整合或分泌。除了与其他基因具有相似的 DNA 调控元件外，激素基因还具有特异激素反应元件。例如，甲状腺素通过甲状腺素受体抑制 TSH 基因表达。微小 RNA（microRNA，miRNA）是近年新发现的、内源性产生的、非编码的小 RNA 分子，它通过与特定靶 mRNA 结合在基因转录后水平上高效、特异性地负调控靶基因的表达。目前认为，微小 RNA 大约可调控 30% 左右人类基因的表达，因而部分内分泌激素或相关蛋白基因亦会受微小 RNA 的负调控。如微小 RNA-9 和微小 RNA-375 参与胰岛素分泌的调控。

大多数肽类激素是以前体物的形式存在，而激素前体物的加工与细胞内的分选途径紧密联系在一起。通过分选途径将蛋白转运至适合的小泡及相应的酶处，进行特异的剪切加工，随后蛋白完成折叠并转运至分泌小泡。合成的激素在氨基末端信号肽的引导下，转运进入内质网，同时信号肽被切除。在经过内质网、高尔基体时，激素受到一系列的转录后加工修饰，比如糖基化和磷酸化等，这些修饰可以改变蛋白的空间构象，调节其循环半衰期及生物学活性。

绝大多数的类固醇激素的合成是通过对前体物胆固醇进行修饰完成的。在类固醇激素如睾酮、雌二醇、皮质醇和维生素 D 等的合成过程中，酶促反应受到多项调控，而较

多的合成与调控步骤使得类固醇激素的合成易受到多种遗传及获得性紊乱因素的影响。

2. 激素的分泌与降解　激素在血液中的水平由其分泌速度和循环半衰期决定。经过蛋白加工后，肽类激素（生长激素、胰岛素等）被储存在分泌颗粒内。当这些颗粒成熟后，聚集在细胞膜的周边，可随时释放进入血。在绝大多数情况下，释放因子或神经信号使得细胞内钙离子水平发生快速变化，从而导致分泌颗粒与细胞膜融合并将颗粒内容物释放至细胞外内环境和血液中。肽类激素的调节还受到其他许多因素的调控，比如微小 RNA-9 和微小 RNA-375 等参与了胰岛素的外分泌调节。近年研究证明自噬（autophagy）参与胰岛素的合成、分泌：胰岛素前体肽包装在反式高尔基体的分泌小泡-β 颗粒中，β 颗粒保存在细胞内的储存池，在高血糖等生理刺激下，这些颗粒转运到膜上，以胞吐的形式释放出胰岛素。正常情况下，β 细胞中颗粒的数目恒定并且 3～5 天更新一次。陈旧的颗粒不再胞吐分泌，通过细胞内降解再循环对胰岛素的分泌进行调节。在分泌功能受损的 β 细胞中，这种细胞内降解对维持胰岛素正常水平非常重要。分泌吞噬（crinophagy）及自噬均参与这种细胞内降解的调节。分泌吞噬只降解了分泌小泡中的颗粒，细胞膜完整回收利用，而在自噬途径中，颗粒连同细胞膜都被降解，所以自噬在细胞内降解中起了更为重要的作用。相反，类固醇激素在合成的同时便开始弥散入血液循环中，因此它们的分泌速率与合成速率几乎是平行的。

激素的转运和降解表现为激素信号衰竭的速度。有些激素（如生长激素释放抑制因子）的信号较为短暂，而其他激素的信号（如促甲状腺激素 TSH）则较为持久。生长激素释放抑制因子在每种组织都发挥作用，是由于它较短的半衰期使得它的有效浓度和作用范围可以得到局部控制。结构上的修饰可以阻碍生长激素释放抑制因子的降解，利用该修饰已经开发了长效的治疗性类似物，比如奥曲肽。另一方面，TSH 对甲状腺的作用是高度特异的。虽然 TSH 呈脉冲式释放，但因其较长的半衰期导致相对恒定的血清水平。

掌握激素的循环半衰期是进行激素生理性替代治疗的一个关键，因为定量给药的频率对于达到一个稳定的激素水平是必需的，该种稳定状态与激素的降解速度紧密相关。例如，T_4 的循环半衰期为 7 天，这就使得 T_4 达到循环稳态需要一个多月，但对于保持恒定的激素水平只需每天给药一次。相反，T_3 的半衰期只有 1 天，它的给药后血清水平变化频率及幅度较大，因此每天必须给药两至三次。绝大多数蛋白类激素[例如 ACTH、GH、泌乳素（PRL）、PTH、LH]的半衰期<20 分钟，具有分泌和降解的峰值。在一定时间内（8～24 小时）频繁测量它们血中的浓度水平（每 10 分钟测量一次）能准确地描述这些激素释放脉冲频率和变化幅度。由于在临床设定调整方面上述方法并不实用，因而采用了另一种方法，即大约每隔 30 分钟取样一次，共取 3～4 个血样，结果发现激素脉冲式的分泌释放使得建立一个小幅变化的正常范围较为困难。在某些临床情况中，快速的激素降解是很有临床应用价值的。比如，PTH 较短的半衰期可用于手术中确定是否已将腺瘤成功摘除。在甲状旁腺增生症伴发多发性内分泌肿瘤（MEN）或肾功能不全时，PTH 也具有特殊的诊断价值。某些激素的临床应用必须模拟生理脉冲给药，譬如 GnRH 治疗下丘脑性性腺发育不良一定是脉冲输入，否则会相反抑制性腺功能。

许多激素与血浆蛋白结合，包括：①T_3 和 T_4 与甲状腺素结合球蛋白（TBG）、白蛋白和甲状腺素前白蛋白（TBPA）结合；②皮质醇与皮质醇结合球蛋白（CBG）结合；③雄激素和雌激素与性激素结合球蛋白（SHBG）（也称为睾酮结合球蛋白，TeBG）结合；④IGF-1 和 IGF-2 与多种 IGF 结合蛋白（IGF-BPs）结合；⑤GH 与生长激素结合蛋白（GHBP）相互作用，该蛋白为生长激素受体胞外结构域的循环片段；⑥苯丙酸诺龙与促卵泡素结合。这些相互作用为激素提供了一个贮存池，防止了未结合激素的快速降解，限制了激素与特定位点（比如 IGFBPs）结合，并调控维持未结合激素，即游离激素的水平。虽然可以检测到各种各样的结合蛋白紊乱，除了给临床诊断带来一定困难外，绝大多数没有不良的临床后果。例如，TBG 缺乏可以极大地减少总的甲状腺素水平，但游离的 T_3、T_4 水平仍保持正常。肝脏疾病和某些药物治疗也可以影响结合蛋白水平（比如雌激素可以增加 TBG 的血浆含量）或者将激素从结合蛋白上替换下来（如双水杨酯取代 TBG 上的 T_4）。只有游离的激素可与受体相互作用产生生物学效应。短暂的干扰激素与蛋白的结合，可改变游离激素的浓度，进而导致通过反馈环进行代偿调节。在妇女体内 SHBG 的改变是自我纠正机制外的一个特例。SHBG 减少是由于胰岛素抵抗或雄激素过多引起，当游离的雄激素浓度增高，可能导致妇女多毛症的发生。游离雄激素水平的升高没有引起足够的反馈代偿，这是由于雌激素是生殖轴的主要调节者，而非雄激素。

【激素的受体】

（一）膜受体　依据结合的激素，膜受体主要可分为以下几类：①7 次跨膜的 G 蛋白偶联受体（GPCRs）；②酪氨酸激酶受体；③细胞因子受体；④丝氨酸激酶受体（表 15-1-1）。

G 蛋白偶联受体家族可结合多种激素，包括大分子蛋白（如 LH、PTH）、小肽（如 TRH、生长激素抑制素）、儿茶酚胺类（肾上腺素、多巴胺）以及无机离子（如钙离子）。GPCRs 在细胞外具有可变的结构域，是大分子激素的主要结合位点，激素与之结合后诱导这些区域发生构象变化，并将结构变化传递进入细胞内成为 G 蛋白锚定的区域。G 蛋白为异三聚体，包括 α 催化亚基和 β、γ 调节亚基。$G_α$ 亚基具有许多亚型。$G_sα$ 亚基激动腺苷酸环化酶产生第二信使环磷酸腺苷，激活蛋白激酶 A（表 15-1-1）；$G_iα$ 亚基则抑制腺苷酸环化酶。G_q 亚基与磷脂酶 C 偶联，产生二酯酰甘油和三磷酸肌醇，激活蛋白激酶 C 和释放细胞内钙（图 15-1-1）。

表 15-1-1 膜受体家族及其信号通路

受体/配体	效应分子	信号通路
G蛋白偶联的7次跨膜受体(GPCR)		
β-肾上腺素	$G_s\alpha$,腺苷酸环化酶	刺激cAMP产生,蛋白激酶A
LH,FSH,TSH	钙通道	
胰高血糖素		
PTH,PTHrP		钙调节蛋白,钙离子依赖性激酶
ACTH,MSH		
GHRH,CRH		
α-肾上腺素	$G_i\alpha$	抑制cAMP的产生 激活K^+、Ca^{2+}通道
生长抑素		
TRH,GnRH	G_q,G_{11}	磷脂酶C,二酯酰甘油-IP_3,蛋白激酶C,电压依赖性钙通道
受体酪氨酸激酶		
胰岛素,IGF-1	酪氨酸激酶,IRS-1至IRS-4	MAPK,PI3-激酶,RSK
EGF,NGF	酪氨酸激酶,ras	Raf,MAPK,RSK
细胞因子受体偶联激酶		
GH,PRL	JAK,酪氨酸激酶	STAT,MAPK,PI3-激酶,IRS-1,IRS-2
丝氨酸激酶		
苯丙酸诺龙,TGF-β,MIS	丝氨酸激酶	Smads

注:IP_3:三磷酸肌醇;IRS:胰岛素受体底物;MAPK:有丝分裂原激活蛋白激酶;MSH:促黑(素细胞)激素;NGF:神经生长因子;PI:磷脂酰肌醇;RSK:核糖体S_6激酶;TGF-β:转录生长因子β;Raf:为一种酪氨酸蛋白激酶;STAT:转录信号转导与激活剂;JAK:詹纳斯激酶;EGF:表皮生长因子;NGF:神经生长因子;IGF-1:胰岛素样生长因子-1

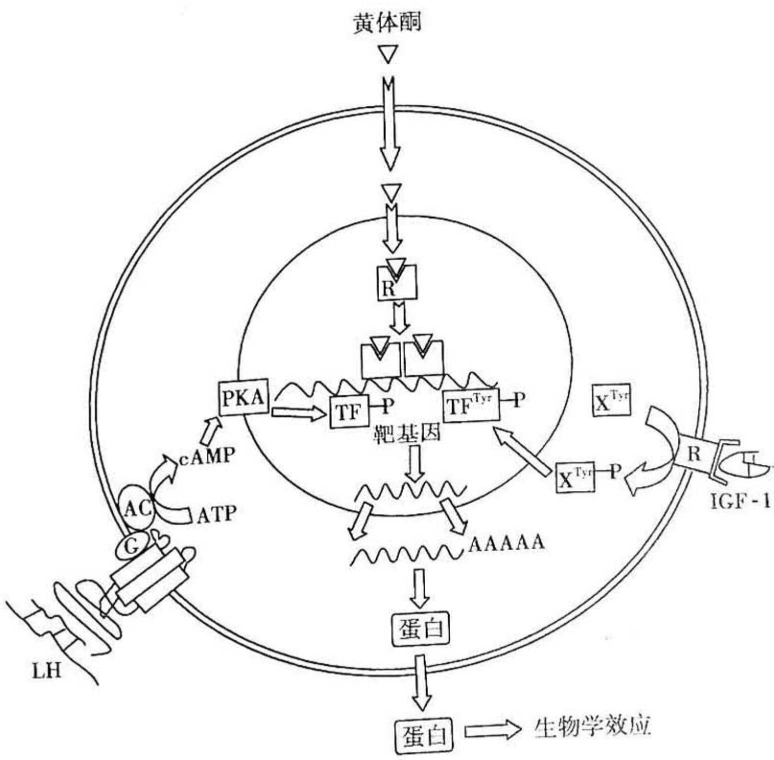


图 15-1-1 细胞膜及细胞内受体的激素信号转导过程

水溶性多肽激素LH、IGF-1位于细胞膜表面,它们通过结合受体的胞外段,激发第二信使的产生,LH促使cAMP生成,IGF-1促使酪氨酸磷酸化底物生成。类固醇激素黄体酮与核受体结合,直接调控靶基因的转录

酪氨酸激酶受体转导胰岛素和许多生长因子信号转导，比如IGF-1、表皮生长因子(EGF)、神经生长因子、血小板衍生因子及成纤维细胞生长因子等。半胱氨酸富集的配体结合结构域含有生长因子结合位点。在配体结合后，这类受体通过自身磷酸化，诱导与细胞内接头蛋白的相互作用，例如Shc及胰岛素受体底物1至4。酪氨酸激酶受体在细胞生长、分化以及中间代谢中发挥重要的作用。

GH和PRL受体属于细胞因子受体家族，与酪氨酸激酶受体类似，当配体与受体结合后诱导受体与细胞内激酶——酪氨酸激酶(JAKs)的相互作用，JAKs使得信号转导和激活转录(STAT)家族成员磷酸化，活化的STAT蛋白转移进入细胞核内，刺激靶基因的表达。

丝氨酸激酶受体介导的苯丙酸诺龙、转化生长因子-β、苗勒(氏)抑制物质(MIS，也称为抗苗勒管激素，AMH)及成骨蛋白(BMPs)等的活性作用。该家族受体(由Ⅰ和Ⅱ亚基组成)的信号转导是由smads蛋白完成。正如STAT蛋白一样，smads蛋白扮演着受体信号转导和转录因子的双重角色。这些生长因子主要以局部方式发挥作用(旁分泌或自分泌)。

(二) 核受体　核受体家族成员已经接近100个，其中大部分成员的配体有待鉴定，因而被归为孤儿受体。虽然所有的核受体最终均导致基因转录的增加或减少，但是有些核受体(例如糖皮质激素受体)主要定位在细胞质内，与配体结合后转移至细胞核内，而其他的(如甲状腺素受体)则始终位于细胞核内(图15-1-2)。核受体具有特定功能的高度保守的结构域，比如锌指DNA结合结构域。

根据与DNA结合位点的特异性，核受体家族被分为

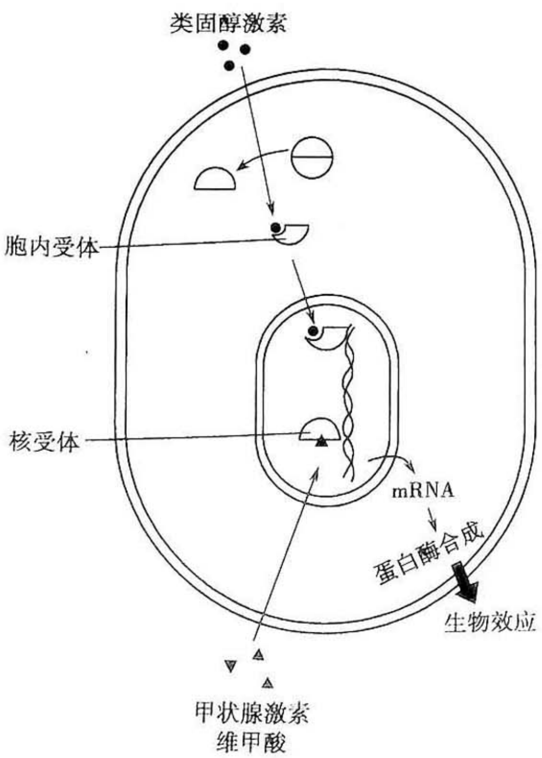


图15-1-2　核受体

结合类固醇的Ⅰ型受体(GR、MR、AR、ER、PR)和结合甲状腺激素、维生素D、视黄酸或脂质衍生物等的Ⅱ型受体(TR、VDR、RAR、PPAR)。对于Ⅱ型受体，在没有配体结合时与辅助抑制子结合，沉默基因表达；当激素结合，诱导受体空间构象改变，促发辅助抑制子从受体上释放并诱导募集共同转录激活因子，促发基因转录。近年研究证实某些类固醇激素可与细胞膜受体结合而发挥作用，如注射孕酮后数分钟即可增加细胞内腺苷酸环化酶量。

【激素的功能】

(一) 生长发育　生长过程受到多种激素和营养因子的调节。比如身材矮小，可能与GH缺乏、甲状腺功能低下、Cushing综合征、青春期性早熟、营养不良、慢性疾病或者因影响骨骺生长板的基因异常(如FGR3或SHOX突变)有关。其中，许多激素可以刺激生长(GH、IGF-1、甲状腺素)，而其他一些激素(性激素)则可导致骨骺闭合。了解激素之间的相互作用对诊断和治疗生长异常具有重要的意义。

(二) 保持内环境稳定　理论上所有的激素都可以影响稳态，但以下几种激素最重要：

1. 甲状腺激素在大部分组织中控制着大约25%的基础代谢。

2. 皮质醇除了自身直接作用外，对其他激素有允许性作用。

3. PTH调节钙和磷的水平。

4. 血管加压素通过控制肾脏自由水清除率来调节血清渗透压。

5. 盐皮质激素控制血管容量和血清电解质浓度(Na^+,K^+)。

6. 胰岛素维持空腹和餐后正常血糖水平。

低血糖的反应是神经内分泌系统调控多种激素协同作用的结果。当空腹状态下血糖下降时，机体通过抑制胰岛素分泌，减少葡萄糖的摄取，增强糖原、脂肪和蛋白质分解和糖异生来动用能量储备。假如出现低血糖(使用胰岛素或磺酰脲类等降糖药物)，将引发精确的对抗反应——胰高血糖素和肾上腺素分泌迅速增加。低血糖的感觉部位在下丘脑的腹内侧区(VMH)，该区损伤后低血糖不能刺激胰高血糖素和肾上腺素的分泌。VMH有两种血糖感知神经元：葡萄糖抑制(GI)和兴奋性(GE)神经元，低血糖激活GI的AMP激酶，导致负调节反应增加，同时抑制GE神经元AMP敏感的钾离子通道，致GABA释放及GI神经元减少，因而AMPK-K兴奋性增加。另外，CRH和CRH受体1结合，从而增加升糖效应，而尿皮质醇3与CRH受体2结合则抑制升糖效应。GH和皮质醇在数小时内逐渐提高血糖水平并拮抗胰岛素的作用。新近研究证明肝脏的糖原分解和糖异生还受"肠-脑-肝"轴的调控。

肾脏对自由水清除率主要受抗利尿激素(血管加压素)

的调节，但糖皮质激素和甲状腺激素可影响肾小管对抗利尿激素的反应性。当尿崩症并发腺垂体功能不足时，补充糖皮质激素，尿崩症状会加重。PTH 和维生素 D 以相互依赖的方式调节钙代谢。PTH 刺激肾脏合成 1,25-$(OH)_2D$，而维生素 D 可以增加胃肠道钙吸收并增强 PTH 在骨骼中的作用。钙浓度的升高，可与维生素 D 一起反馈抑制 PTH 分泌，从而维持血钙平衡。

根据应激强度及快慢的差别，多条内分泌和细胞因子通路得以激活，并产生相应的生理反应。在急性严重应激如创伤或休克时，交感神经系统激活，儿茶酚胺被释放，引起心输出量增加和骨骼肌肉系统的预先激动。儿茶酚胺同时增加平均动脉压并刺激葡萄糖产生。多种刺激引发的信号传导在下丘脑整合，促发了多种激素的释放，包括抗利尿激素和促肾上腺皮质激素释放激素。这些激素加上细胞因子(肿瘤坏死因子-α，IL-2，IL-6)可以增加 ACTH 和 GH 的产生。ACTH 可刺激肾上腺，提高皮质醇血浓度，从而维持血压并减轻炎症反应。抗利尿激素水平的升高增加了水的潴留。

(三) 生殖 生殖阶段包括：①胚胎发育过程中性别的决定；②青春期性成熟；③受精、怀孕、泌乳、分娩和抚养后代；④绝经后生殖能力的终止。每一个阶段均由多种激素的精细的协同作用完成。28 天一次的月经周期是一个表现激素水平动态变化的典型实例。在早期卵泡阶段，LH 和 FSH 的脉冲式分泌可以刺激卵巢卵泡成熟。这导致雌激素和孕激素水平逐渐升高，引发下丘脑对 GnRH 敏感性增加，最终与 GnRH 分泌水平升高一起触发 LH 激增和成熟卵泡的破裂。抑制素是一种颗粒细胞分泌的蛋白，可促进卵泡生长并通过对下丘脑的选择性的反馈，抑制 FSH，但不影响 LH。生长因子如 EGF 和 IGF-1 参与调节卵泡对促性腺激素的敏感性。血管内皮生长因子和前列腺素在卵泡血管化和破裂中发挥其作用。

怀孕期间，升高的泌乳素及胎盘衍生的类固醇类激素(如雌激素和孕激素)可启动哺乳。雌激素诱发孕激素受体产生，并增加受体对孕激素的敏感性。另外，神经系统和催产素参与吮吸反射和乳汁释放生理过程。

【激素的调控】

反馈调节，包括正反馈和负反馈，是内分泌系统的基本特性。下丘脑-垂体-激素轴的每个重要组成部分均受负反馈控制，从而使激素水平维持在较窄的范围内。下丘脑-垂体负反馈的例子(图 15-1-3)包括：①TRH-TSH 轴上的甲状腺素；②CRH-ACTH 轴上的糖皮质激素；③GnRH-LH/FSH 轴上的性腺类固醇类激素；④生长激素释放激素(GHRH)-GH 轴上的 IGF-1。

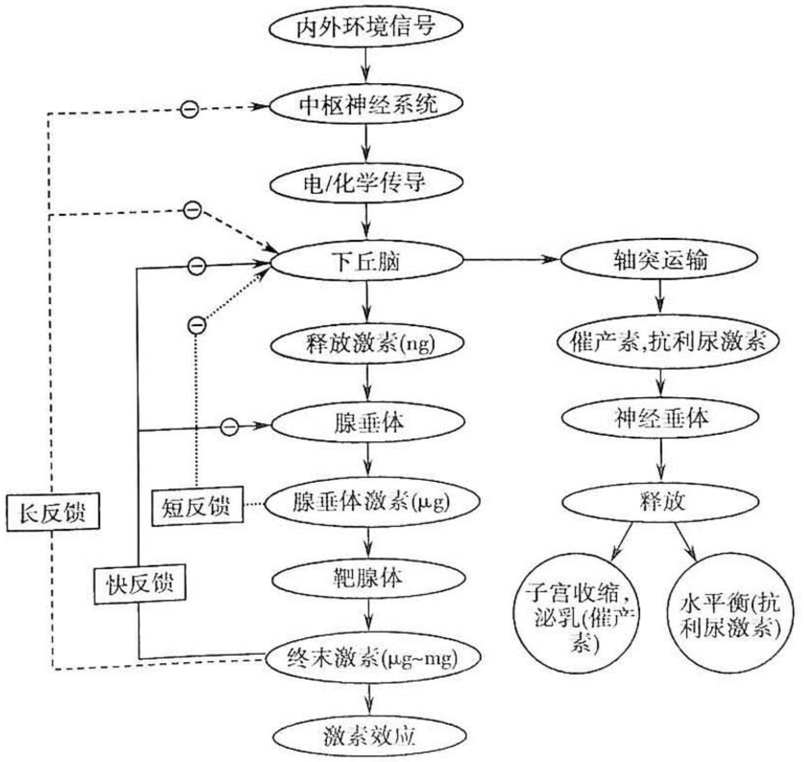


图 15-1-3 下丘脑-垂体-靶腺体激素反馈机制及级联放大效应

激素的外周反馈机制及级联放大效应。环境信号到达中枢神经系统，刺激下丘脑分泌纳摩尔级的特异激素。这些激素通过垂体门脉系统到达腺垂体并调控分泌微克级的垂体激素，后者作用于外周的靶腺体，促使靶腺分泌微克级和毫克级的激素。外周的激素则可负反馈调节垂体和下丘脑的相应激素

调节环路包括了正反馈部分和负反馈部分，并对激素水平进行精细的调节。比如，甲状腺激素水平轻微的下降可以触发 TRH 和 TSH 的快速分泌，刺激甲状腺增加甲状腺激素的释放。当甲状腺激素达到正常水平时，通过负反馈机制，抑制 TRH 和 TSH，并达到新的稳态。反馈调节同样适用于不涉及垂体的内分泌系统，如钙对 PTH 的反馈、葡萄糖对胰岛素分泌的抑制以及脂联素对下丘脑的反馈。

正反馈调节的一个实例就是月经中期雌激素水平的逐渐升高导致 LH 迅速增加。这种效应的发生，涉及下丘脑 GnRH 脉冲发生器的激活和促性腺细胞对 GnRH 敏感性增加。

（一）自分泌与旁分泌 经典的内分泌途径是指激素由一个腺体分泌并作用于远处另外一种靶腺体。但并非所有的腺体或腺体释放的因子都是通过经典的内分泌途径完成的。旁分泌主要是指由一种细胞分泌的因子可以作用在同一组织中邻近的细胞。比如，胰岛 δ 细胞分泌的生长抑素可以抑制邻近 β 细胞胰岛素分泌。同一细胞分泌的因子作用自身过程则称自分泌。IGF-1 作用于分泌细胞自身，包括软骨细胞、乳腺上皮细胞和性腺细胞。

腺体之间的解剖位置也影响激素之间作用：胰岛中 α、β、δ、PP 细胞有序的排列维持了胰岛素、胰高血糖素、生长抑素、胰多肽之间的相互调节；下丘脑释放激素通过下丘脑-垂体的门脉系统调控垂体功能；睾丸间质细胞间的并排联系维持了输精管内部高浓度的睾酮环境。

（二）激素的节律 季节变换、昼夜更替、睡眠、饮食和应激均属于影响激素节律的环境因素。为适应环境因素的变化，激素反馈调节系统也形成了相应的节律。几乎所有的垂体激素的节律都与睡眠和昼夜节律有关，形成了 24 小时循环模式。比如，HPA 轴中 ACTH 和皮质醇分泌在清晨达到最高峰，而在夜间降到最低值。掌握这些节律对内分泌激素测定和治疗具有重要的意义。例如，Cushing 综合征患者皮质醇节律消失。睡眠节律的破坏可以影响激素的作用。比如，睡眠剥夺可以引起轻度的胰岛素抵抗和高血压，但可以在短期内逆转。

许多肽类激素呈数小时一次的脉冲式分泌。分泌 LH 和 FSH 的细胞对 GnRH 脉冲式释放非常敏感。垂体对 GnRH 的敏感性依赖于间断脉冲式释放的 GnRH，如果 GnRH 持续释放则引发垂体对 GnRH 的脱敏。故持续的 GnRH 的输入可治疗中枢性青春期早熟；而 GnRH 缺乏的性功能不全则需要 GnRH 间歇性的输入治疗。

在测定血清激素水平时应注意激素节律性和脉冲式释放的特点。注意样本的收集或通过特定的标记物来测定某些激素，可避免激素波动所导致的误差。如 24 小时尿测定皮质醇可反映昼夜总的激素水平；糖化血红蛋白（HbA1c）表示 2～3 个月来血糖水平的高低；IGF-1 测定可以敏感地反映 GH 的水平和作用。

评价某种激素水平需要参考其他相关激素或物质水平。比如，PTH 水平通常与血清钙离子浓度同时测定。高血钙伴 PTH 水平升高提示甲状旁腺功能亢进，而 PTH 水平不高则提示其他恶性疾病和导致高血钙的因素。因反馈抑制作用，当 T_3、T_4 浓度下降时 TSH 应该升高，否则应考虑下丘脑-垂体-甲状腺轴上其他的异常，如有垂体水平的缺陷，TSH 不能反馈升高，可能为继发性甲状腺功能低下。

【病理生理机制】

内分泌系统疾病可以分为三种类型：①激素过多；②激素缺乏；③激素抵抗（表 15-1-2）。

表 15-1-2 内分泌功能紊乱的原因

内分泌紊乱的类型	实 例
功能亢进	
新生物	
良性	垂体腺瘤，甲状旁腺功能亢进，自主性甲状腺或肾上腺结节，嗜铬细胞瘤，肾上腺肿瘤
恶性	甲状腺髓质癌，类癌
异位	异位 ACTH，ADH 分泌
多发性内分泌肿瘤	MEN_1，MEN_2
自身免疫	Graves 病
医源性	Cushing 综合征，低血糖
感染/炎症	亚急性甲状腺炎
激活受体突变	LH，TSH，Ca^{2+} 和 PTH 受体，$G_s\alpha$
功能低下	
自身免疫	桥本甲状腺炎，1 型糖尿病，Addison 病，多腺体功能衰竭
医源性	放射源性垂体功能和甲状腺功能减退，手术
感染/炎症	肾上腺功能低下，下丘脑结节病
激素突变	GH，LHβ，FSHβ，血管加压素
酶缺陷	21-羟化酶缺乏
生长缺陷	Kallmann 综合征，Turner 综合征，转录因子
营养/维生素缺乏	维生素 D 缺乏，碘缺乏
出血/梗死	希恩综合征，肾上腺功能减退
激素抵抗	
受体突变	
膜	GH，血管加压素，LH，FSH，ACTH，GnRH，GHRH，PTH，脂联素，Ca^{2+}
核	AR，TR，VDR，ER，GR，PPAR-γ
信号通路突变	Albright 遗传性骨营养不良
受体后	2 型糖尿病，脂联素抵抗

注：AR：雄激素受体；ER：雌激素受体；GR：糖皮质激素受体；PPAR-γ：过氧化物酶体增殖物激活受体-γ；SIADH：抗利尿激素分泌失调综合征；TR：甲状腺激素受体；VDR：维生素 D 受体

（一）激素过多　激素过多一般由内分泌肿瘤、自身免疫系统异常和外源性激素过量引起。良性内分泌肿瘤包括甲状旁腺、垂体和肾上腺的腺瘤，腺瘤通常保留分泌激素的功能。许多内分泌肿瘤对反馈机制中的"调定点"存在一定的缺陷。比如，在Cushing综合征中ACTH的分泌存在负反馈抑制缺陷伴自主高功能。同样的"调定点"缺陷也存在于典型的甲状旁腺腺瘤和自主性高功能性甲状腺结节。

某些内分泌肿瘤的分子标志为肿瘤发生提供了重要的线索，如多发性内分泌肿瘤（MEN）包括 MEN_1，MEN_{2A}，MEN_{2B}。MEN_1 主要特点是甲状旁腺、胰岛和垂体肿瘤三联征。MEN_2 则容易出现甲状腺髓样癌、甲状腺C细胞增生、嗜铬细胞瘤和甲状旁腺功能亢进。MEN_1 基因位于染色体11q13，被公认为抑癌基因——*menin*。当易感的个体继承了突变的 MEN_1 基因，受到"二次打击"时，正常 MEN_1 基因功能丧失（通过删除或点突变），随后发生肿瘤。

与 MEN_1 基因和大多数遗传性肿瘤综合征中肿瘤抑制基因的失活不同的是，MEN_2 的产生与单个等位基因突变的激活有关。这种情况下，RET原癌基因（编码一种酪氨酸激酶受体）的激活，导致在出现甲状腺髓样癌之前，儿童期甲状腺C细胞增生。阐明发病机制有助于对 MEN_2 高危个体进行基因筛选，可考虑进行预防性甲状腺切除。

某些G蛋白偶联受体的突变可以激活受体信号途径。比如，LH受体的突变激活可以引起显性转导型男性发病型青春期早熟，主要反映在睾丸间质细胞中睾酮合成的早熟刺激。在这些G蛋白偶联受体中的激活突变主要分布在跨膜区域，即使在没有激素条件下仍然可以诱导受体与 $Gs\alpha$ 的偶联。结果，出现与激素作用相同的腺苷酸环化酶激活和cAMP水平升高。类似的现象同样可以来自 $Gs\alpha$ 的激活突变。当这些突变在发育早期出现时，可导致McCune-Albright综合征。当发生在分泌生长激素的细胞中时，$Gs\alpha$ 的激活突变可引起GH分泌性肿瘤和肢端肥大。

在Graves病中，TSH受体抗体（TRAb）与TSH受体结合，模拟TSH的作用，引起甲状腺激素的过度分泌。与TSH受体突变激活的效应一样，TRAb引发TSH受体构象改变，激活TSH受体，促使受体与G蛋白偶联。

（二）激素不足　大多数激素减少与自身免疫、手术、感染、梗死、出血或肿瘤浸润等引起的腺体破坏有关（表15-1-2）。自身免疫对甲状腺（桥本甲状腺炎）和胰岛β细胞（1型糖尿病）的损伤破坏是这两种内分泌疾病的主要原因。另外，激素、激素受体、转录因子、酶以及通道的突变同样可以在某些内分泌疾病中导致激素缺乏。

（三）激素抵抗　绝大多数较为严重的激素抵抗综合征与膜受体、核受体以及它们介导的受体信号通路的遗传缺陷有关。表现为激素水平升高，但激素的作用却下降。在完全性雄激素抵抗中，虽然患者的LH和睾酮水平升高，但由于雄激素受体的突变，导致基因型为男性（XY）的患者具有女性（XX）表型特点。除了这类罕见的基因异常外，更常见的为获得性功能性激素抵抗，包括2型糖尿病的胰岛素抵抗、肥胖的脂联素抵抗。功能性抵抗的发病机制涉及信号通路中受体下调和受体后脱敏；功能性抵抗通常可以被逆转。如上所述，许多内分泌肿瘤因为产生和分泌过多的激素而导致临床亢进的症状，但有些内分泌肿瘤并非增加激素的合成或分泌，但也可导致临床症状。如无功能垂体瘤因为肿瘤组织压迫附近组织或细胞导致视神经压迫症状。甲状腺癌不过多产生甲状腺激素，但甲状腺癌可转移到全身他处。

许多酶可激活激素全体，产生过多的激素，因此产生该激素临床亢进的症状。而有些酶则作用相反导致某激素功能下调或失活。甲状腺素5′脱碘酶3（D3）脱去甲状腺激素内环的碘离子，产生无活性3，3′T_2 及 rT_3，导致甲状腺功能不足。已诊断因为产生D3的肿瘤而导致的甲状腺功能减退被称为消耗性甲状腺功能减退（consumptive hypothyroidism）。

【诊断原则】

在内分泌病史采集和体格检查中，须考虑内分泌系统与其他生理系统之间存在的相互作用。由于大多数腺体在体外无法触及，所以主要通过观察激素过多或减少引起的临床表现和检测激素水平，来判断腺体的功能。对甲状腺和性腺应作仔细的直接检查。由于以上原因，所以必须对患者的症状（尤其是与反映激素活性相关的症状）、系统回顾、家族史和个人史、服用影响内分泌系统的药物史以及与反映激素活性相关的体征等进行综合分析。另外随着科学技术的发展，诸如CT、MRI等检测更为普及，临床医师不要满足于看报告，而应尽可能自己读片，并请教有关专家，以便获得更多信息。

（一）内分泌疾病的基本诊断流程

1\. 内分泌功能的判断　内分泌功能主要通过相关激素的生物活性来体现，活性的高低也必然会在症状和体征中逐渐表现出来。因此，临床症状和体征是患者最基础的资料，尽管先进检测手段的灵敏度和特异性很高，也必须与临床资料结合分析，是否一致，避免偏差。

放射免疫法使用抗体来检测特定的激素，其灵敏度之高足以检测到皮摩尔与纳摩尔水平之间的激素浓度，同时也易于辨别结构上相关的蛋白，比如鉴别PTH与PTHrP（甲状旁腺素相关肽），为临床诊断提供了特异、灵敏和翔实的数据，因此该方法是目前内分泌学检查最重要的手段之一。近年来建立的免疫放射测定（IRMAs）提高了肽类激素的特异性。还有其他一些用于检测特定激素的技术，包括质谱技术、色谱法和酶学法。而生物学鉴定法很少使用。

大多数激素水平是通过血浆或血清样本进行测定，然而尿中某些激素水平的测定仍具有一定的价值。许多激素的血浆水平在一天内不断变化，通过收集24小时尿液可以全面地评价激素及其代谢产物的生成量。要确保收集完整

15

的 24 小时尿样，同时检测肌酐为尿样中某些激素的标准化提供可靠的内参。24 小时尿游离皮质醇测定基本上可以反映一天内未结合皮质醇的总量，为该激素生物活性的评价提供了一个可靠的指标。其他从尿液中检测的激素包括：17-羟皮质类固醇、17-酮甾类、3-甲氧基 4-羟基扁桃酸（VMA）、3-甲基肾上腺素、儿茶酚胺类、5-羟吲哚乙酸（5-HIAA）等。

激素的正常范围不仅有波动，同时存在性别和年龄的差异。因此，对某些激素的测定需建立不同年龄和性别的标准数据库，如 IGF-1。同时必须考虑激素的脉冲释放以及影响它们分泌的其他因素比如睡眠、饮食和思考等。例如皮质醇的水平从午夜到黎明增加近 5 倍；生殖激素在月经周期中发生明显的变化。

促激素和释放激素的测定有助于下丘脑-垂体-靶腺体的功能判断和定位诊断。例如，低水平的睾酮和升高的 LH 水平提示原发性的生殖腺病变，而当两者都低时很可能是下丘脑-垂体功能紊乱。TSH 水平是判断甲状腺功能的敏感指标。TSH 水平升高多为甲状腺功能减退引起，而 TSH 水平降低绝大多数是由甲状腺功能亢进所致。并且可以通过进一步检测游离甲状腺素水平加以确诊。血钙和 PTH 两者水平的升高提示原发性甲状旁腺功能亢进症，而由恶性肿瘤或肉芽肿性疾病所致的高血钙则可以抑制 PTH 的水平。

病理状态下内分泌激素的基线水平与正常范围之间存在重叠。动态监测（兴奋实验和抑制实验）有助于鉴别。这些方法多是基于内分泌轴反馈调节的原理。抑制实验常用于内分泌高功能状态评估，例如地塞米松抑制实验用于 Cushing 综合征和单纯性肥胖的鉴别。激发实验则用来评价内分泌腺的低功能状态，例如，ACTH 激发实验用于评价肾上腺对 ACTH 的反应能力。下丘脑释放的因子（如 TRH、GnRH、CRH 及 GHRH 等）评价垂体激素的储存水平及垂体的储备功能。胰岛素诱导的低血糖可以激发 GH 和 ACTH 的释放。某些抑制试验已经很少使用，比如 2-双（3-吡啶）1-丙酮抑制皮质醇合成，氯米芬抑制雌激素的反馈调节。

2. 定位诊断　影像学检查是确定内分泌腺病变部位的重要手段，特别是可以进行手术治疗的功能亢进的内分泌疾病。高分辨率的 MRI 和 CT 常用于垂体或肾上腺皮质或髓质肿瘤的定位检查。B 超常用于甲状腺、卵巢、睾丸、胰腺等器官的检查。放射性核素检查用于甲状腺与肾上腺显像及功能测定。超选择性静脉插管采血有助于分泌激素的内分泌腺肿瘤定位，如岩下窦血取样并测定 ACTH 可有助于明确垂体 ACTH 瘤与异位 ACTH 分泌的鉴别诊断；颈部或胸部静脉血取样 PTH 测定有助于异位 PTH 瘤的定位；肠系膜静脉采血测定胰岛素可作为胰岛素瘤的定位等。

3. 病因诊断　下列技术有助于临床病因分析：

（1）细胞学和免疫细胞化学技术：应用于垂体瘤和肾上腺瘤的手术标本、甲状腺细针穿刺及手术标本，可以进一步明确病变的良恶性以及分泌激素的种类，以选择治疗措施。

（2）放射性受体分析法、重组 DNA 技术等：用于遗传性受体缺陷的检测。

（3）DNA 杂交技术：用于内分泌肿瘤样本基因检测。

（4）各种自身免疫抗体的检测：有助于明确内分泌腺的自身免疫性疾病。

（二）常见内分泌紊乱和疾病的筛查和鉴定　由于许多内分泌紊乱和疾病主要发生在成年人（表 15-1-3），临床医生在常规体检中应当关注高患病率的内分泌代谢性疾病；对筛选出来的高危人群建议进行实验室检查。

表 15-1-3　成人常见的内分泌和代谢紊乱疾病

病　　症	成人中大致的患病率[a]	推荐的筛查/检查[b]	具体指导原则
肥胖	5%～10%，BMI>30 20%～30%，BMI>25	计算 BMI；测量腰围；排除其他病因；考虑伴发疾病	中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议（2004）
2 型糖尿病	9.7%	高危人群每 3 年检查一次或多次：空腹血糖>7.0mmol/L，随机血糖>11.1mmol/L，OGTT；考虑伴发疾病	中国疾病控制中心
血脂紊乱	15%～20%	至少每 5 年胆固醇筛查一次；在胆固醇增高、CAD、糖尿病等高危人群中应不止一次地检查脂蛋白（LDL、HDL）；考虑其他病因	美国国家胆固醇教育计划专家小组
甲状腺功能减退	女，5%～10% 男，0.5%～2%	TSH；确定游离 T_4 水平；年龄>35 岁妇女每 5 年检查一次	美国甲状腺协会

续表

病 症	成人中大致的患病率[a]	推荐的筛查/检查[b]	具体指导原则
Graves 病	女,1%～3% 男,0.1%	TSH,游离 T_4	
甲状腺结节和甲状腺瘤	5%	甲状腺体格检查和穿刺活检	美国甲状腺协会
骨质疏松症	女,5%;男,1%	对>65 岁或绝经后妇女及有危险因素的男性检查骨密度;排除其他病因	世界卫生组织国际骨质疏松症基金会
甲状旁腺功能亢进症	0.1%～0.5% 女>男	血钙;PTH,如果钙升高;评估伴发疾病状况	关于诊断治疗原发性无症状性甲状旁腺功能亢进症 NIH 统一会议
不育症	10%,夫妇	调查夫妻双方,男性精液检查,女性排卵周期检查;推荐的专科检查	
多囊卵巢综合征	4%～7%	游离睾酮,DHEAS;排除其他疾病;其他推荐检查	
多毛症	不定	游离睾酮,DHEAS;排除其他疾病;其他推荐检查	
绝经	中年,51 岁	FSH	
高催乳素血症	常见于闭经或溢乳的妇女	PRL 水平;MRI(如果不是药物治疗相关)	
阳痿	10%～15%	PRL,睾酮;排除其他病因(如糖尿病)	
男性女性型乳房发育	通常见于年龄较大的男性	通常无推荐检查;考虑克氏(Klinefelter)综合征;考虑药物、性腺功能减退和肝脏疾病	
Klinefelter 综合征	男性 0.2%	染色体组型;睾酮	
Turner 综合征	女性 0.03%	染色体组型;考虑伴发疾病	

注:[a]表示绝大多数病症在不同种族和年龄的发病率;[b]表示在具体章节中有更多的评价和治疗信息。在有疾病症状和体征或伴高危因素的患者,推荐进行早期检查;BMI:体质指数;CAD:心血管疾病;DHEAS:脱氢表雄酮;HDL:高密度脂蛋白;LDL:低密度脂蛋白;其他缩写见正文

参考文献

1. 胡仁明. 内分泌代谢病临床新技术. 北京:人民军医出版社,2003.

2. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders, 2008: 3-11.

3. Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2005: 2067-2075.

4. Kahn CR, Weir GC, King GL, et al. Joslins Diabetes mellitus. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams, 2005.

5. Goldman L, Ausiello DA, Arend W. Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia: Saunders, 2008.

6. Kronenberg HM, Melmed S, Larsen PR, et al. Principles of Endocrinology//Kronenberg HM, Melmed S, Larsen PR, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2012: 3-12.

第二章　下丘脑-垂体疾病

第一节　下丘脑-垂体解剖与生理概述

李益明　沙松林

【下丘脑】

人的下丘脑只有4g左右，不足全脑重量的1%，但在维持人体自身稳定中起关键作用，调节水、电解质平衡，摄食，生殖，体温，内分泌及免疫反应等各种基础活动。其对内分泌的调节，除部分通过自主神经系统外，主要通过垂体。因此，下丘脑-垂体系统是神经内分泌学（neuroendocrinology）的核心部分。

（一）位置与分区　人体的下丘脑（hypothalamus）是间脑的最下部分，下丘脑组成第三脑室前下部的侧壁与底部，它前起终板及视交叉，后至乳头体的后端平面连于中脑的大脑脚底，上方为丘脑下沟及前连合，下方与垂体柄直接相连。下丘脑在矢状切面从前到后可分为四区：视前区、视上区、结节区及乳头体区（图15-2-1）。冠状切面由内向外又分为三区：室周区、内侧区及外侧区。下丘脑细胞核团边界不太明显，细胞大小不一，以肽能神经元为主，其主要核团包括：①在视上区的视上核（supraoptic nucleus，SON）、室旁核（paraventricular nucleus，PVN）；②在结节区的漏斗核、腹内侧核和背内侧核；③在乳头区的乳头体核和下丘脑后核。

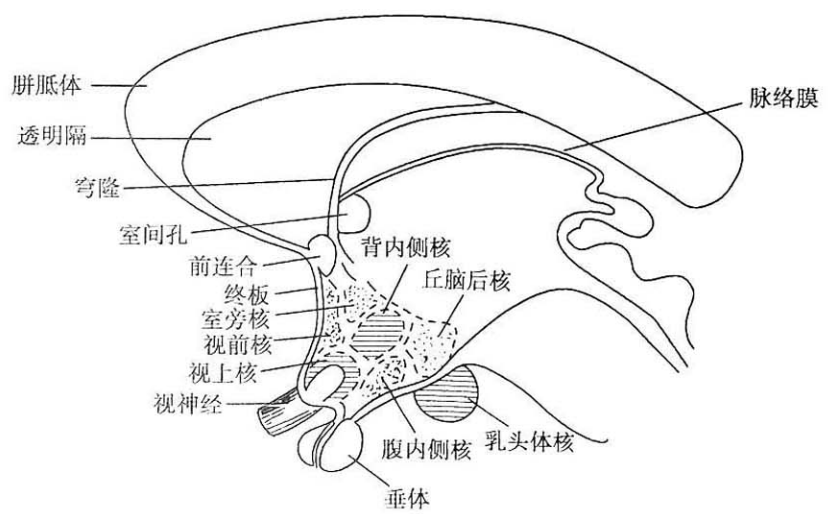


图15-2-1　下丘脑核

（二）下丘脑神经内分泌细胞　从最基本的定义上讲，神经内分泌细胞是直接分泌物质到血液起激素作用的神经元。下丘脑神经内分泌细胞具有神经和内分泌两种特征。它和其他神经细胞一样对电兴奋、传导作用电位和起源于脑部的神经冲动起反应、对神经递质起反应。它同时具有内分泌的功能，能合成和释放神经激素。这些神经内分泌细胞又称"神经内分泌换能细胞"，能将传入的神经信号转变为激素样物质，并将其储存。当机体需要时释放进入大循环，最终到达各自靶细胞，对内分泌系统起调节作用。

下丘脑含有众多的神经元，有人从生理角度将之分为非神经分泌型细胞与神经分泌型细胞。非神经分泌型细胞与体温调节、摄食、心血管活动和行为等有关。神经分泌型细胞又可分为两型：大细胞性神经元与小细胞性神经元。

1. 大细胞性神经元　大细胞性神经元（magnus cellular neurons）产生神经垂体激素，其神经内分泌细胞体积较大，位于视上核和室旁核，其轴突形成视上核-室旁核

垂体束，终止于神经垂体内，一小部分终止于正中隆起。视上核以产生血管加压素（即抗利尿激素）为主，室旁核产生催产素为主。两者略有交叉，都是直接进入神经垂体的微血管，故称下丘脑-神经垂体系统。其神经元内还共存有其他神经肽，如脑啡肽（enkephalin，ENK），内啡肽（endorphin，END）、神经肽 Y（neuropeptide Y，NPY），促肾上腺皮质激素释放激素（corticotropin releasing hormone，CRH）等。

2. 小细胞性神经元　又称结节漏斗部神经元（tuberous-infundibular neurons），位于第三脑室旁下部、下丘脑正中隆起，产生八种垂体促激素的释放或抑制激素（或因子），经垂体门脉系统进入腺垂体，能促进或抑制垂体分泌垂体激素。此种神经内分泌细胞较小，呈卵圆形或圆形，散在下丘脑底部，称为“促垂体区域”，大部在结节区。其神经纤维不含或含少量髓鞘组成结节-垂体束，另有来自视上核、室旁核以及起源不明的纤维都下行终止于正中隆起及垂体柄。其神经元中常共存有其他神经肽，如 ENK、缩胆囊肽（cholecystokinin，CCK）、神经降压肽（neurotensin，NT）、血管升压素、血管紧张素等。

（三）下丘脑的神经纤维联系　下丘脑的神经纤维联系复杂而广泛，有些纤维组成明显的纤维束，有些纤维则弥散而难于追踪。可分传入与传出神经纤维两部分。

1. 传入神经纤维　有内侧前脑束、海马下丘脑纤维、杏仁下丘脑纤维、网状下丘脑纤维、丘脑下丘脑纤维、视网膜下丘脑纤维和皮质下丘脑纤维等神经纤维与下丘脑联系。

2. 传出神经纤维　包括内侧前脑束、终纹与腹侧杏仁传出通路、背侧纵束、乳头体的传出纤维、下丘脑网状纤维、视上垂体束和结节垂体束，以视上垂体束和结节垂体束与神经内分泌联系最为密切。视上垂体束：自视上核与室旁核发出纤维，集合成视上垂体束，经漏斗柄终于神经垂体。结节垂体束：自结节区弓状核、腹内侧核、背外侧核以及视前区的神经内分泌小细胞、室旁核小细胞，纤维仅能追踪到正中隆起与漏斗柄，该纤维称结节漏斗束。纤维终止于垂体门脉系统（hypophysial portal system）的血窦，输送释放激素与抑制激素，以调控腺垂体激素的合成与分泌。在功能上，结节漏斗束与垂体门脉系统建立腺垂体与下丘脑间的神经激素联结。

（四）下丘脑-垂体激素分泌的调节

1. 中枢神经递质与下丘脑-垂体激素分泌的调节　在下丘脑促垂体区和正中隆起处有大量的肽能神经元胞体和（或）末梢的分布，同时也存在大量其他的中枢神经末梢，特别是多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺能神经末梢分布。这种解剖学上的关系为单胺类递质控制下丘脑神经内分泌活动提供了形态学基础。

（1）去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）：NE 对 CRH-ACTH 分泌的影响研究较多，兴奋性和抑制性作用的报道都有。一些人认为 NE 可能是通过 α-受体抑制下丘脑 CRH 的分泌，从而抑制 ACTH 的释放。NE 可促进下丘脑释放 GHRH，刺激腺垂体分泌 GH。还可刺激 LH 的分泌。NE 可抑制 PRL 分泌。NE 在 TRH-TSH 的诱发释放中可能通过 α-受体起刺激或易化作用。

（2）多巴胺（dopamine，DA）：DA 是最重要的 PRL 释放抑制因子（PRL inhibiting factor，PIF），它作用于 PRL 分泌细胞上的特异 DA 受体而抑制 PRL 分泌。吸吮刺激可抑制 DA 释放从而促进 PRL 分泌，但这种作用不能完全用 DA 释放的抑制来解释，可能还有其他因子参与。DA 能加强促性腺激素释放激素（gonadotropin-releasing hormone，GnRH）的释放。DA 可通过 DA 受体抑制 α-MSH 和 β-内啡肽的释放，并调控神经垂体分泌催产素。此外，DA 激动剂还可增加 ADH 的释放。

（3）5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）：有人认为 5-HT 刺激下丘脑分泌 CRH，从而促使 ACTH 释放。5-HT 可促进 PRL 分泌。

（4）乙酰胆碱（acetylcholine，Ach）：Ach 可促进下丘脑 CRH 分泌和 ACTH 释放。可刺激 GnH 与 GH 的分泌。

（5）兴奋性氨基酸谷氨酸（glutamic acid，Glu）：Glu 可使 ACTH、PRL 及 GH 分泌增加。Glu 作用于下丘脑 GnRH 神经元，以调控 LH 的分泌。

（6）抑制性氨基酸 γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）：GABA 对 CRH-ACTH 有抑制作用。对基础 GH 分泌呈刺激作用，而对诱发的 GH 分泌呈抑制作用。抑制 TSH 基础分泌。对 PRL 的分泌有双重调节作用，即通过中枢的刺激作用和垂体的抑制作用。

（7）组胺（histamine，HA）：HA 可刺激 ACTH 及皮质醇的释放。对 GH 的基础分泌无作用，但可易化 GH 的诱发反应。对 LH 和 TSH 基础分泌无影响，但可促进男性及女性 GnRH 诱发的 LH 分泌。可促进 PRL 的分泌。

（8）一氧化氮（nitric oxide，NO）：NO 可抑制氯化钾和 IL-1β 诱发的 CRH 分泌。又可抑制 GRH 诱发 GH。也可抑制 GnRH 诱发的 LH 分泌。还可抑制 PRL 释放。

2. 中枢神经对下丘脑-垂体激素分泌的调节　如寒冷可引起 TRH 的分泌。吸吮乳头可引起 PRL 的分泌。应激状态可通过高位中枢作用于丘脑下部增加 CRH 的分泌，从而促进了 ACTH 的释放。

3. 下丘脑-垂体-靶腺之间相互调节　“本篇第一章总论”。

（五）神经内分泌（类）激素　脑部等神经组织能合成及释放激素，称神经激素，尤以下丘脑内浓度最高，除抗利尿激素及催产素由下丘脑分泌后贮存于神经垂体外，由下丘脑等脑组织分泌的释放激素及抑制激素（或因子）经垂体门脉系统进入腺垂体起调节作用。凡能提纯并阐明结构式且能人工合成者称激素。此外，尚有多种神经肽亦可来自胃肠、胰岛，由于胚胎期来自同一神经嵴所致。目前已明确

为释放激素(或因子)及抑制激素(或因子)者如下。

1. 促甲状腺激素释放激素(thyrotropic releasing hormone, TRH)　最早由 Guillemin 及 Schally 等于 1969 年从下丘脑提取液中分离提纯的一个下丘脑释放激素，系由 P-谷-组-脯-NH_2 3 肽组成，分子量为 362.39。

(1) 体内分布：TRH 存在于下丘脑，以正中隆起浓度最高，下丘脑外的脑组织中含有大量 TRH，约占 70%。此外，TRH 还分布于肠胃道、胰岛及胎盘等处。

(2) 生理功能：TRH 最主要的生理功能是促进垂体合成并分泌 TSH 和 PRL。下丘脑释放的 TRH，经垂体门脉系统到达腺垂体 TSH 和 PRL 细胞，与细胞膜上的特异受体结合，通过第二信使机制主要促进 TSH 和 PRL 的释放。TRH 并不刺激正常人其他垂体激素的分泌，但对肢端肥大症、肝肾功能不全、神经性厌食、重度抑郁、癔症及先天性单纯性 TSH 缺乏症等患者，则可促进 GH 的异常分泌；在一些库欣病患者中促进 ACTH 分泌；在一些性腺垂体瘤的患者中促进 FSH 分泌。TRH 对中枢神经系统具有直接兴奋作用，且能使人产生欣快感，曾试用于抗抑郁及治疗精神分裂症。TRH 还有促觉醒作用。TRH 已被发现存在于神经末梢中并有证据表明其具有神经递质的功能。另外，TRH 有调节中枢单胺类神经递质的作用，可增加脑内去甲肾上腺素及乙酰胆碱的周转，增加经多巴-帕吉林(pargyline)处理后的脑多巴胺。在人体 TRH 能抑制五肽胃泌素的泌酸作用及延续胃肠道吸收葡萄糖及木糖醇，提示 TRH 参与其他胃肠功能的调节。

(3) 调节：下丘脑 TRH 的分泌受中枢神经递质调节：去甲肾上腺素、多巴胺促进 TRH 分泌，5-羟色胺则抑制其分泌。

原发性甲状腺功能减退的患者，下丘脑合成并释放 TRH 增多，作用于垂体，使基础及 TRH 激发的 TSH、PRL 水平均升高，经甲状腺素治疗后，患者 TSH、PRL 水平恢复正常。反之，在原发性甲状腺功能亢进的患者中，其基础及 TRH 激发的 TSH 水平明显降低，经抗甲亢治疗后可恢复。由此可见甲状腺激素同时对下丘脑 TRH 神经元和垂体 TSH 细胞起负反馈调节作用。TRH 的分泌也可受皮质醇、生长抑素抑制。

另外，下丘脑-垂体-甲状腺轴功能也受体温、应激、饥饿、感染及炎症等其他因素影响。

2. 促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)　由 Schally 等(1971 年)分离提纯，现已人工合成，为 10 肽，其顺序为 P-谷-组-色-丝-酪-甘-亮-精-脯-甘-NH_2，分子量为 1182。

(1) 体内分布：GnRH 神经元是弥散分布的小细胞性神经元，并不集中分布在某个神经核团，它们有细的轴突投射到正中隆起和垂体柄，释放 GnRH，通过垂体门脉循环下达腺垂体。此外，GnRH 还存在于胎盘、胃肠道及胰腺等处。

GnRH 神经元与嗅神经共同起源于中枢神经系统嗅板上皮组织，在胚胎发育中，嗅神经元的轴突经过筛板和脑膜到达嗅球，而 GnRH 神经元沿嗅神经穿过嗅球到达下丘脑。GnRH 神经元未能迁移到正确的部位，不能刺激垂体促性腺激素的分泌，这是 Kallmann 综合征的发病机制。Kallmann 综合征的患者多伴有中线缺陷，嗅球和嗅束发育不良所致嗅觉缺失。

(2) 生理作用：GnRH 与垂体促性腺细胞膜受体结合，通过第二信使机制刺激其合成和分泌黄体生成素(luteinizing hormone, LH)和促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH)。GnRH 呈脉冲式分泌，具有特定生理频率的 GnRH 脉冲式分泌能够诱导自身受体效应，即上调 GnRH 受体数量。相反，持续暴露于 GnRH 会下调 GnRH 受体，同时伴有 LH 和 FSH 合成和分泌的下降。

(3) 调节：①中枢神经系统：精神刺激能影响 GnRH 的产生，从而影响排卵并引起月经周期的紊乱。②神经递质：多巴胺和去甲肾上腺素直接或间接地促进 GnRH 的分泌；乙酰胆碱能促进 GnRH 释放，从而使垂体的 LH 和 FSH 分泌增加；松果体分泌褪黑素能抑制 GnRH 分泌而使垂体的 LH 和 FSH 释放量下降。③反馈调节：性激素通过改变下丘脑 GnRH 脉冲频率及幅度，改变垂体促性腺细胞对 GnRH 的敏感性，进行正、负反馈调节。女性卵泡期，雌激素对下丘脑、垂体呈负反馈调节，卵泡晚期，雌激素水平大量增加，对下丘脑、垂体呈正反馈调节，引起 LH-FSH 分泌高峰，促进排卵。排卵后，黄体产生的雌、孕激素对下丘脑、垂体恢复负反馈调节，导致 LH、FSH 水平下降。男性，雄激素减少了 GnRH 脉冲分泌，同时减少了促性腺激素分泌，也降低了垂体对外源性 GnRH 的反应。在儿童，促性腺激素及性激素水平很低。进入青春期，生殖轴被唤醒，性激素对下丘脑-垂体负反馈调节减弱，促性腺激素、性激素水平同时升高。最近研究提示，kisspeptin 和 GALP 神经肽系统可能触发了青春期生殖轴的启动信号。

(4) 临床应用：长效 GnRH 激动剂已用于治疗某些 GnRH 分泌紊乱性疾病，包括性早熟、前列腺癌、乳腺癌、子宫纤维瘤和子宫内膜异位症等。

3. 生长激素释放抑制激素(growth hormone releasing inhibitory hormone, GHIH；又称生长抑素，somatostatin, SS)　于 1972 年分离提纯，其化学结构于 1973 年阐明，为 14 肽，分子量为 1637。此后，又发现 14 肽氨基端延长的生长抑素 28(SS-28)。两种生长抑素都来自于同一激素原，通过不同的激素原转化酶裂解而成，均为其主要生物活性型。目前有人认为 SS 及 SS-28 的生理作用不同，前者主要起神经递质作用，后者则主要参与神经体液调节作用，但仍有待进一步深入研究。

(1) 体内分布：以下丘脑正中隆起浓度最高，其次为弓状核、腹内侧核、腹外侧核、室旁核及内侧视前核、乳头体等处，尚有大脑皮质、丘脑、脑干、间脑、小脑、纹状体、杏仁核

等。在脊髓中，SS存在于背角胶状质和外侧索的附近。SS还存在于胰岛D细胞、胃、十二指肠、空肠上段、松果体、唾液腺、甲状旁腺、甲状腺、肾上腺、前列腺和胎盘等处。

（2）生理作用：SS对许多内分泌器官有抑制作用。在垂体，能显著抑制垂体生长激素（growth hormone，GH）的分泌，不论体内、体外，不但能抑制基础GH的分泌，也能抑制经L-多巴、茶碱、精氨酸等刺激后的GH分泌。SS并不影响GH的储存和生物合成，可能直接作用于垂体细胞抑制GH的释放。SS也能阻抑TRH诱发的TSH分泌及茶碱、钾盐对TSH的刺激。SS并不抑制正常人的PRL、LH、TSH或ACTH，但能抑制某些肢端肥大症患者正常或升高的PRL值，还能抑制Nelson综合征中ACTH的分泌。SS对胰腺、肠道和胆囊的内外分泌功能都有抑制作用，能抑制胰岛素、胰高血糖素、胃泌素、胰泌素、胰酶素、抑胃肽、胃动素、舒血管肠肽、胃酸、胃蛋白酶及胰外分泌等。从而对机体营养物质的摄取率具有一定的控制作用，参与体内营养平衡调节体系。SS可以阻断多种内分泌肿瘤的激素释放，包括胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、VIP瘤、降钙素瘤和部分胃泌素瘤。SS对中枢神经系统主要起抑制性作用，与TRH相反，它有降低苯巴比妥的LD_{50}和延长麻醉时间并增加士的宁的LD_{50}，诱导镇静和低温，加强L-多巴，减少慢波睡眠，增加食欲等作用。

（3）作用机制：SS作用于垂体细胞（GH细胞、TSH细胞、PRL细胞）膜受体和细胞内细胞质与颗粒和常染色体成分。抑制cAMP生成（及抑制胰小岛细胞生成cAMP），减少细胞质内Ca^{2+}升高，由于抑制突触体释放及摄取Ca^{2+}，阻止Ca^{2+}刺激后分泌颗粒向细胞外释放（exocytosis）。

（4）临床应用：SS类似物如奥曲肽、兰瑞肽用于治疗肢端肥大症、巨人症、消化道出血、急性胰腺炎、转移性肿瘤和血管活性肠肽（VIP）分泌肿瘤，以抑制其激素的分泌。也可用于治疗心理紊乱、癫痫、老年性痴呆等。

4. 生长激素释放激素（growth hormone releasing hormone，GHRH） 1982年Thorner等报告从一肢端肥大症患者的胰腺瘤中提取、纯化，且查明为40或44肽，同年已人工合成。

（1）体内分布：GHRH存在于下丘脑弓状核及腹内侧核，从神经轴突下达正中隆起后部，入垂体门脉系统。除下丘脑表达GHRH基因，它还表达于人类的卵巢、子宫和胎盘，GHRH在这些组织中的功能尚不清楚。

（2）生理作用：GHRH主要是兴奋腺垂体GH的释放，该作用呈剂量依赖性，它与SS共同维持GH释放的双重调节。GHRH并对GH基因的转录、腺垂体细胞的增生和分化具有促进作用。GHRH对肠肽激素分泌没有影响。

（3）分泌和调节：下丘脑腹内侧区有糖感受器，低血糖可使之兴奋而导致GHRH的分泌。去甲肾上腺素刺激α受体兴奋腹内侧核，使GHRH分泌增多，而α-肾上腺素能抑制剂如酚妥拉明则可抑制GHRH的分泌。β-肾上腺素能兴奋剂可抑制腹内侧核，使GHRH分泌减少。L-多巴经脱羧转化为多巴胺后，兴奋多巴胺能神经的弓状核而引起GHRH的分泌，且不被高血糖所抑制。氯丙嗪系节后多巴胺受体的抑制剂，能抑制GHRH的释放。边缘系统的神经末梢属5-羟色胺能，终止于正中隆起，当睡眠慢波出现时，5-羟色胺生成增多即兴奋该神经末梢而促进GHRH的分泌。致热原能促进GHRH分泌可能是通过这一系统，应激和休克时有GHRH的明显升高，也可能是通过神经因素。垂体分泌GH过多后，可通过负反馈抑制下丘脑GHRH的释放。

5. 促肾上腺皮质激素释放激素（corticotropic hormone releasing hormone，CRH） 1981年Vale等从绵羊下丘脑提取液中分离提纯得到，为41肽结构，并已人工合成。

（1）体内分布：下丘脑投射至正中隆起，经垂体门脉系统，释放至垂体。非促垂体性CRH神经元主要位于边缘系统，掌管感觉信息和调节自主神经系统。外周，CRH分布于胎盘、淋巴细胞、自主神经和胃肠道。

（2）生理功能：CRH促进垂体合成阿片-促黑素-促皮质素元（proopiomelanocortin，POMC），POMC在垂体细胞中裂解为ACTH、β-LPH、β-EP、MSH等多肽类物质并释放入血。此效应由第二信使cAMP传导跨膜信息。CRH具有垂体外功能，它是一种脑肠肽，因此CRH除影响摄食行为外，对消化道激素的分泌和胃肠的运动也起作用。CRH可抑制胃酸的分泌，影响胃泌素、胰岛素和胰高血糖素等的分泌，抑制胃排空等。此外，CRH也可参与血压、耗氧量及血糖浓度和行为的调节。CRH可能作为应激反应的中枢调节者，各种应激刺激均可增加前CRH原mRNA水平。在应激状态下CRH增强下丘脑SS的释放，导致生长缓慢，而对生殖功能影响可能是通过POMC系统抑制LH释放。

（3）调节：①糖皮质激素对ACTH的分泌有反馈性抑制作用，其作用部位主要在垂体，对下丘脑神经元也具有抑制作用。ACTH对CRH神经元呈负反馈调节作用。②神经递质对CRH、ACTH的影响：去甲肾上腺素、肾上腺素促进下丘脑CRH释放，也能直接刺激垂体释放ACTH。GABA抑制CRH释放。③炎症因子（IL-1、IL-6、TNF-α等）可促进下丘脑CRH和AVP的合成与分泌，从而促进ACTH和皮质醇分泌。而皮质醇可减轻炎症反应，降低炎症因子水平。

6. 泌乳素调节因子

（1）泌乳素释放抑制因子（prolactin releasing inhibitory factor，PIF）：与其他垂体激素不同，PRL的分泌主要受下丘脑抑制。多巴胺是下丘脑分泌的最主要的泌乳素释放抑制因子。多巴胺在垂体门脉系统的血液浓度足以抑制PRL释放。各种内源性多巴胺受体拮抗剂，例如各种精神类药物，均能升高患者体内PRL水平。中枢神经系统病变（如

颅咽管肿瘤、巨大垂体瘤）若阻断了多巴胺神经元对正中隆起的神经投射或垂体门脉系统血流，会导致垂体多巴胺浓度下降，PRL 升高。

其他下丘脑因子或神经递质也起到辅助 PIF 作用，包括 GABA、生长抑素和降钙素。

（2）泌乳素释放因子（prolactin releasing factor，PRF）：泌乳素释放因子主要有 TRH、催产素、AVP、VIP。它们由投射到正中隆起的视旁下丘脑神经元产生。门脉血液的激素浓度高于外周循环，足以激活垂体 PRL 分泌。组氨酸异亮氨酸肽（peptide histidine methionine），与 VIP 结构相似，与 PRL 应激时分泌有关。

7. 促黑激素释放因子（MRF）及促黑激素释放抑制因子（MIF）　在动物实验中从下丘脑提取液对体外培养的垂体中间部发现有使促黑激素（MSH）释放或抑制其释放的两种不同物质即 MRF 和 MIF。平时以 MIF 的作用为主。有人提出 MIF 为 3 肽即脯-亮-甘氨酰胺；MRF 为 5 肽即半胱-酪-异亮-谷-门冬氨酸。两者均以催产素为激素原。MRF 和 MIF 通过散落在腺垂体的 MSH 细胞调节促黑激素的合成和分泌。

8. 抗利尿激素（antidiuretic hormone，ADH；亦称精氨酸加压素，arginine vasopressin，AVP）　为含有一个二硫键的 9 肽，分子量为 1084。

（1）体内分布：ADH 主要由下丘脑视上核，少量由室旁核大细胞性神经元合成，与神经垂体激素载体蛋白（neurophysin，NP）结合而以神经分泌颗粒形式沿着神经轴突的微管系统向神经垂体转运，并储存于神经垂体。ADH 与催产素两者的载体蛋白不同，但两者的载体蛋白都由 18 个氨基酸组成，相对分子量约为 10 000，乃为下丘脑-神经垂体系统分泌神经元内的激素"载体"。当神经冲动传到神经末梢时，贮存的激素在 Ca^{2+} 的参与下经胞溢作用而将 ADH 与 NP 同时释入血中。

（2）调节：①渗透压：血浆渗透压升高可兴奋位于第三脑室附近的渗透压感受器（渴觉中枢）并刺激视上核释放 ADH，血浆渗透压低则抑制 ADH 释放。②血容量：血容量低可兴奋位于左心房及大静脉内的容量感受器致使 ADH 释放，血容量扩张时则抑制其释放。③体循环动脉压：血压低可兴奋颈动脉窦和主动脉弓的压力感受器使 ADH 释放。④精神刺激：创伤等应激状态均可通过中枢神经系统兴奋 ADH 释放。⑤激素：甲状腺素、糖（盐）皮质激素及胰岛素缺少时血浆 ADH 升高。⑥神经递质：谷氨酰胺能促进 ADH 释放，GABA 对其有抑制作用。

（3）生理功能：①抗利尿：ADH 与远曲小管和集合管的特异性 V_2 受体结合成为激素受体复合物，激活腺苷酸环化酶，使 ATP 转变为 cAMP，从而激活蛋白激酶 A，使水通道蛋白 2 磷酸化并表达于顶面细胞膜上，使肾小管上皮细胞对水的通透性增加，水沿着渗透梯度被动地重吸收。②升血压：ADH 使血管和内脏平滑肌收缩，产生加压作用。生理情况下，存在代偿性血管舒张机制，ADH 的升压效果较弱，但在一些病理情况下，例如其他血压调节机制被破坏（如自主神经功能紊乱、肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制）或全身血管病理性舒张（如肝硬化、败血症），ADH 可表现出强大的升压作用。合成的 ADH 可用于治疗食管静脉曲张破裂出血。③刺激 ACTH 释放：室旁核部分小细胞性神经元合成 ADH，并投射至正中隆起，释放 ADH 至垂体门脉系统，促进腺垂体 ACTH 合成和释放。ADH 和 CRH 通过不同信号转导通路促进 ACTH 合成和释放，故两者起到互相协同作用。

9. 催产素（oxytocin）　含有一个二硫键的 9 肽，与 ADH 仅差两个氨基酸，分子质量约 1000。催产素主要由下丘脑室旁核合成，少部分由视上核合成。

（1）分泌调节：①妊娠临产时，由于子宫体受到膨胀的刺激，或宫颈受压迫和牵引，通过子宫特别是子宫颈部的神经感受器，将冲动传至下丘脑，促进催产素的释放。②吸吮乳头刺激乳房的机械或触觉感受器，神经冲动传入神经脊髓背根，沿着脊髓丘脑束上升至下丘脑反射性引起神经垂体释放催产素。③精神紧张、麻醉和乙醇抑制其释放，而促性腺激素释放激素（GnRH）和雌二醇、睾酮促进其释放。

（2）生理作用：催产素在外周作用主要见于女性：①在妊娠分娩过程中，促进子宫平滑肌收缩，能催产和防止产后出血。②催产素能促使乳腺肌上皮细胞收缩，引起泌乳。催产素对男性有何功能还不清楚，在动物试验中发现外源性催产素可促进精曲小管平滑肌收缩，促进精子的输送，该现象在人类尚未证实。中枢神经系统还存在小细胞性神经元分泌催乳素，起神经递质作用，可能参与母性行为的产生。

10. 其他神经肽　除上述促垂体激素类神经肽外，在下丘脑及脑组织中尚发现下列其他几类神经肽：①脑肠肽类：如血管活性肠肽（VIP）、缩胆囊肽（CCK）、胰高血糖素、胰岛素、垂体腺苷酸环化酶激活肽（PACAP）等。②内源性阿片肽（EOP）类：如脑啡肽（ENK）、内啡肽（END）、强啡肽（DYN）等。③垂体激素类：如腺垂体激素 ACTH、GH、PRL、MSH。④另有神经肽：如神经降压素（NT）、P 物质（SP）、血管紧张素Ⅱ（AT-Ⅱ）、降钙素、内皮素（ET）、神经肽 Y（NPY）、心钠素（ANF）等。

（六）下丘脑生理　下丘脑的生理功能复杂，可概括为下列三方面。

1. 调节垂体激素的分泌。

2. 大脑皮质下自主神经的最高中枢在下丘脑，即交感和副交感神经受下丘脑的调节。

（1）对交感神经系统的调节：交感神经的皮质下最高中枢可能在下丘脑后部。当该区受刺激时则交感神经兴奋，可引起瞳孔散大、眼裂增宽、眼球突出、心跳加快、内脏和皮肤血管收缩、血压升高、呼吸加快、支气管平滑肌松弛舒张、胃肠道蠕动和分泌功能抑制、血糖升高、凝血时间缩

短、脾脏收缩等一系列反应。因此，交感神经的兴奋使机体能量消耗增加，器官功能活动增强。当下丘脑后部破坏时，则出现嗜睡、昏沉、体温降低等症状。

（2）对副交感神经系统的调节：副交感神经的皮质下最高中枢可能在下丘脑的前部和中部。兴奋时引起神经末梢乙酰胆碱的分泌。表现为瞳孔缩小、唾液分泌增加、心跳减慢、血管扩张、血压降低、胃肠蠕动和消化腺分泌增加、膀胱与直肠收缩。总之副交感神经的兴奋可抑制机体的耗损，增加积储，与交感神经起拮抗作用。当下丘脑视前区破坏时则副交感受抑制。

3. 下丘脑是人体重要生命活动中枢之一，其主要功能如下：

（1）能量平衡和营养物的摄取：系通过下丘脑腹内侧核饱食中枢与腹外侧核嗜食中枢进行调节。血糖在动静脉中的差异、血中游离脂肪酸的浓度、胰岛素的含量以及生长激素的水平等均可对上述两个中枢起直接的刺激或抑制作用。

（2）水的平衡：水的摄取和排出决定于血浆渗透压和血容量。当血浆渗透压升高，血容量下降时可刺激下丘脑视上核及室旁核分泌 ADH 以加强水的吸收。血渗透压增高时又可刺激下丘脑口渴中枢而使饮水量增加。

（3）觉醒（防御）与睡眠：当下丘脑后区大脑脚处受刺激时可引起防御反应，遭到破坏时可表现为发作性嗜睡，甚至昏睡。

（4）体温调节：下丘脑的前部、前连合和视交叉之间与身体的散热可能有关，主要通过皮肤血管扩张和排汗（副交感神经）调节，而下丘脑的后侧部，则可能与保热和产热有关，主要通过肌肉的紧张性和皮肤血管收缩（交感神经）进行调节。下丘脑前部有病变则发生高热，后侧部病变可引起体温过低。现认为前部是中枢体温感受器的部位，后部可能是体温"情报"整合处理处。实验证明产热与散热反应均可由刺激下丘脑前部而引起，刺激下丘脑后部则反应不显著。

（5）情感行为：下丘脑的情绪反应不仅决定于丘脑与皮质的关系，即在皮质完整时，如刺激乳头体、破坏下丘脑的后腹外核、视前核有病变时均可引起精神症状，包括兴奋、病理性哭笑、定向力障碍、幻觉、激怒以及冲动行为等。

（6）性的功能、成熟和生殖：由下丘脑脊髓纤维及下丘脑垂体纤维，通过神经体液调节性的功能，使其成熟和保证生殖。当下丘脑视神经交叉前上部及弓状核、乳头体和灰结节等处受到刺激或破坏时则影响 GnRH 的分泌，可使性功能低下或性早熟。

（7）调节心血管活动：下丘脑后方受刺激时，有血压升高及心率加快；下丘脑前方受刺激时则血压降低及心率减慢。当整个下丘脑均受损时，则血压的变化更为复杂，不稳定，伴心跳减慢，有时出现冠状动脉供血不足的征象。

（8）生物钟（biological clocks）：在机体内有些组织、器官、系统的功能活动，呈现大约以 24 小时为界的周期性变化，如体温、血浆成分的浓度水平，内分泌激素的分泌，睡眠与觉醒等。此称为生物钟或昼夜节律。而神经系统其他部分广泛受损时则不受影响。当下丘脑损伤时，昼夜节律即严重失调和紊乱。

【垂体】

垂体（pituitary gland）是人体内分泌系统中主要的中枢性内分泌腺。垂体由腺垂体与神经垂体组成。前叶大部分为腺垂体，分泌促肾上腺皮质激素、生长激素、泌乳素、促黄体素、促卵泡素及促甲状腺激素等，作用于周围内分泌腺（靶腺）及全身各脏器及组织。后叶大部分为神经垂体，贮藏下丘脑分泌的抗利尿激素及催产素。

（一）垂体解剖概述　腺垂体来自外胚层的原始口腔，神经垂体来自外胚层的原始间脑。

垂体位于颅底蝶鞍内，外面被有坚韧的硬脑膜，顶部以硬脑膜内层形成的鞍膈与颅腔隔开，硬脑膜顶能够保护垂体免受波动的脑脊液压力的压迫。鞍膈中央有孔，直径为 2～11mm，孔内通过垂体柄向上以漏斗部与下丘脑相连。垂体上方有视神经交叉、视束及第三脑室底部，视交叉及中央结构非常容易受到垂体肿瘤的压迫，因为这是抬高鞍膈抵抗力最薄弱的位置。外侧毗邻为海绵窦，海绵窦内有颈内动脉、动眼神经、滑车神经、展神经和三叉神经眼支与上颌支，因此海绵窦容易受到鞍内结构扩张的影响。后方有大脑脚、脑间池及动眼神经根部，前下方凭蝶鞍的前壁及底与蝶窦相隔开。

垂体呈卵圆形，其横径为 9～12mm，前后径 7～10mm，高 6～9mm，重约 0.5g，女子每次妊娠期腺垂体增生肥大 1～2 倍，故垂体较男性为大而重。

垂体的血液供应来自颈内动脉分支——垂体上动脉和垂体下动脉。垂体上动脉分支后在垂体内又汇集形成一个特殊的门静脉系统。垂体上动脉进入垂体上端后立即分支，在正中隆起处构成丰富的毛细血管丛，形成门脉的初级丛，此组血管再集合形成若干条静脉干，称为门静脉，沿垂体柄下行到前叶腺垂体，再分支形成毛细血管丛（前叶的血窦），垂体下动脉从垂体下端进入分布于神经垂体，静脉血入蝶鞍两侧的海绵窦中（图 15-2-2）。

垂体的神经主要来自下丘脑，这些神经纤维的一部分终止于正中隆起的毛细血管丛，一部分直接通过漏斗部到达后叶，构成视上核及室旁核垂体束。另外，垂体也接受少量的交感神经，这些神经随动脉而来起调节血供的作用。

1. 腺垂体　是腺体的大部分，光学显微镜下示腺细胞排列成索状或团状，在细胞之间有丰富的血窦。

（1）远侧部：占垂体面积的 75%，外面包有被膜。上皮细胞有下列 4 种。

1）滤泡细胞：具有星状突起，产生各种生长因子，包括碱性成纤维细胞生长因子（bFGF）和白细胞介素 6（IL-6）。

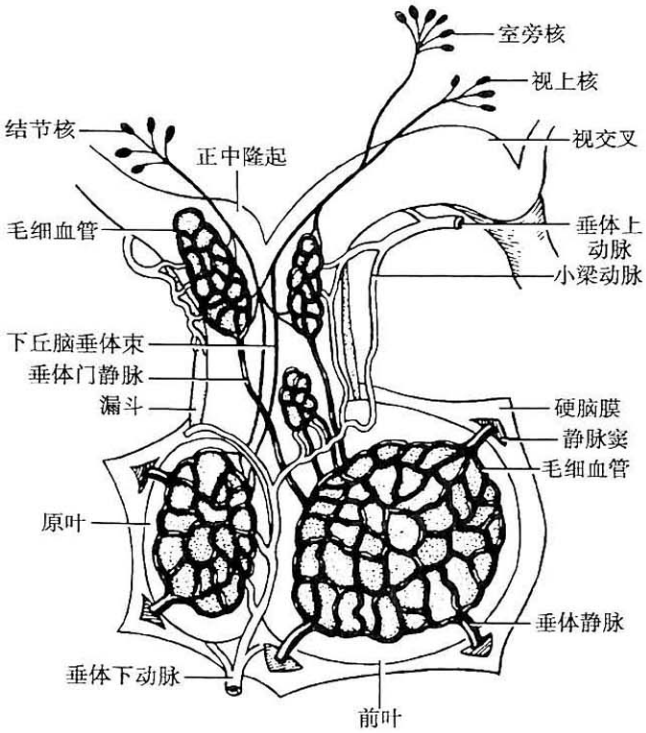


图 15-2-2　垂体的血液供应(门脉系统)和神经支配

2）嗜酸性细胞：约占远侧部细胞总数的37%～44%，细胞体呈圆形或卵圆形，细胞质中含有大小不等的红色嗜酸性颗粒，分泌生长激素(GH)和泌乳素(PRL)。

3）嗜碱性细胞：约占远侧部细胞总数的11%，细胞体较大，呈球形或多边形，细胞质中含有许多大小不等的蓝色嗜碱性颗粒。此类细胞能生物合成和分泌促卵泡素(FSH)、黄体生成素(LH)，促甲状腺激素(TSH)和促肾上腺皮质激素(ACTH)。在ACTH细胞内除合成与分泌ACTH外，还能合成其他相关肽，如β-促脂素(β-LPH)、β-内啡肽(β-END)及促黑激素(MSH)。这些物质均来自一个共同的前体——鸦片-促黑素-促皮质素原(POMC)。

4）嫌色细胞：约占前叶腺细胞总数的50%，细胞较小，常聚集成群，细胞分化不清，细胞着色较淡，在光学显微镜下无颗粒，故以往认为该细胞无激素分泌功能。近年来应用电镜及过碘酸-雪夫(即PAS法)或醛复红染色后，发现腺垂体有五种细胞，细胞质中有丰富的粗面内质网和发达的高尔基体，并均有大小不等内含激素的颗粒。此五种细胞命名为：①泌乳素细胞，分泌PRL，细胞质颗粒直径最大，约400～1200nm；②生长激素细胞，分泌GH，分两型：颗粒致密型，颗粒直径为350～450nm；颗粒稀少型，颗粒直径为100～750nm；③促肾上腺皮质激素细胞，分泌ACTH及β-LPH(β-促脂素)，颗粒直径约250～400nm；④促性腺激素细胞，分泌GnH(包括FSH与LH)，颗粒直径约100～250nm；⑤促甲状腺激素细胞，分泌TSH，颗粒直径最小，为100～200nm。目前认为嫌色细胞是一种未分化的干细胞，或是经特别强烈的分泌活动而排空了颗粒的细胞。

(2) 结节部：结节部围绕神经垂体的漏斗。这部分的血液供应特别发达，前往远侧部的垂体上动脉在此分支，并合并成垂体门静脉。其中有类似远侧部细胞，有丰富的致密分泌颗粒。免疫组化证明为TSH、FSH、LH细胞。近年又发现有丰富的褪黑素。

(3) 中间部：位于远侧部与神经垂体之间，在人胚胎时期有明显的裂隙，幼儿时期仍可见，但成年时期已消失。

2. 神经垂体　神经垂体包括正中隆起、漏斗柄及神经部。正中隆起位于漏斗的背部，第三脑室漏斗隐窝的周围，是脑和腺垂体在功能上起重要作用的场所。下丘脑的肽类激素、脑肽和神经递质释放至正中隆起后，可被其中的伸展细胞所摄取，转送到脑脊液再进入血液循环。另一方面，它也可从脑脊液摄取神经激素而将其送到正中隆起。所以伸展细胞是一种具有转运功能的细胞。因此，在脑脊液与垂体门静脉毛细血管之间存在双向的运输关系。神经部是由神经胶质细胞(又称垂体细胞)及神经纤维组成，由视上核和室旁核神经细胞分泌的ADH(AVP)和缩宫素颗粒直径约100～300nm，在神经垂体激素载体蛋白(neurophysin)帮助下沿着漏斗部到达神经部，储存于神经纤维及其末端膨大成为大小不等的球状小体，又称为赫林小体(Herring body)，当下丘脑视上核及室旁核神经元被兴奋时，储存于赫林小体内的激素可释放到血液中发挥作用。

(二) 腺垂体激素　腺垂体分泌下列激素：促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone，ACTH)、β-促脂素(β-lipotropin，β-LPH)、生长激素(growth hormone，GH)、泌乳素(prolactin，PRL)、黄体生成素(luteinizing hormone，LH)、促卵泡素(follicle stimulating hormone，FSH)，LH及FSH又称促性腺激素(gonadotropic hormone，GnH)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone，TSH)、促黑激素(melanocyte stimulating hormone，MSH)。

1. 促肾上腺皮质激素(ACTH)及β-促脂素(β-LPH)　鸦片-促黑激素-促皮质素原(proopiomelanocortin，POMC)系由垂体内ACTH细胞所产生的前体蛋白，含有265个氨基酸，包括三个组成部分：①ACTH在分子中央；②β-LPH；③N-POMC。此外前体尚连有26个氨基酸残基的信息肽。POMC在ACTH细胞中经激素原转化酶作用下裂解为ACTH、β-LPH、β-EP、MSH等多肽。

(1) 体内分布：ACTH是由39个氨基酸所组成的单链多肽，分子量约为4500，其生物活性有赖于N端24个氨基酸的完整顺序，关键活性基团似在氨基酸5～10。ACTH可裂解为α-MSH(1～13)，即促黑激素和类促肾上腺皮质激素中叶肽(corticotropin like intermediate lobe peptide，CLIP)(18～39)。垂体内ACTH含量约300μg，每天分泌量约100μg。血浆浓度波动范围较大，呈昼夜节律，晨8时约为100pg/ml，午夜0～10pg/ml。血浆内半衰期5～15分钟。

（2）生理功能

1）对肾上腺皮质的作用：ACTH 的主要作用为维持肾上腺腺体大小、结构和功能，促进肾上腺皮质合成并分泌皮质激素，以肾上腺糖皮质激素为主。ACTH 也促进肾上腺源性雄激素的合成和分泌，对盐皮质激素作用较小。临床上可观察到继发性肾上腺皮质功能不全（即 ACTH 分泌不足）的患者仅表现为糖皮质激素缺乏，而原发性肾上腺皮质功能不全的患者表现为糖皮质激素和盐皮质激素同时缺乏。

2）对肾上腺以外的作用：①对内分泌系统作用：对肾上腺外类固醇代谢的影响为可使肾上腺皮质激素的降解减慢；促进垂体分泌生长激素及胰岛 β 细胞分泌胰岛素；加强肾上腺髓质中酪氨酸羟化酶和多巴胺羟化酶的作用，促进肾上腺素的合成；合成的 24 肽 ACTH 有促进 GH 分泌的作用。②对代谢作用：在脂代谢中能动员脂库中储存的脂肪，使三酰甘油水解为甘油和游离脂肪酸，使血浆中游离脂肪酸增多；可能是激活了激素敏感性脂酶的关系，ACTH 可使脂肪的氧化加速，生酮作用增强；对糖代谢能降低血糖，增加葡萄糖耐量，促进糖进入肌细胞，增加肌糖原含量；对蛋白质可促进肌细胞摄取氨基酸，抑制甘氨酸转变为尿素。③对神经系统作用：短期注射 ACTH 可使大脑活动增强，脑电图电压增高，有时甚至可引起抽搐，长期注射反使大脑活动减弱。ACTH 的片段称为 ACTH 肽类，与精神活动和学习记忆有关。ACTH 几乎对各种发育中的中枢神经均有营养作用。④对心脏和肾脏作用：ACTH 可增加心率。刺激球旁细胞，使其颗粒增多，分泌较多的肾素。⑤ACTH具有免疫调节作用：它可通过促进皮质醇的合成和释放而间接地作用于免疫系统，也有直接作用。ACTH 对免疫系统的作用主要是抑制性的，它可抑制抗原刺激机体产生抗体的能力。

（3）分泌和调节

1）下丘脑主要通过分泌 CRH 刺激腺垂体 ACTH 的合成和释放。AVP 有协同 CRH 促 ACTH 分泌。

2）反馈调节：血浆糖皮质激素水平对 CRH-ACTH 起负反馈调节作用，皮质醇能抑制 ACTH 释放、降低 ACTH 对 CRH 的反应性，抑制 CRH 的分泌。长期暴露于糖皮质激素（>24 小时）对 HPA 轴的抑制会持续数日以上。

3）神经调节：应激性刺激如低血糖、创伤、精神刺激、抑郁、致热原等，可通过高位中枢神经递质作用于下丘脑，增加 CRH-ACTH 的分泌。

4）分泌的昼夜节律：正常人晨 6～8 时最高，午夜最低，次晨又高，24 小时呈“V”形曲线分泌。

5）神经递质和神经肽的调节：神经递质中 5-HT、NE 及 HA 可刺激 ACTH 分泌，而 GABA、DA 及 EOP 则抑制 ACTH 分泌。神经肽中 VIP 与 NPY 可使 ACTH 分泌增多而 SP 与 SS 则抑制 ACTH 分泌。

6）调节 ACTH 分泌的其他因素：①腺垂体细胞自分泌与旁分泌调节：乙酰胆碱、EGF、AT-Ⅱ、IL-6 可增加 ACTH 分泌。激活素、嗜铬粒蛋白 A 可降低 ACTH 分泌。②细胞因子对 ACTH 分泌调节：TNF-α、IL-6、IL-2、胸腺素均可增加 ACTH 分泌。

2. 生长激素（GH）　人 GH 是由 191 个氨基酸组成的单链多肽，相对分子量约为 21 500，生物活性片段位于氨基端 134 个氨基酸，羧基端的 1/3 部分无生物活性，但可能对 GH 分子有保护作用。

（1）体内分布：每个垂体贮藏 GH 约 4～8mg，血循环中还有一种分子量较大的 GH，称大 GH，占血浆免疫活性 GH 的 10%～30%。GH 的分泌受多种生理条件的影响，包括饥饿、进食、睡眠、运动、血糖水平波动等因素，昼夜间血 GH 有很大波动，在深睡 1 小时后 GH 分泌最高，且呈脉冲性分泌，成人分泌率为 0.75～3mg/d，成人基值一般不超过 3ng/ml，小儿较高，新生儿脐血可达 30ng/ml 以上，血浆中 GH 半衰期为 20～50 分钟。

（2）生理功能

1）对人体的影响：直接作用于全身的某些组织细胞，如肝、肌肉、脂肪和造血组织等或通过生长激素介质使之增生肥大；促进机体的生长。

2）对骨骼的作用：促使骨骼增长和加大（巨人症）；骨骺部加宽和外生骨疣（肢端肥大症）。GH 并不对骨骼和结缔组织起直接作用，GH 的促生长作用主要通过胰岛素样生长因子（IGFs），尤其是 IGF-1 介导。后者系一多肽，主要来源于肝脏，骨中的 IGF-1 作用还可通过旁分泌来介导。

3）对代谢的影响：①蛋白质代谢：促进蛋白质的合成，GH 在胰岛素协同作用下可促使氨基酸进入肌细胞加速细胞核内 DNA 和 RNA 的合成，或提高已合成的 RNA 的活性；②脂肪代谢：动员储存的脂肪供机体应用，故血中游离脂肪酸增加，氧耗量及生热增加，血酮增多，在胰岛素分泌不足时可引起酮症；③糖代谢：急性实验中 GH 静注后早期有胰岛素样作用，使血糖下降，但持久注射则无此作用。GH 有抑制肌细胞葡萄糖磷酸化的作用，减少外周组织对葡萄糖的利用，并使细胞对葡萄糖的摄取减少，加强肝糖原异生，使血糖升高。因此，GH 与胰岛素在糖代谢的调节中存在着相互拮抗的作用。长期过度的生长激素与高血糖对胰岛 β 细胞的持久刺激，可促使后者功能趋于衰竭，产生继发性糖尿病；④水、盐代谢：使尿中钠、钾、镁、氮和无机磷排出减少，使钙、磷代谢呈平衡，尤其在活动性肢端肥大症中，肾小管再吸收磷增加，血磷有轻度增高，有临床意义。其余电解质浓度一般正常。

4）分泌和调节：主要受下丘脑释放的 GHRH 与 GHIH（即 SS）两者的双重调节。外周胃肠黏膜神经内分泌细胞分泌的生长激素释放肽葛瑞林（ghrelin）能促进 GH 分泌。GH 作用于肝脏产生 IGF-1，IGF-1 对 GHRH-GH 轴起负反馈调节作用。低血糖可刺激下丘脑腹内侧核葡萄糖受体使 SS 减少导致 GH 的分泌增多。应激情况下 GH 升

高，可能是通过神经因素。熟睡1小时后，GH分泌明显升高，可超过40ng/ml，可能与睡眠后的5-羟色胺升高有关。在正常人多巴胺可兴奋GHRH-GH升高，但对肢端肥大症却能抑制GH的分泌。输入某些氨基酸（如精氨酸）可引起GH分泌增加，而有利于机体利用氨基酸合成蛋白质。血浆GH升高，对下丘脑分泌GHRH具有直接的负反馈作用。TRH对正常人没有诱发GH释放的作用，但对肢端肥大症及肾衰竭患者可以显著地刺激GH释放，而且不被SS所抑制。ADH可刺激GH释放，有人认为ADH在应激状态下可能起GHRH作用，而使GH释放。雌激素可使垂体GH分泌。神经递质胆碱能和阿片肽调节GH分泌的机制可能通过抑制SS的释放。神经肽Y对GH分泌的调节可能通过减少GRH分泌或增加SS的释放。甘丙肽主要通过抑制GRH分泌而影响GH分泌。垂体旁分泌调节：如PRL细胞和TSH细胞产生的VIP及滤泡星状细胞产生的IL-6对GH分泌都有兴奋作用。

3. 泌乳素(PRL)　1977年才阐明人类PRL的氨基酸顺序为199肽，分子质量约为22 000，由腺垂体PRL细胞所合成和分泌，在外周循环中以单体、二聚体、多聚体形式存在，单体PRL是最具生物活性的形式。成年男性基础值为6.2ng/ml±0.6ng/ml，女性为9.0ng/ml±0.6ng/ml，血浆PRL呈脉冲性波动亦呈昼夜改变，熟睡后期达高峰，可5倍于基值，睡时持续升高，直至次晨苏醒后迅速下降。妊娠第8周PRL即开始升高，至38周达高峰，产后如不授乳则1～2周降至正常，哺乳期可出现短暂高峰，可上升10～20倍。

(1) 生理功能：主要促进乳腺的生长、发育和乳汁的形成，但尚需多种其他激素参与，如乳腺管生长需生长激素、糖(盐)皮质激素、雌激素。乳腺腺泡增生需雌激素、孕酮、胎盘泌乳素。产后泌乳时尚需生长激素、催产素、胰岛素、甲状腺激素等。PRL尚有抑制GnH的作用，作用水平可能在性腺及下丘脑而非垂体。人类卵巢激素的生物合成需要PRL的协同作用。PRL可增强LH对睾丸间质细胞的作用，从而增加睾酮的生成。PRL对体液及细胞免疫都有促进作用。PRL还具有一定的促生长作用。

(2) 调节：①一般情况下，PRL受到以多巴胺为主的多种下丘脑PIF抑制，但在妊娠、分娩与产后哺乳者则PIF受抑制，从而垂体PRL大量释放；②应激情况下，通过中枢作用于下丘脑可使PRF分泌增加，引起PRL的分泌增多而导致溢乳；③吸吮乳头的机械刺激，可通过神经-内分泌反射，兴奋PRL和缩宫素的分泌；④药物：左旋多巴和溴隐亭等多巴胺能物质，使血浆PRL下降；多巴胺能阻断药如丁酰苯类的氟哌啶醇，吩噻嗪类的氯丙嗪和奋乃静，甲氧氯普胺等使血中PRL升高。其他中枢神经药物如地西泮、利血平、舒必利、匹莫齐特、吗啡等均可引起PRL增高；⑤TRH促进血浆PRL释放，雌激素促进PRL细胞增生和促进PRL分泌的作用；⑥神经递质：NE和5-HT均可引起PRL的分泌增加。而Ach则使PRL分泌减少；⑦旁分泌或自分泌调节：AT-Ⅱ、VIP可刺激垂体PRL分泌。ACTH细胞合成和释出Ach通过M受体抑制PRL分泌。IL-2抑制PRL分泌，而IL-6则促进PRL释出。

4. 促性腺激素(GnH)　包括LH与FSH，属糖蛋白类激素，均具有α与β两个亚基，两者α-亚基相同，均由89个氨基酸组成，各自激素的特异性在于β-亚基。FSH的相对分子量约37 000，LH为28 000，FSH和LH分别由210和204个氨基酸组成；它们的β-亚基均有115个氨基酸。FSH在第7及第24位的两个门冬酰胺上，LH在第13及第30位的两个门冬酰胺上均各有一个糖基化结构。FSH与LH每日呈脉冲性分泌，加以每月周期性改变，故变异范围颇大。FSH分泌率20～50IU/d，血浆半衰期6小时。LH分泌率500～1000IU/d，血浆半衰期70分钟。

(1) 生理功能

1) FSH：①在女性，与卵巢颗粒细胞上FSH受体结合，促使雌激素合成和分泌，促进颗粒细胞的增殖。促进卵泡发育成熟，能刺激卵泡液分泌增加。②在男性，与睾丸Sertoli细胞和生精小管上FSH受体结合，促进精子成熟。协同睾酮促进睾丸精曲小管的生长及精子生长。

2) LH：①在女性，与卵泡膜细胞上LH受体结合，促进卵巢源性雄激素及雌激素前体合成和分泌。协同FSH使卵泡成熟、排卵。随后使卵泡转变为黄体。②在男性，与睾丸间质细胞(Leydig细胞)上LH受体结合，促进间质细胞增殖，并合成分泌雄激素。

3) 女性GnH在月经周期中的变化：月经周期是由卵巢产生的性激素和下丘脑-垂体轴神经互相调节的结果。周期第1天，卵巢中只有小体积的卵泡，卵泡细胞只能产生少量的雌二醇。因此，对下丘脑-垂体轴的负反馈水平较低，LH脉冲频率相对较快（每60分钟一次），FSH水平比起周期其他时间只是轻度升高。FSH促进卵泡发育，导致卵泡雌二醇产生增多，对下丘脑-垂体轴产生负反馈。负反馈作用增加使LH脉冲分泌降低至每90分钟一次左右。随着优势卵泡不断生长，分泌更多雌二醇，雌二醇的正反馈作用被触发，导致GnRH释放增加，LH和FSH暴发式分泌，作用于发育完善的卵泡壁，并导致卵泡壁分解，使卵子排入输卵管，如果遇到精子，将发生受精。排卵后会导致卵泡壁细胞重组，产生黄体，分泌大量孕酮和雌二醇，对下丘脑-垂体轴产生负反馈作用，LH脉冲频率下降。如果卵子没有受精发育成胚胎分泌hCG，黄体会在14天后自发退化，孕酮和雌二醇分泌减少，减少对下丘脑-垂体轴的负反馈，使FSH和LH分泌增加。孕酮水平下降也会导致子宫内膜剥脱出血，一个新的周期开始(图15-2-3)。

(2) 调节

1) 女性GnH的分泌调节：①下丘脑通过分泌不同脉冲频率和幅度的GnRH调节垂体FSH与LH的释放，而FSH与LH对下丘脑GnRH的分泌，可能具负反馈抑制作

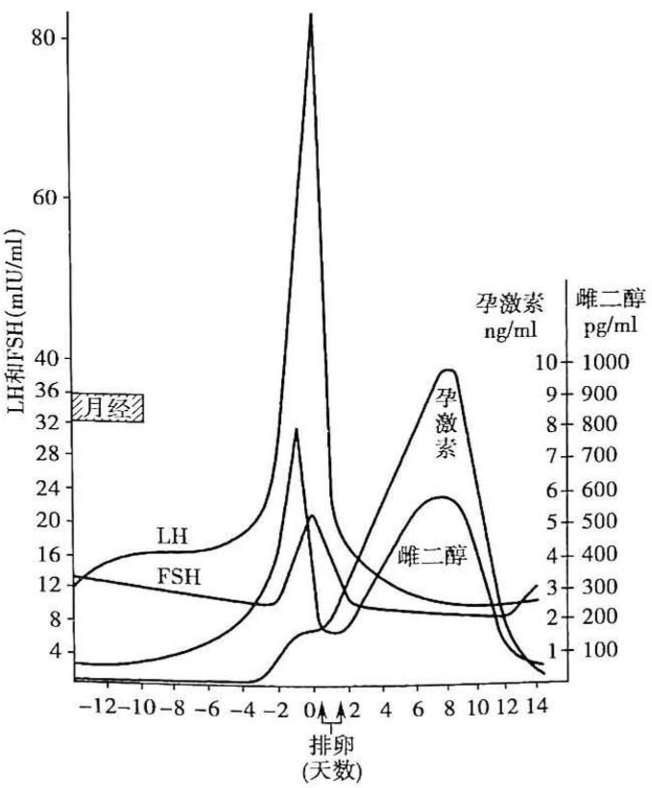


图 15-2-3　月经周期中性激素的变化

用。长期低浓度雌激素可负反馈调节 GnRH，而排卵前高浓度雌激素则可促进 GnRH 和 LH、FSH 释放。②神经系统，神经递质的调节：感官刺激(声、光、气味等)以及心理状态、情绪波动、外界刺激等均对 GnH 的分泌有显著影响，去甲肾上腺素及多巴胺可使下丘脑 GnRH 释放，从而促进 GnH 的分泌，而 5-羟色胺及褪黑素(melatonin)的作用则与之相反。③卵巢分泌的性腺肽抑制素(inhibin)对 FSH 有抑制作用，活化素(activin)对 FSH 有促进作用。

2) 男性 GnH 分泌的调节：①下丘脑 GnRH 兴奋垂体分泌 LH 及 FSH。LH 可促进睾丸间质细胞分泌睾酮，睾酮及其芳香化产物雌二醇对下丘脑起反馈抑制作用；FSH 协同睾酮促使睾丸精曲小管生长及精子形成，精曲小管中 Sertoli 细胞产生一种抑制素(inhibin)，对下丘脑起反馈抑制作用，男性 GnH 的分泌为持续性而不存在周期变化。②神经系统影响：精子的发生受大脑皮质-下丘脑、嗅脑-下丘脑以及上丘脑、松果体结构的控制调节。

雌激素单独或与孕酮协同可影响腺垂体对 GnRH、DA、TRH 的反应。在女性，它们可直接影响 GnRH 神经元或间接通过神经递质如 NE、NPY、5-HT、EOP、GABA 等，来增加下丘脑 GnRH 的合成或释放。

5. 促甲状腺激素(TSH)　TSH 属糖蛋白类激素，相对分子量为 28 300，约 15%为糖基化成分，其蛋白质部分由 α 与 β 两个亚基组成。人 TSHα-亚基含 92 个氨基酸(相对分子量为 13 600)，与 FSH、LH 及绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin，hCG)的 α-亚基相同。β-亚基含 118 个氨基酸(相对分子量 14 700)，垂体内 TSH 含量约 300μg，分泌率为 109.2μg/天，半衰期 53.4 分钟，正常血浆浓度为 2ng/ml±1ng/ml。

(1) 生理功能：①促使甲状腺增生肥大，血流增加，使甲状腺滤泡上皮细胞变成高柱状；②促进甲状腺激素的释放，在 TSH 兴奋下可见甲状腺上皮细胞从顶端向滤泡腔伸出伪足吞饮胶质，形成胶质小滴，在溶酶体酶系作用下甲状腺球蛋白裂解而释放出甲状腺素(thyroxin，T_4)、三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine，T_3)及碘化酪氨酸；③促进甲状腺激素合成，较之上述 T_3、T_4 的释放出现较晚，TSH 促进甲状腺滤泡上皮细胞摄取碘，增强碘化物过氧化物酶的活性，促进碘的有机化，形成碘化酪氨酸，并使其偶联形成 T_3、T_4；④增进甲状腺组织的能量代谢，首先是葡萄糖的氧化和磷脂的合成加强，随后 RNA 与蛋白质(包括甲状腺球蛋白)的形成相继增加；⑤促进脂肪溶解，释放游离脂肪酸。

(2) 调节：①下丘脑分泌 TRH 促进垂体 TSH 合成和分泌。下丘脑对 TSH 分泌的调控还受两个抑制因子——生长抑素和多巴胺的影响。②甲状腺激素对垂体 TSH 的分泌具负反馈作用，降低 TSH 细胞对 TRH 的反应性。其作用部位在垂体 TSH 分泌细胞核内的甲状腺激素特异性受体，此受体对 T_3 的亲和力远较 T_4 为强，可达 20 倍。因此，在垂体起反馈作用者主要是 T_3，但在垂体细胞内 T_4 可脱碘变成 T_3。③中枢神经系统：去甲肾上腺素能兴奋 TRH 的合成，从而促进垂体 TSH 的分泌，机体受冷后的 TSH 分泌增加即经此途径。④TSH 的分泌有昼夜节律变化，高峰在晚上 23:00～24:00 时，上午 11:00 时最低，此种节律似与睡醒规则有关，但机制不明。⑤激素：雌激素则升高基础 TSH 分泌。糖皮质激素可通过抑制 TRH 的释放，从而使垂体分泌 TSH 减少。

6. 促黑激素(MSH)　人腺垂体散在分布的 MSH 细胞合成和分泌 MSH。MSH 可分为 α-MSH、β-MSH、γ-MSH($γ_1$-MSH、$γ_2$-MSH 和 $γ_3$-MSH)。α-MSH 由 13 个氨基酸组成，相对分子量为 1655。β-MSH 由 22 个氨基酸组成，相对分子量为 2659。$γ_1$-MSH、$γ_2$-MSH 和 $γ_3$-MSH 分别由 11、12 和 27 个氨基酸组成。相对分子量分别为 1513、1571 和 2941。

(1) 生理功能：①MSH 主要作用于黑色素细胞：黑色素细胞存在于皮肤、毛发、眼虹膜色素层、视网膜色素层以及软脑膜等处。MSH 的主要作用是促进黑色素的合成，加深皮肤和毛发的颜色。②α-MSH 通过影响 GH 分泌促进胎儿生长发育。并参与对 PRL 和 LH 分泌的调节。抑制胰岛素的释放。③MSH 在心血管功能的调节中发挥重要作用，可使血压降低、心跳变慢等。④MSH 具有溶脂作用，刺激甲状腺功能，参与雄激素协同刺激皮肤皮脂腺分泌皮脂及刺激诸如包皮腺等特殊皮脂腺分泌，影响性行为有关的活性物质。⑤可调节免疫功能。α-MSH 对各种炎症都有很强的抑制作用，又有退热作用。

(2) 调节：主要受下丘脑释放的 MIF 与 MRF 两者的

双重调节。此外，CRH、TRH、5-HT 和 HA 可促使 α-MSH 释放，糖（盐）皮质激素 NE、E、DA 和 GABA 均可抑制 MSH 细胞释放 MSH。

参考文献

1. Melmed S. The pituitary. 3rd ed. London: Academic Press, 2011.

2. Low MJ. Neuroendocrinology//Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.

第二节　下丘脑-垂体功能检查

杨永年

下丘脑神经内分泌细胞可以把传入的神经信号转变为分泌激素的功能，并将此种"下丘脑调节激素"储存，当机体需要时进行释放并经下丘脑-垂体门脉循环输送，后对腺垂体的分泌功能进行调节。每一种腺垂体激素的分泌均呈脉冲式，下丘脑调节激素分别与各相应的腺垂体细胞的膜受体特异地高亲和结合，借以调节此种垂体细胞的相应促激素分泌；除泌乳素外，腺垂体促激素都受到其相应靶腺激素的反馈调节（表 15-2-1）。故下丘脑-垂体轴功能测定不仅对其储备功能，而且对各个靶腺的功能状态的确定均有重要意义。当前免疫标记测定已可精确测定血浆各种垂体促激素以及各种主要的下丘脑激素：促甲状腺激素释放激素（TRH）、促性腺激素释放激素（GnRH）（即黄体生成素释放激素，LHRH）、促肾上腺皮质激素释放激素（CRH）、生长激素释放激素（GHRH）和生长激素释放抑制激素（GHIH）（即生长抑素），并已在临床上普遍应用，使下丘脑-垂体轴储备功能得以精确的判断。除此以外，此组试验对于有关靶腺疾病诊断也有重要价值；相关垂体激素的测定亦是衡量腺垂体功能的重要依据，两者必须相互配合与参照，以求得正确的判断。依据此类测定而确定的有关治疗将伴随患者一生，因此对其测定结果的判断必须仔细、慎重。

表 15-2-1　下丘脑、垂体和靶腺分泌的对应关系

下丘脑调节激素	垂体促激素	靶腺	反馈激素
TRH	促甲状腺激素（TSH）	甲状腺	T_3 和 T_4
LHRH	黄体生成素（LH）	性腺	E_2（女），T（男）
LHRH	促卵泡素（FSH）	性腺	抑制素、E_2（女），T（男）
GHRH	生长激素（GH）	多种	IGF-1
PIF(DA)	泌乳素（PRL）	乳腺	?
CRH、AVP	促肾上腺皮质激素（ACTH）	肾上腺皮质	皮质醇
ADH(AVP)	Herring 小体（位于神经垂体，可储存 AVP）	肾集合管等	血钠浓度

注：IGF-1：胰岛素样生长因子-1（又称生长介素-C）；PIF：泌乳素释放抑制因子；DA：多巴胺；ADH：抗利尿激素；AVP：精氨酸加压素，与 CRH 互相协同对 ACTH 分泌有重要调节作用，但不影响其他垂体激素的分泌；E_2：雌二醇；T：睾酮

一、垂体激素测定的临床意义

（一）腺垂体激素

1. 血清 ACTH　ACTH 分泌是阵发的突然释放，导致血皮质醇急速升高。ACTH 昼夜节奏性分泌的幅度放大而非频率的增加形成了 ACTH 的昼夜节律：经过 3～5 小时深睡眠后在觉醒前后数小时分泌达高峰，然后整个上、下午从高峰上渐渐下落，傍晚可进一步下降，在熟睡后 1～2 小时达最低点。作息正常的人晨 6～8 时最高，午夜最低，然后从谷底上升，24 小时呈现"V"形的峰谷波动。有时午后与晚餐后可有脉冲式分泌，这与食物蛋白含量有关，此时其分泌曲线可呈锯齿形。下丘脑的视上核可能是导致人体生理昼夜节律性的内源性起搏点。有人给正常人持续滴注 CRH，而血浆 ACTH 分泌昼夜节律性依然存在，故 ACTH 分泌的昼夜节律并不是 CRH 所引起的。双抗体免疫放射法测定血浆 ACTH 正常值为晨 8 时 4.5～18pmol/L，下午 4 时 < 4.5pmol/L，午夜 24 时（或熟睡后 1 小时）< 2.2pmol/L，常可达 1.1pmol/L 以下。正常时血皮质醇受 ACTH 密切调节，两者是平行的节律性波动，但疾病时这种平行关系不复存在，因而必须结合两者的血浆测定值进行临床评价与分析。由于 ACTH 血浆半衰期甚短（5～15 分钟），且其分泌呈阵发性，故基础血浆 ACTH 测定常不能作为垂体 ACTH 储备功能的可靠指标。

库欣病（Cushing disease）与常见肾上腺皮质病变的血浆 ACTH 与皮质醇变化见表 15-2-2。

表 15-2-2　库欣病与常见肾上腺皮质病变的血浆 ACTH 与皮质醇变化

	血浆 ACTH		血浆皮质醇
	清晨	午夜	
原发性肾上腺皮质功能减退	↑		↓
下丘脑 CRF 不足或垂体 ACTH 不足(垂体功能减退)	↓		↓
先天性肾上腺增生症	正常或↑		正常或↓
库欣病	正常或↑	↑	↑↑
库欣综合征(肾上腺皮质肿瘤或双侧微结节增生;其他肾上腺皮质原发性病变(非 ACTH 依赖性库欣综合征)④	↓		↑↑
异位 ACTH 综合征	↑	↑	↑

注:①↑升高,↑↑显著升高,↓降低;②对于库欣综合征午夜 ACTH 的测定很有帮助,如为原发性皮质醇增多症,则午夜 ACTH 仍抑制;如为下丘脑-垂体性库欣病,则 ACTH 正常的昼夜节律消失,清晨虽可正常,但午夜则可升高(或无抑制);③清晨血皮质醇>300nmol/L,可除外肾上腺皮质功能减退,而<80nmol/L 亦可除外皮质醇增多症;临床上皮质醇增多症患者的皮质醇分泌量可逐日显著不同,特别是肾上腺癌或异位 ACTH 综合征患者;④此等情况下 ACTH 受抑制,故常不必测定

2. 血清 TSH　对于原发性甲状腺功能减退诊断是十分重要的指标,常先于血清 T_4、T_3 降低之前出现升高,特别是对于隐匿性原发性甲状腺功能减退。但是单次 TSH-RIA 测定不足以除外下丘脑-垂体性甲状腺功能减退,对于后者必须同时测定 T_3、T_4。但放免法对于微量 TSH 的测定不灵敏,故对甲状腺功能亢进的诊断常须凭借高敏感度 TSH 测定法,即 TSH-IRMA(双抗体免疫放射测定),其正常值为 0.3～5μU/ml。甲状腺功能亢进症血中甲状腺素增高者,其 TSH-IRMA 测定值常低于 0.02μU/ml。高灵敏 TSH 测定亦常用作左甲状腺素片替代治疗时剂量调节的依据。

3. 血清 FSH 与 LH　垂体促性腺激素细胞可分别分泌 LH 和 FSH,在妇女月经期间此两种促激素的分泌有一定的变化。生理量的性腺激素则抑制 LH 的分泌使其趋于正常水平,但对 FSH 则无此作用。FSH 的调节则较复杂,不仅受到性腺所产生的一种糖蛋白激素——抑制素的抑制,而且受到卵巢产生的单链糖类多肽——卵泡介素的抑制。FSH 代谢清除显著慢于 LH,血循环中的 LH 和 FSH 在肝肾中降解,少量 LH 和 FSH 可从尿中排出。FSH 的测定传统使用生物法,即观察未成熟小鼠子宫重量的变化,以小鼠子宫单位来表示尿液中 FSH 的活性。当前已普遍采用标记免疫法测定血、尿的 FSH 与 LH 含量。为了避免被标记的抗原质量(ng/ml)所具有的生物单位(mIU/ml)变化,所以常使用活性已被标定的标记抗原(以 mIU/ml 作为单位)。尽管如此,标记免疫法和生物法测定促性腺激素结果并不十分吻合,其主要原因是去涎酸糖蛋白极易在肝中清除,而其寡糖成分具有较长的生物活性半衰期。下丘脑-垂体-性腺轴的激素水平在不同生长发育阶段变化甚大。在青春期之前男女 FSH 与 LH 差别不大,从性成熟后女性即有规律的月经周期以及 FSH、LH 显著变化,FSH 水平从每次月经的黄体后期与下次月经来潮之间开始升高,卵泡中期 E_2 水平上升,E_2 反馈性抑制 FSH 的合成,使 FSH 水平在 LH 高峰之前降至最低值,而 LH 达到高峰时,FSH 水平又可急剧上升,这可能与 E_2 高峰促使 GnRH 分泌幅度增大有关。男性从性成熟直至终身 FSH、LH 变化不大(表 15-2-3、表 15-2-4)。性腺本身激素分泌的改变也可以影响 FSH 与 LH 的分泌(表 15-2-5)。

表 15-2-3　正常女性 FSH 与 LH 血浆浓度参考值(IU/L)

年龄(岁)	FSH	LH
1	0.8～4.5	<2.0～2.2
2	1.7～10.7	<2.0～7.0
3	1.7～10.7	<2.0～18.3
4	2.2～11.0	<2.0～28.1
5	1.7～14.7	<2.0～14.7
育龄卵泡期	3.6～15.3 (*3.5～12.5)	<2.0～12.4 (*2.4～12.6)
月经中期	3.6～25.0 (*4.7～21.5)	18.2～82.1 (*14.0～95.6)
黄体期	1.7～10.9 (*1.7～7.7)	<0.2～15.7 (*1.0～11.4)
妊娠期低水平未能检出		
绝经后	26.0～180.0 (*25.8～134.8)	12.1～42.7 (*7.7～58.5)

引自:Clinical Lab Reference Range Issued on Dec. 6, 2011 by University of Kentucky Dept of Pathology and Laboratory Medicine. *复旦大学附属中山医院参考范围

表 15-2-4　正常男性 FSH 与 LH 血浆浓度参考值(IU/L)

年龄(岁)	FSH	LH
1	0.5～4.4	<2.0～2.9
2	0.8～7.3	<2.0～5.5
3	0.8～7.3	<2.0～7.4
4	2.0～14.2	<2.0～5.7
5	1.8～17.8	<2.0～12.6
18 以上	1.5～13.1 (*1.5～12.4)	1.2～6.6 (*1.7～8.6)

引自:Clinical Lab Reference Range Issued on Dec. 6, 2011 by University of Kentucky Dept of Pathology and Laboratory Medicine.

注*复旦大学附属中山医院参考范围

表 15-2-5　性腺对 FSH 与 LH 分泌的影响

		刺激分泌	抑制分泌
LH	男性	睾酮下降	睾酮增高
	女性	雌激素产生下降	雌激素缓慢上升
FSH	男性	精子生成不足	
	女性	雄激素低水平	雌激素高水平

FSH 与 LH 测定的意义:怀疑性腺早衰时可测定 FSH 与 LH,但此两种促性腺激素的分泌都是不规则的、间歇性的,因此单一的测定值的意义常不能确定。在女性,明显的原发性卵巢功能衰退、绝经期、卵巢功能丧失(如卵巢切除、化疗等)以及临床上罕见的垂体促性腺激素腺瘤常有 FSH 与 LH 显著增高(随机的 FSH 值>40mIU/ml 就可认为卵巢功能衰竭);精神性厌食患者 FSH 低水平,LH 极低水平,月经停止;多囊卵巢综合征患者 FSH 呈低水平,LH 水平增高,但无中期高峰。但在男性,FSH 水平与精子数以及 LH 水平与睾酮水平之间常少关联,必要时须作垂体促性腺激素储备试验。

4. PRL-GH 家族　由于具有相同的氨基酸片段,人 GH、PRL 和 hPL(胎盘泌乳素,亦称之为绒毛膜促生长泌乳素,hCS)三者具有同源性,即其编码基因有很高的共同性。这类激素不仅在结构上相似,而且有着广泛的种间同源性,提示在进化过程中基因复制仅有较少的改变。GH 和 hPL 的同源性较大可达 83%,而 GH 与 PRL 的同源性仅 16%。由于上述原因妊娠期垂体 GH 分泌往往受抑制。在垂体和血浆中均存在大分子 GH 与 PRL,这些"大"分子激素可能是由二硫键连接的二聚体,它们由垂体分泌后,虽可与靶细胞上的受体结合,但生物活性弱。由 hGH 基因所表达的小分子 GH,其相对分子量为 22 000,具有正常的活性,占垂体 GH 分泌量的 10%。GH 的放射免疫活性测定并非是其生物活性的有效指标,免疫放射受体测定值则更符合 GH 生物活性,是 GH 活性测定的有效指标。GH 的分泌不仅受到年龄很大的影响(文献报道年龄每增加 10 岁,GH 值则下降 7μg/L,正常青年成人 GH 水平为 30～50μg/L,但青春期和中年成人一般约为 3μg/L);而且受到性别、生理活动甚至体重的影响,育龄妇女一般高于男性,进餐、运动可使分泌增高,深睡 1 小时后,其分泌达最高峰,饥饿可使其分泌显著增高,肥胖者分泌减少。GH 分泌为脉冲式分泌,每 2～4 小时出现一个高峰,呈昼夜节律性,不同脉冲的 GH 分泌量不同,峰值差别较大约为 2～40μg/L,峰谷常低于 0.2μg/L。由此可见单一 GH 测定对诊断 GH 分泌瘤的灵敏性常不高,但 GH 分泌瘤每一昼夜的 GH 分泌峰值增加常为正常人的 3～4 倍,也有人分析血 GH 水平测定谱,可见 GH 分泌瘤患者各高峰经拟合后的峰值可高于正常的 10～15 倍。GH 主要在肝中降解并清除之,少量可由肾脏排出。GH 的生理作用很复杂,除了促进躯干生长,又参与物质代谢,对成年人,GH 主要作用是调节能量代谢。其促生长作用主要是 GH 在肝脏等组织中形成的生长介素所介导的。

GH、IGF-1 测定及其意义:垂体性和下丘脑性侏儒症 GH 分泌不足,即使在低血糖激发试验时也是如此;相反,垂体 GH 分泌瘤分泌过多 GH,可表现为巨人症或肢端肥大症,GH 常在 20μg/L 以上,且不受高血糖所抑制,但约 1/3 患者测定值与正常人重叠。单一 GH 测定对诊断 GH 分泌瘤的灵敏性常不高,但 GH 分泌瘤每一昼夜的 GH 分泌峰数增加可为正常人的 3～4 倍,也有人分析血 GH 测定谱,发现 GH 分泌瘤患者 GH 昼夜节律不明显,深度睡眠后的第一分泌最高峰常消失,各个分泌峰经拟合后的峰值可高于正常的 10～15 倍;反之夜间入睡后出现分泌高峰者则可除外 GH 缺乏。但 GH 谱值须测定血 GH 一昼夜内达 100～200 次,故不适合临床应用。近年来应用 IGF-1(生长介素 C)和 IGFBP-3 测定能反映慢性 GH 过度分泌。IGF 是 GH 的功能形式更能反映治疗的效果,对疾病的随访、疗效和预后判断有帮助;GFBP-3 半衰期长达 20 多小时,其血浆水平在 24 小时内变化很小,也不受食物和某些药物(如糖皮质激素)的影响,但是患者血 IGFBP3 水平与正常人有重复,可能目前的方法学尚须改进。有报告 24 小时尿 GH 排出量(UGHER)与血 IGF-1 呈正相关,有报告表明肢端肥大症 UGHER 高于正常人 50～100 倍。

PRL 主要作用是在分娩后刺激乳汁成分分泌,包括乳清蛋白、酪蛋白、脂质和碳水化合物,真正介导乳汁分泌反射的是缩宫素,后者刺激乳腺终末囊小叶周围的肌上皮细胞收缩,并使小叶内乳汁受挤压进入小叶导管。PRL 血循环半衰期约为 50 分钟。清除场所主要为肝脏,其次为肾脏。

血清 PRL 正常值:男性不超过 15μg/L,女性不超过 20μg/L,月经周期 PRL 无明显变化,但绝经期后下降,妊

娠时其水平自早期起持续上升，至分娩时可达 150～200μg/L。PRL 测定临床意义参见下文 PRL 功能试验。

（二）神经垂体激素

1. 精氨酸加压素（AVP） 神经垂体与下丘脑紧密连接，由神经胶质细胞分化而成的肽能细胞以及下丘脑的无髓鞘神经末梢形成的垂体束构成，不含腺体细胞。神经垂体所含的加压素与缩宫素是由视上核与室旁核的肽能神经元所分泌的。人加压素的第 8 个氨基酸残基为精氨酸，称为精氨酸加压素（AVP），因 AVP 生理浓度很低，其抗利尿作用远较其升压作用明显，仅仅高出数百微单位即可使尿中游离水减少而不影响溶质的排出，因而尿液为高渗。因其此一生理作用，故也称之为"抗利尿激素"（ADH）。正常人 AVP 开始分泌的血浆渗透压阈值为 280～284mOsm/L，有口渴感的血浆渗透压阈值为 290～294mOsm/L，此时 AVP 水平大多为 2～12pg/ml。但 AVP 的放免测定迄今尚有不少缺点，其测定价值和临床应用因而受限。

由于 AVP 高精度测定尚未在临床应用，故在临床上广泛测定其下列生理活性指标作为诊断依据。

2. AVP 生理活性指标测定

（1）血浆渗透压：正常人范围较窄（285～295mOsm/L），也可借下列公式作为估测：血浆渗透压（mOsm/L）＝2 Na^+（mmol/L）＋血糖（mmol/L）＋BUN（mmol/L），估测值高于冰点渗透压计实际测量值 10～15mOsm/L。故有人主张以 1.86×血钠值，而不是以 2 去乘。

（2）尿渗透压：肾功能正常者尿渗透压非卧床时可低达 50mOsm/L（最大稀释尿），最高时则可达 800～1500mOsm/L（最大浓缩尿）。

（3）自由水廓清率：实际排尿量包括两部分：①渗透压与血清渗透压相等的溶质尿。②不含溶质的自由水容量。尿液为低渗时实际尿量大于溶质尿量，其自由水廓清率为正值，表明 AVP 活性极弱或无作用；排出尿为高渗时，表明尿量少于实际溶质尿量，自由水廓清率为负值，系 AVP 之抗利尿作用所致，因而测定自由水廓清率可知 AVP 的生理活性。

计算公式如下：$CH_2O=U(1-U_{Osm})/P_{Osm}$，$CH_2O$：自由水廓清率，U：尿量（ml/h），$U_{Osm}$：尿渗透压，$P_{Osm}$：血浆渗透率。正常值：25～100ml/h。

二、垂体激素贮备功能试验

（一）生长激素（GH）分泌功能试验

1. GH 兴奋试验 临床上常用者有：

（1）胰岛素低血糖试验：隔夜禁食，清晨空腹静脉注射胰岛素 0.1～0.15U/kg。0、30、45、60、90、120 分钟以及低血糖出现后半小时准时分别取血，测血糖、GH。常于注射胰岛素后 30～45 分钟出现低血糖症状，血糖值应低于 2.2mmol/L（或降至原空腹血糖值的 50%以上），如血糖值未降至此数，则低血糖程度未能足够强烈以刺激 GH 分泌，可再给予加倍剂量的胰岛素注射一次，每隔 15～30 分钟测血糖，至少应有症状出现后半小时的血糖值、GH 值。有以下疾病（或病史）者禁止本试验：肾上腺皮质功能减退、冠状动脉硬化性心脏病、精神病史、癫痫。

（2）左旋多巴兴奋试验：口服左旋多巴 0.5g，于 0、60、90、120 分钟分别采血测 GH，正常人 GH 高峰在 90 分钟出现。

（3）精氨酸兴奋试验：于半小时内由静脉滴入精氨酸 0.5g/kg（最多不超过 30g），于 0、30、60、90、120 分钟分别采血测 GH，正常人 60 分钟出现高峰。

上述兴奋试验 GH 峰值正常值与临床意义：正常儿童一般可超过 7μg/L，低于 3μg/L 示 GH 缺乏，介于 3～7μg/L 则表明垂体 GH 储备功能减低。成人 GH 兴奋反应强于儿童，其峰值可达 20～35μg/L。临床上疑为垂体性侏儒症及腺垂体功能减退症者，GH 兴奋试验反应如微弱，则示 GH 分泌不足，有诊断意义。

2. GH 抑制试验 与饥饿或低血糖对 GH 分泌的兴奋作用相反，血糖升高或持续高血糖则抑制 GH 分泌。此种调节 GH 分泌的糖受体主要在下丘脑侧部与腹内侧核区。隔夜晚餐后即禁食，试验日晨口服葡萄糖 100g，0、30、60、120、180 和 240 分钟分别采血，测血糖与 GH。在口服葡萄糖后 1～2 小时血 GH 被抑制到 3μg/L 者为正常。肢端肥大症则不被抑制。

3. TRH 兴奋试验 GH 腺瘤细胞膜上有异常的 TRH 受体，故注射 TRH 后，患者血 GH 即显著升高。静注 TRH 500μg，于 0、30、60、120 分钟分别采血测 GH。结果正常人无 GH 兴奋反应，GH 瘤患者在注射 TRH 后 GH 增高至少 50%，峰值可超过 10μg/L。

（二）泌乳素（PRL）分泌功能试验

1. PRL 兴奋试验

（1）胰岛素低血糖试验：方法同上，正常人于 45～60 分钟出现 PRL 峰值，可达 40～50μg/L，腺垂体功能减退者，低血糖试验 PRL 无兴奋反应。

（2）TRH 兴奋试验：方法见前。正常男性注射后 PRL 可增高 6 倍以上，女性则可增高 8 倍以上。泌乳素瘤患者虽 PRL 基值高，但在注射 TRH 后 PRL 升高在 2 倍以下（表示 PRL 瘤相对自主性高功能）。

（3）奋乃静（或氯丙嗪）兴奋试验：空腹口服奋乃静 8mg 或氯丙嗪 5mg。于 0、60、120 分钟采血测 PRL。正常人 60 分钟出现高峰，男性可增高 2～3 倍，女性可升高 2～5 倍。PRL 腺瘤患者虽 PRL 基值高，但服药增高仅 1 倍左右；腺垂体功能低下者，基值低，也无兴奋反应。如 PRL 在注射 TRH 后增高，而对氯丙嗪无反应，则提示病变在下丘脑。

（4）甲氧氯普胺兴奋试验：静注甲氧氯普胺 10mg，于 0、20、30 和 60 分钟分别采血测 PRL。峰值见于 20～30 分钟（口服甲氧氯普胺者峰值延迟 1 小时），正常人男性增高

5～9 倍，女性增高 7～16 倍。PRL 瘤基值高，兴奋反应不明显。除上述药物外，L-色氨酸、精氨酸、舒必利等也有 PRL 分泌兴奋作用。

2. PRL 抑制试验

（1）左旋多巴抑制试验：左旋多巴可透过血脑屏障，使脑内儿茶酚胺量增加，兴奋下丘脑释放 PIF（PRL 释放抑制因子），从而抑制 PRL 分泌。口服左旋多巴 500mg，于 0、3 小时采血测 PRL，正常人在 3 小时后，PRL 低于 4μg/L（或抑制 50%以上），PRL 瘤则轻微抑制，仍显著高于正常。患者如有心脏疾病时使用左旋多巴要慎重。

（2）水负荷抑制试验：PRL 有类似抗利尿激素作用，并受血浆渗透压调节。PRL 瘤分泌呈自主性，血浆渗透压减低时对 PRL 的抑制作用消失。给受试者饮总量为 20ml/kg 的水，于半小时内饮完。饮水前 15 分钟及饮水后 1、2、3 小时分别采血测 PRL。PRL 瘤患者其 PRL 分泌下降不及 50%，非 PRL 瘤的溢乳患者及正常人 PRL 下降可达 50%以上。

（3）溴隐亭抑制试验：溴隐亭为多巴胺能物质，可透过血脑屏障使 PIF 增加，而 PRL 分泌受抑制。早餐后予以口服溴隐亭 2.5mg，于 0、1、2、3 及 4 小时采血测 PRL 值。正常人及功能性高 PRL 血症，服药后 2 小时，PRL 下降至基值的 1/2 以下，PRL 瘤患者则 PRL 下降不明显。也有报道认为各类高 PRL 血症对溴隐亭的反应无显著差别。

（三）AVP 兴奋或抑制试验

1. 禁饮试验　此一试验是借禁饮后观察尿渗透压是否上升以及注射 AVP 后尿渗透压有何变化，以判断尿崩症的性质。

生理学基础：正常人禁止饮水足够时间后血浆渗透压升高，血容量减少，此两者均可刺激 AVP 分泌，在非肾性尿崩症时，肾小管重吸收水增加，尿量即可减少，尿渗透压增高，可高于血浆渗透压，尿比重也随之上升。在尿渗透压达峰值时再予注射 AVP，尿渗透压不再进一步增高。尿崩症患者由于缺乏 AVP，在禁饮后，尿渗透压仍明显低于血浆渗透压，在注射加压素后，尿渗透压明显升高。部分性尿崩症患者，经禁饮后，尿渗透压虽可升高，达到或稍超过血浆渗透压，但在注射 AVP 后，尿渗透压可进一步增高。

方法：试验前与禁饮后每小时测定患者体重、血压、尿量与尿渗透压（或比重）。禁止吸烟、饮茶与咖啡。试验前 12 小时可鼓励患者自由饮水。试验时须排空膀胱。轻、中度多尿患者可于晚餐后开始禁饮 6 小时，然后每小时集尿一次，测尿量、比重及渗透压，待渗透压升至平台状态（即连续 2 次尿量和尿比重无明显变化，尿渗透压变化＜30mmol/L）时，即测血浆渗透压，同时皮下注射加压素 5U（或口服 DDAVP 2.0μg），用药后 1 小时收集血、尿标本，测渗透压、尿比重、尿量。重度多尿患者可于清晨进食简便早餐后于晨 6 时开始禁饮 6 小时，以后各项试验步骤如前文。

禁饮时间一般为 8 小时，如连续 2 次尿渗透压差别＜10%，尿渗透压＞750mmol/L（或尿比重高达 1.020）时，即为 AVP 最大效应指数，试验即可结束；如判断仍不明确可适当延长至 14～16 小时。

试验期间须密切观察，注意患者精神状态和体重改变。如患者口渴不能忍耐，并有烦躁不安、血压降低、体重减少＞3%等严重脱水表现，即使结果仍不明确，也须立即终止试验，予以加压素治疗。试验期间须防患者擅自取水饮用，以致影响结果或引起水中毒。必须要在尿渗透压达峰值后注射加压素。

判断：

（1）禁饮后体重、血压、血浆渗透压无明显变化，而尿渗透压增高，可达 800mmol/L 以上，即使注射加压素后，尿渗透压升幅＜9%，此等结果属正常人。

（2）禁饮后尿量可减少，比重增加，但在 1.020 以下，尿渗透压也有所上升，但达不到上述正常人水平，在注射加压素后，尿渗透压可继续上升，但升幅＜9%，表明内源性 AVP 仍有完好释放，患者的多饮、多尿可为“精神性烦渴”引起，由于长期多饮所引起的水利尿，使肾髓质因洗脱而渗透压梯度降低，尿液浓缩功能受抑制，因而禁饮后尿渗透压升幅小于无长期多饮的正常人。

（3）禁饮后尿量虽有一定程度减少，但尿比重在 1.020 以下，注射 AVP 后尿比重（或尿渗透压）有显著上升（尿渗透压升幅可达 10%或以上），且可进一步上升，可达 1.020，此种结果提示“部分性中枢性尿崩症”，有时可见到在患者尿渗透压达平台期时很快下降，提示患者内源性 AVP 储备有限，禁饮后很快释放殆尽，此时尿渗透压即同时下降。

（4）禁饮后尿量减少不明显，尿比重与尿渗透压无明显升高，如不及时予以加压素注射，患者可有渴不可耐，甚至出现中枢神经系统脱水症状。为了对此类患者负责，试验医师须掌握时间，在出现此等症状之前即注射加压素，经用药后尿量可明显减少，尿渗透压升幅可达 50%或以上，尿比重可达 1.020。

（5）如患者在禁饮和注射加压素后，尿量不减少，尿渗透压与尿比重不能升高，提示“肾性尿崩症”。

2. 高渗盐水试验　本试验原理与禁饮试验相同。高渗盐水能在短时间内迅速提高血浆渗透压而兴奋 AVP 分泌，故可分析血中 AVP 浓度及其生理效应（血、尿渗透压改变），在鉴别多尿的病因时有一定价值。但由于高渗盐水本身可影响尿量和尿渗透压，故内源性 AVP 效应不能被明确判断，因而其观察内源性 AVP 分泌及其效应的特异性较差。一般不用于尿崩症的诊断与鉴别诊断，常用于确定 AVP 分泌的阈值以及低钠血症的诊断及病因鉴别。

三、下丘脑释放激素兴奋试验

（一）TRH 兴奋试验　参见“本篇第五章甲状腺病第

二节甲状腺功能测定”。

（二）**LHRH兴奋试验**　LHRH是下丘脑释放的多肽激素，可刺激垂体释放LH及FSH。

1. 方法　晨8时（不须禁食）于1/2分钟内静脉注射LHRH 100μg（溶于5ml生理盐水中），分别于0、30、60、90分钟抽血测FSH和LH。

2. 结果判断　正常反应为：

（1）青春前期：LH分泌反应很少，而FSH分泌则可增加1/2～2倍。

（2）成人：LHRH对正常成人主要刺激LH分泌，对FSH刺激分泌则较弱。男性LH可增加4～10倍，FSH仅增加1/2～2倍。女性LH在下列各期分别增加：卵泡期早期3～4倍，排卵前期3～5倍，黄体期8～10倍。FSH可增加1/2～2倍，与月经周期无关。

3. 临床意义　主要用以反映垂体LH的储备功能，对于下丘脑性或垂体性性腺功能减退的鉴别十分重要，但单剂LHRH注射后，此两种性腺功能减退时LH与FSH分泌反应均可不良，故须予以静脉滴注LHRH（LHRH 250μg静脉滴注8小时）。其正常反应为，滴注后30～45分钟时LH上升（第一次上升反应），60～90分钟下降，在2～4小时内第二次上升，可维持4小时。如下丘脑病变而垂体有惰性（非严重者），LHRH（单剂）兴奋试验可以阴性，而静滴LHRH 2小时左右则可见有延迟反应；垂体本身储备功能缺陷者（如见于创伤、手术、放射治疗以及营养不良等）则第一次上升反应依然存在，但第二次上升反应则消失。长期下丘脑功能缺陷而致严重惰性病例，对LHRH静滴也无反应者，则可每日肌注LHRH 400μg共5天，或静滴（剂量不变）连续3天，如给药后LH分泌反应恢复，则提示下丘脑病变。

（三）**GHRH兴奋试验**

1. 方法　静脉注射GHRH（1μg/kg溶于5ml生理盐水中），于半分钟内注完，分别于0、30、60、90、120分钟抽血测GH。

2. 临床意义　GH峰值＞7μg/L即可排除GH缺乏，如＜5μg/L，则须除外垂体惰性，可于每晚7～8时予受试者皮下注射GHRH（1μg/kg），连续7天。于第8天晚深睡（即入睡后0.5小时）抽血测GH，如＞7μg/L，则为延迟反应，提示病变在下丘脑，如GH分泌仍无反应，则垂体非惰性而为原发性病变。

（四）**CRH兴奋试验**　如下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的功能缺陷在于下丘脑水平，则予以超生理量合成牛CRH（b-CRH）（作用同于h-CRH，但作用时间较之更长，符合临床要求），刺激垂体可分泌ACTH，但如缺陷在垂体，则ACTH分泌反应低下或缺如。

1. 方法　于下午4时以后ACTH分泌处于低谷状态进行，试验前至少4小时不能进食。建立静脉抽血或注射通道各一条。静脉注射合成b-CRH 1.0μg/kg（溶于5ml生理盐水，在30秒内注完），注射前及注射后5、10、15、30、45、60、90和120分钟分别抽血测血浆ACTH与皮质醇。注药后，有些患者即可有轻度面部发红，肠鸣音亢进与血压轻度下降，但无其他副作用。肝素可改变CRH作用，故不应通过肝素化静脉采血通道推注CRH。

2. 正常值　95%正常人注药后ACTH可比基值增加2～4倍，于注药10～15分钟峰值可达4.4～22pmol/L（20～100pg/ml），血皮质醇可于注药后30～60分钟升至550～690nmol/L（20～25μg/ml）。

3. 临床意义　本试验一般用于部分性或完全性垂体功能减退的病因鉴别（下丘脑性或垂体性），并用以评价手术或放射治疗后功能恢复或破坏程度，故常与GHRH、LHRH、TRH试验同时进行，并同时测定各相关垂体激素的反应水平。垂体微腺瘤引起的库欣病，术后如CRH试验表明ACTH无兴奋反应，则提示手术摘除成功，否则须结合上述其他下丘脑激素试验综合评价。垂体Nelson瘤患者对于CRH刺激可有显著增强的ACTH分泌反应。对于腺垂体功能减退症，CRH试验如无ACTH与皮质醇兴奋性反应，则提示病变在垂体；如ACTH反应为持续性升高，正常峰值消失则提示病变在下丘脑。CRH试验一般不用于原发性与继发性肾上腺皮质功能减退症的鉴别。

参考文献

1. Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary//Kronenberg HM, Melmed S, Larsen PR, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.

2. Robinson AG, Verbalis JG. Posterior pituitary//Kronenberg HM, Melmed S, Larsen PR, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.

3. Katan M, Morgenthaler NG, Dixit KC, et al. Anterior and posterior pituitary function testingsimultaneous insulin tolerance test and a novel copeptin assay. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(7): 2640-2643.

4. Clinical Lab Reference Range Issued on Dec. 62011 by University of Kentucky Dept of Pathology and Laboratory Medicine.

第三节　下丘脑综合征

李益明　沙松林

下丘脑综合征（hypothalamic syndrome）系由多种病因累及下丘脑所致的疾病，主要临床表现有内分泌代谢功能失调，自主神经功能紊乱，以及睡眠、体温调节和性功能障碍、尿崩症、多食肥胖或厌食消瘦、精神失常、癫痫等症群。

【病因】

有先天性和后天性，器质性和功能性等，可归纳如下：

（一）**先天性或遗传因素**　如Kallmann综合征（Kall-

mann syndrome)为一种家族性的单纯性促性腺激素缺乏症，伴有嗅觉丧失或减退，即性幼稚-嗅觉丧失症群；Laurence-Moon-Biedl综合征，为一遗传性疾病，其特征为肥胖、视网膜色素变性、智力减退、性腺发育不良、多指(趾)或并指(趾)畸形，可伴有其他先天性异常。

（二）肿瘤 颅咽管瘤、星形细胞瘤、漏斗瘤、垂体瘤向鞍上生长、异位松果体瘤、脑室膜瘤、神经节细胞瘤、浆细胞瘤、神经纤维瘤、髓母细胞瘤、白血病、转移性肿瘤、外皮肉瘤、血管瘤、恶性血管内皮瘤、脉络丛囊肿、第三脑室囊肿、脂肪瘤、错构瘤、畸胎瘤、脑膜瘤等。

（三）肉芽肿 结核瘤、结节病、网状内皮细胞增生症、慢性多发性黄色瘤、嗜酸性肉芽肿。

（四）感染和炎症 结核性或化脓性脑膜炎、脑脓肿、病毒性脑炎、流行性脑炎、脑脊髓膜炎、天花、麻疹、水痘、狂犬病疫苗接种、组织胞浆菌病。

（五）退行性变 结节性硬化、脑软化、神经胶质增生。

（六）血管损害 脑动脉硬化、脑动脉瘤、脑出血、脑栓塞、系统性红斑狼疮和其他原因引起的脉管炎等。

（七）物理因素 颅脑外伤、脑外科手术，放射治疗(脑、脑垂体区)。

（八）脑代谢病 急性间歇发作性血卟啉病、二氧化碳中毒。

（九）药物 服抗精神病药物、抗高血压药物、多巴胺受体阻断药、避孕药等均可引起溢乳-闭经综合征。

（十）功能性障碍 因环境变迁、精神创伤等因素可发生闭经或阳痿伴甲状腺功能和(或)肾上腺皮质功能的减退，以及厌食消瘦等症状。

下丘脑综合征的病因与发病年龄相关(表15-2-6)：

表15-2-6 不同年龄阶段下丘脑综合征的常见病因

发病年龄	常见病因
早产儿和新生儿	脑室内出血 细菌性脑膜炎 肿瘤(神经胶质瘤、血管瘤) 外伤 脑积水、胆红素脑病
1个月至2岁	肿瘤(胶质瘤、组织细胞增多症X、血管瘤) 脑积水 脑膜炎 家族性疾病(Laurence-Moon-Biedl综合征；Prada-Willi综合征等)
2～10岁	肿瘤(颅咽管瘤、胶质瘤、无性细胞瘤、错构瘤、组织细胞增多症X、白血病、神经节瘤、室管膜瘤、成神经管瘤) 脑膜炎(细菌性、结核性) 病毒性脑炎 家族性尿崩症 放疗 糖尿病酮症
10～25岁	肿瘤(颅咽管瘤、胶质瘤、无性细胞瘤、错构瘤、组织细胞增多症X、白血病、皮样囊肿、脂肪瘤、神经母细胞瘤) 外伤 血管性(蛛网膜下腔出血、动脉瘤、动静脉畸形) 炎症性疾病(脑膜炎、脑炎、结节病) 慢性脑积水、颅内压增高
25～50岁	营养性：Wernicke脑病 肿瘤(胶质瘤、淋巴瘤、脑膜瘤、颅咽管瘤、垂体瘤、血管瘤、浆细胞瘤、室管膜瘤、肉瘤、组织细胞增多症X) 炎症性疾病(结节病、结核、病毒性脑炎) 血管性(蛛网膜下腔出血、动脉瘤、动静脉畸形) 垂体放疗损害
>50岁	营养性：Wernicke脑病 肿瘤(垂体瘤、肉瘤、成胶质细胞瘤、室管膜瘤、淋巴瘤) 炎症性疾病(结节病、脑膜炎、脑炎) 血管性(梗死、蛛网膜下腔出血、垂体卒中) 垂体肿瘤及其他癌症放疗后损害

【临床表现】

由于下丘脑体积小，功能复杂，而且损害常不限于一个核群而累及多个生理调节中枢，因而下丘脑损害多表现为复杂的临床综合征。

（一）内分泌功能障碍　可引起内分泌功能亢进或减退，可造成一种或数种激素分泌异常。

1. 全部下丘脑释放激素缺乏　可引起全部腺垂体功能降低，造成性腺、甲状腺和肾上腺皮质功能等减退。

2. 促性腺激素释放激素分泌失常

（1）女性：亢进者性早熟，减退者神经源性闭经。

（2）男性：亢进者性早熟，减退者肥胖、生殖无能、营养不良症、性发育不全和嗅觉丧失症群。

3. 泌乳素释放抑制因子（或释放因子）分泌失常

（1）泌乳素过多：发生溢乳症或溢乳-闭经综合征。

（2）泌乳素缺乏症。

4. 促肾上腺皮质激素释放激素分泌失常、肾上腺皮质增生型皮质醇增多症。

5. 促甲状腺激素释放激素分泌失常

（1）下丘脑性甲状腺功能亢进症。

（2）下丘脑性甲状腺功能减退症。

6. 生长激素释放激素（或抑制激素）分泌失常

（1）亢进者：在骨骺愈合前发病者表现为巨人症，在骨骺愈合后起病者表现为肢端肥大症。

（2）减退者：儿童起病者表现为侏儒症，成年后起病者为成人生长激素缺乏症。

7. 抗利尿激素分泌失常

（1）亢进者为抗利尿激素分泌过多症。

（2）减退者为尿崩症。

（二）神经系统表现　下丘脑病变如为局限性，可出现一些提示下丘脑损害部位的征象。如下丘脑病变为弥漫性，则往往缺乏定位体征。常见下丘脑症状如下：

1. 嗜睡和失眠　下丘脑后部、下丘脑外侧核及腹内侧核等处病变时，大多数患者表现嗜睡，少数患者有失眠。常见的嗜睡类型有：①发作性睡病（narcolepsy），患者不分场合，可随时睡眠，持续数分钟至数小时，为最常见的一种形式；②深睡眠症（parasomnia），发作时可持续性睡眠数天至数周，但睡眠发作期常可喊醒吃饭、小便等，过后又睡；③发作性嗜睡强食症（Kleine-Levin 综合征），患者不可控制地出现发作性睡眠，每次睡眠持续数小时至数天，醒后暴饮暴食，食量较常量增加数倍甚至十倍，极易饥饿，患者多肥胖。

2. 多食肥胖或顽固性厌食消瘦　病变累及腹内侧核或结节部附近（饱食中枢），患者因多食而肥胖，常伴生殖器官发育不良（称肥胖生殖无能营养不良症，即 Frohlich 综合征）。为进行性肥胖，脂肪分布以面、颈及躯干部最显著，其次为肢体近端，皮肤细嫩，手指尖细，常伴骨骼过长现象，智力发育不全或减退，或为性早熟以及尿崩症。病变累及下丘脑外侧，腹外侧核（摄食中枢）时有厌食、体重下降、皮肤萎缩、毛发脱落、肌肉软弱、怕冷、心跳缓慢、基础代谢率降低等。当病变同时损害垂体时则出现垂体性恶病质，又称西蒙兹病（Simmonds disease），临床表现为腺垂体功能减退症。

（三）发热和体温过低　病变在下丘脑前部或后部时，可出现体温改变，体温变化表现如下：①低热：一般在37.5℃左右；②体温过低：体温可降到36℃以下；③高热：可呈弛张型或不规则型，一天内体温多变，但高热时肢体冰冷，躯干温暖，有些患者甚至心率与呼吸可保持正常，高热时一般退热药无效。脑桥或中脑的病变，有时亦可表现为高热。

（四）精神障碍　当后腹外核及视前区有病变时常可产生精神症状，主要表现为过度兴奋，哭笑无常，定向力障碍，幻觉及激怒等症。

（五）其他　头痛是常见症状，患者常可出现多汗或汗闭，手足发绀，括约肌功能障碍，下丘脑性癫痫。当腹内侧部视交叉受损时可伴有视力减退、视野缺损或偏盲。血压忽高忽低，瞳孔散大、缩小或两侧不等。累及下丘脑前方及下行至延髓中的自主神经纤维时，可引起胃和十二指肠消化性溃疡或出血等表现。

其中以多饮、多尿、嗜睡及肥胖等最多见，头痛与视力减退虽也常见，但并非下丘脑综合征的特异性表现，也可能与颅内占位性病变引起的脑膜刺激、颅内压增高及视神经交叉受压等有关。

【功能定位】

下丘脑病变或损害部位与临床表现之间的关系大致为：①视前区受损，自主神经功能障碍；②下丘脑前部视前区受损，高热；③下丘脑前部受损，摄食障碍；④下丘脑前部、视上核、室旁核受损，中枢性特发性高钠血症、尿崩症、抗利尿激素分泌不适当综合征；⑤下丘脑腹内侧正中隆起受损，性功能低下，促肾上腺皮质激素、生长激素和泌乳素分泌异常，尿崩症等；⑥下丘脑中部外侧区受损，厌食、体重下降；⑦下丘脑腹内侧区受损，贪食，肥胖，性格改变；⑧下丘脑后部受损，意识改变，嗜睡，运动功能减退，低体温；⑨乳头体、第三脑室壁受损，精神错乱，严重记忆障碍。

【诊断】

引起下丘脑综合征的病因很多，临床症状在不同的患者中可十分不同，有时诊断比较困难，必须详问病史，联系下丘脑的生理，结合各种检查所得，综合分析后作出诊断。除诊断本症外，尚须进一步查明病因。

头颅CT或磁共振检查有助于明确颅内病变部位和性质。脑脊液检查除颅内占位病变有颅内压增高、炎症有白细胞升高外，一般均属正常。

脑电图检查可见14Hz/s的单向正相棘波弥漫性异

常，阵发性发放，左右交替的高波幅放电可有助于诊断。

垂体及靶腺内分泌功能测定，必要时行相应的功能试验，有助于了解性腺、甲状腺和肾上腺皮质功能情况（详见“本章第九节腺垂体功能减退症”）。丘脑肿块定性困难者可考虑行穿刺检查。

【治疗】

（一）病因治疗　对肿瘤可采取手术切除或放射治疗。对炎症则选用适当的抗生素，以控制感染。由药物引起者则应立即停用有关药物。精神因素引起者须进行精神治疗。

（二）内分泌治疗　对尿崩症的治疗见“本章第十节尿崩症”。有腺垂体功能减退者，则应根据靶腺受累的程度，予以相应激素补充替代治疗。有溢乳者可用溴隐亭2.5～7.5mg/d，或L-多巴1～2g/d。

（三）对症治疗　发热者可用氯丙嗪、地西泮或苯巴比妥以及物理降温。

参考文献

1. 廖二元，莫朝晖. 内分泌学. 北京：人民卫生出版社，2007.

2. Low MJ. Neuroendocrinology//Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.

第四节　下丘脑-垂体性闭经

李益明　沙松林

正常月经是由中枢神经系统、下丘脑-腺垂体和卵巢功能之间相互调节而控制。任何因素直接或间接影响下丘脑-垂体功能，导致下丘脑分泌促性腺激素释放激素（GnRH），以及腺垂体分泌促性腺激素（GnH）的功能低下或紊乱，从而影响卵巢功能引起停经6个月以上闭经时，称之为下丘脑-垂体性闭经（hypothalamic-pituitary amenorrhea）。

【病因、发病机制与临床表现】

（一）下丘脑性闭经　引起下丘脑性闭经的原因如下：

1. 功能性下丘脑闭经（functional hypothalamic amenorrhea，FHA）　为最常见的下丘脑性闭经的原因，影像学上没有异常的表现，常由于精神紧张、恐惧、忧虑、环境改变、地区迁移、体重下降、剧烈运动以及寒冷刺激等因素导致下丘脑功能紊乱。在改变生活方式后，下丘脑功能可恢复正常，患者可恢复正常月经。功能性下丘脑闭经主要包括三种类型：应激相关、运动相关和体重下降相关性闭经，但在很多患者，这三种因素往往同时存在。无论哪个因素作为起因，功能性下丘脑闭经均表现为促性腺激素释放激素释放频率及幅度下降。同时伴有下丘脑-垂体-肾上腺（H-P-A）轴的活动增加（使下丘脑水平CRH分泌增加，一方面引起ACTH及皮质醇水平增高；另一方面促进脑垂体β-内啡肽的分泌而抑制GnRH释放）；下丘脑-垂体-甲状腺轴功能异常（常表现为正常或偏低的TSH水平，反T_3水平增高，T_3水平减低）和能量缺乏。瘦素在下丘脑调节中起到很重要的作用，对下丘脑性闭经患者运用瘦素治疗，能够诱发部分患者GnRH脉冲式分泌，恢复其月经周期。

2. 颅内器质性病变　如泌乳素瘤、颅咽管瘤、异位松果体瘤、丘脑肿瘤、第三脑室肿瘤等；先天性畸形（错构瘤）；炎症（如急性软脑膜炎和慢性肉芽肿性损害——结核性脑膜炎）；结节病、黄色瘤及组织细胞病等；血管性损害（如出血、梗死、缺血、毛细血管增生及脂肪栓塞等）；创伤、变性、卟啉病、Wernicke综合征（维生素B族缺乏所致脑部出血坏死性损害）。以上病变均可导致下丘脑功能紊乱而致闭经。Kallmann综合征为遗传性疾病，系中枢神经系统发育异常所致，以低性腺激素、低促性腺激素且伴有嗅觉缺乏为特征。

3. 慢性消耗性疾病　如慢性肝、肾疾病、结核病、严重贫血、神经性厌食以及胃肠功能紊乱等引起的营养不良，都可影响下丘脑、腺垂体功能。又因营养缺乏，从而影响GnRH和GnH的合成与分泌而致闭经。

4. 药物影响　例如少数妇女在服避孕药后闭经，这是由于避孕药对GnRH的抑制，从而抑制垂体FSH与LH的正常周期性分泌所致。此外，利血平、氯丙嗪、α-甲基多巴等药物亦可导致闭经和溢乳。

5. 泌乳闭经综合征　由于下丘脑泌乳素释放抑制因子（PIF）分泌减少，致垂体泌乳素（PRL）分泌增多，产生泌乳。因PRL具有抑制下丘脑-垂体-卵巢（H-P-O）轴功能，故PRL增高可导致闭经。

6. 多囊卵巢综合征（Polycystic ovary syndrome，PCOS）　主要由于下游性激素对下丘脑-垂体单位反馈异常、胰岛素抵抗、高雄激素状态所致闭经或月经稀发。多见于年轻妇女，有闭经、不育、多毛、肥胖以及卵巢呈多囊性增大等表现。PCOS诊断标准尚有争议，目前多采用2003年鹿特丹诊断标准：①长期无排卵；②高雄激素表现（或高雄激素血症）；③卵巢多囊性改变，三点中符合任意两点，并排除其他明确病因后（例如先天性肾上腺增生、库欣综合征、分泌雄激素的肿瘤、高泌乳素血症等），即可诊断。

7. 其他内分泌疾病影响　如甲状腺功能减退或亢进、肾上腺皮质功能减退或亢进及糖尿病等，都能干扰下丘脑-垂体-卵巢（H-P-O）轴功能而致闭经。先天性肾上腺皮质增生症因雄性激素增多引起闭经。

（二）垂体性闭经　由于垂体器质性病变或功能失调，影响GnH的分泌，从而影响卵巢功能引起闭经。

1. 垂体受损　垂体瘤增大可压迫具有分泌GnH功能的细胞；垂体放疗或手术后、脑外伤、颅内炎症等可破坏垂体组织；希恩综合征（Sheehan Syndrome）系产后大出血造成腺垂体血供障碍，进而腺垂体缺血坏死。上述情况均可

使垂体 GnH 分泌减少而导致闭经。

2. 原发性垂体促性腺功能低下　此病罕见，表现为单一性的促性腺激素缺乏。病因不明，可能与 LH、FSH 的亚单位或 GnRH 受体异常有关，最近发现部分患者存在 GPR54 基因突变（GPR54 为 G 蛋白偶联受体，其配体为 kisspeptin，认为可能是启动 GnRH 的上游神经元）。主要症状为原发性闭经，性腺、生殖器官和第二性征不发育，血 FSH、LH 和雌激素水平低下，身高正常或高于正常，指距大于身高，骨骺愈合迟缓，染色体核型为 46XX，卵巢内有较多的原始卵泡，用外源性促性腺激素治疗可以促使卵泡发育和排卵。

【诊断与鉴别诊断】

（一）详细病史　通过病史和检查首先排除生理性闭经或生殖器官病变。进一步了解闭经前有否环境变迁、精神创伤、慢性疾患、应用避孕药及有关镇静剂和抗交感神经药物、视力、视野改变、头痛、肥胖及其他内分泌腺瘤的特征。

（二）辅助诊断

1. 功能试验

（1）孕激素试验：口服甲羟孕酮 6～10mg/d，连用 5～7 天后停药，停药后 3～7 天内有阴道出血者为阳性，提示下生殖道通畅，内膜已经过雌激素刺激增生，为Ⅰ度闭经；若停药后无阴道出血者为阴性，在排除妊娠后，提示下生殖道异常、子宫内膜异常或体内的雌激素水平低下。

（2）雌孕激素试验：用于孕激素试验阴性的患者。口服戊酸雌二醇 2mg/d，连用 15～20 天，在服药的后 5 天加服甲羟孕酮 6～10mg/天，停药后 3～7 内有阴道出血者为阳性，提示子宫内膜反应正常，为Ⅱ度闭经；无阴道出血者为阴性，提示病变部位在子宫或子宫内膜。

Ⅰ度和Ⅱ度闭经都有可能是下丘脑或垂体性闭经。但是，如果要确诊还需要一系列各种激素的检测。

2. 卵巢功能的测定　测定卵巢功能的方法有：基础体温、子宫颈黏液检查、阴道脱落细胞涂片，测定血、尿中雌激素和孕激素水平等。通过卵巢功能的测定可以鉴别闭经的原因是在靶器官或在卵巢或卵巢以上的某个环节。当卵巢有排卵功能时其闭经原因不在卵巢而可能在子宫或阴道，从而排除下丘脑-垂体性闭经。了解卵巢功能有助于明确诊断和指导用药。

3. 垂体功能测定　临床上 FSH 增高的意义较大，如血 FSH 高于 40IU/L 提示病变在卵巢。如 LH 低于 5IU/L 表示促性腺激素功能不足，提示病因在中枢。通过测定血清 PRL，可以明确患者是否有高泌乳素血症存在。

4. 促性腺激素释放激素（GnRH）兴奋试验　测垂体 LH 对下丘脑 GnRH 的反应。如果 LH 较基础值上升 3～5 倍、FSH 上升 2～5 倍，说明垂体功能正常而病因在下丘脑。基数低、反应差或无反应者，病因在垂体。其中部分是由于垂体在长期抑制状态下出现的惰性反应。故一次注射 GnRH 无反应或反应迟钝，必须重复试验，经多次试验均无反应时，才有较大的临床意义。

5. 其他诊断措施　高 PRL 者应行颅内蝶鞍区摄片、CT 扫描及磁共振检查，以及眼底、视野检查等，以摒除垂体肿瘤；此外还应测定 24 小时尿游离皮质醇、血皮质醇和甲状腺功能等，以除外相关疾病引起的闭经。腹腔镜检查，可直接观察子宫和卵巢的形态，必要时卵巢活检可协助诊断。

【治疗】

（一）病因治疗　精神、神经因素所致，须进行心理干预、疏导，消除顾虑，去除紧张因素；治疗慢性疾病，增加营养；药物所致闭经者在身体条件允许的情况下停用相关药物；下丘脑-垂体肿瘤引起的闭经，应酌情手术治疗。

（二）内分泌治疗

1. 雌、孕激素药物治疗

（1）雌孕激素人工周期疗法：①戊酸雌二醇 1mg 口服，每日一次，共 10～22 天。最后 7～10 日每日加用甲羟孕酮（安宫黄体酮）10mg 口服，停药后来月经，并于月经的第 5 天重复上述用药。适用于不须生育的Ⅱ度闭经患者，以维持健康的生理需要。②戊酸雌二醇 2mg/d，口服，一个周期共 21 日。最后 7～10 天每日加用甲羟孕酮（安宫黄体酮）10mg 口服，停药后来月经，并于月经的第五日重复上述用药。适用于有生育需要的患者，维持子宫发育作的受孕准备。

（2）单用孕激素：Ⅰ度闭经患者每隔 30～40 日肌肉注射黄体酮，每日 20mg，共 5 日；或口服甲羟孕酮每日 10mg，共 10 日。

（3）避孕药疗法：可以使用复方口服避孕药（雌孕激素合剂）周期性治疗，3～6 周期为一个疗程。特别适用于多囊卵巢综合征患者或胰岛素抵抗的高雄激素血症患者。

2. 氯米芬（克罗米芬）　氯米芬为 62%顺式和 38%反式两种异构体的消旋混合物，顺式具较强抗雌激素效应，反式具较强雌激素活性。其在下丘脑部位阻断内源性雌激素的负反馈作用，使 GnRH 分泌增加，促 FSH 分泌而促使卵泡发育、成熟和排卵，其主要对象为具有一定雌激素水平的无排卵患者。于月经或撤药性出血的第 5 天开始，每天口服 50mg，共 5 天，一般在停药后 7 天出现排卵前的中期 LH、FSH 峰。若出现排卵，则下一周期剂量不变，连续应用 3 个周期，若为生育，可连续使用 6～8 个周期。若无排卵则下一周期每天增加 50mg（即 100mg/d），连服 5 天。每一周期如此递增，直至 200～250mg/d。

3. 垂体促性腺激素（GnH）疗法　适用于垂体促性腺激素功能低下的闭经，首先用促使卵泡生长发育的制剂（从绝经妇女小便中提纯的卵泡成熟激素 HMG），剂量从每天 75～150IU 开始。3～5 天后按 E_2 水平（或宫颈评分）或卵

泡启动情况调整用量。若 E_2 未倍增，可增加 50%～100% 的剂量；若有效应按原剂量继续使用。一般为 7～14 天，待卵泡接近成熟水平时用绒毛膜促性腺激素（hCG），肌肉注射 5000～10 000IU 以促排卵。

4. GnRH 或 GnRH 类似物（GnRHa）　GnRH 是 GnRH 不足闭经者的首选药物，其最有效的给药途径是脉冲式的静脉或皮下注射，GnRH 5μg/90min 一次，GnRH-A 1μg/90min一次，以促使 H-P-O 轴功能的正常运转，从而恢复月经和排卵，使用时须用脉冲微泵设备。目前复旦大学上海医学院妇产科医院采用 GnRH-A 5～10μg，肌肉注射，隔天一次。或在服用少量雌激素（己烯雌酚）周期疗法的中期给予 GnRH-A 5～10μg，肌肉或静脉注射，以诱发 LH 峰。

5. 甲状腺激素、肾上腺皮质激素及性激素替代疗法　适用于腺垂体功能衰退引起的多腺体功能减退者。

（三）溴隐亭（bromocryptine）　适用于存在高泌乳素血症患者，起始剂量为 0.625～1.25mg，每日一次，逐渐加量至最低有效剂量维持，通常为 2.5～10mg，能抑制 PRL 的分泌，恢复卵巢功能。

（四）手术和放射疗法　适用于下丘脑和垂体肿瘤。多囊卵巢综合征者在药物治疗均失败后可考虑行双侧卵巢楔形切除术或卵巢打孔术，但近来很少采用。

参考文献

1. Gordon CM. Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. N Engl J Med，2010，363(4)：365-371.

2. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. New England Journal of Medicine，2010，362(13)：1219-1226.

3. Bry-Gauillard H，Trabado S，Bouligand J，et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism in females：clinical spectrum，evaluation and genetics. Ann Endocrinol(Paris)，2010，71(3)：158-162.

第五节　空泡蝶鞍综合征

闻杰　沙松林

空泡蝶鞍综合征（empty sella syndrome，ESS）系因鞍膈缺损或垂体萎缩，蛛网膜下腔在脑脊液压力下疝入鞍内，其中脑脊液填充，致蝶鞍扩大、变形，垂体受压变平而产生的一系列临床表现。空泡蝶鞍综合征于 1951 年由 Busch 首先报道，临床表现主要包括头痛、高血压、肥胖、内分泌功能紊乱、视力减退和视野缺损，部分患者可有脑脊液鼻漏。可分两类：非手术或放射治疗引起而无明显病因可寻者为"原发性空泡蝶鞍综合征"；发生在鞍内或鞍旁手术或放射治疗后者为"继发性空泡蝶鞍综合征"。原发性 ESS 很常见，尸体解剖的发现率在 5.5%～23%之间。

【病因与发病机制】

（一）原发性空泡蝶鞍综合征　病因至今尚未阐明，可有下列数种因素：

1. 鞍膈的先天性发育缺陷　Busch 尸检 788 例中，发现仅有 41.5% 鞍膈完整，21.5% 鞍膈为 2mm 宽的环，5.1%鞍膈完全缺如，而在该组织中，因鞍膈缺损致原发性空泡蝶鞍的发病率为 5.5%。鞍膈不完整或缺如，在搏动性脑脊液压力持续作用下使蛛网膜下腔疝入鞍内，以致蝶鞍扩大，骨质吸收，脱钙，垂体受压萎缩而成扁平状贴于鞍底。

2. 慢性颅内高压　即使颅内压正常，也可因鞍膈缺损，正常搏动性脑脊液压力可传入鞍内，引起蝶鞍骨质的改变。Foley 认为慢性颅内压增高造成空泡蝶鞍的可能性最大。

3. 鞍区的蛛网膜粘连　是本病发生的重要因素之一，可能因鞍区局部粘连使脑脊液引流不畅，即在正常的脑脊液搏动性压力作用下，冲击鞍膈，逐渐使其下陷、变薄、开放，待鞍膈开放（缺损）达一定程度后，蛛网膜下腔及第三脑室的前下部可疝入鞍内。

4. 妊娠期垂体增生肥大　在妊娠期垂体呈生理性肥大，可增大 2～3 倍，多胎妊娠时垂体继续增大，妊娠中垂体变化有可能把鞍膈及垂体窝撑大，于分娩后哺乳期垂体逐渐回缩，使鞍膈孔及垂体窝留下较大空间，有利于蛛网膜下腔疝入鞍内。原发性空泡蝶鞍多见于多胎妊娠的中年妇女可能与此有关。有内分泌靶腺（性腺、甲状腺、肾上腺）功能减退或衰竭者垂体可增生肥大，用相应靶腺激素替代治疗后，可使增生的垂体回缩，从而产生空泡蝶鞍。

5. 垂体病变　因垂体供血不足而引起垂体梗死而致本病。垂体瘤或颅咽管瘤发生囊性变，此囊可破裂与蛛网膜下腔交通而致空泡蝶鞍。此外，垂体瘤自发变性坏死可致鞍旁粘连或引起蛛网膜下腔疝入鞍内。多数原发性 ESS 患者存在垂体抗体，提示淋巴细胞性垂体炎可使垂体萎缩而形成 ESS。

6. 鞍内非肿瘤性囊肿　可由垂体中间部位雷斯克袋（Rathke pouch）的残留部钙化而来。

（二）继发性空泡蝶鞍综合征　因鞍内或鞍旁肿瘤，经放射治疗或手术后发生。

【临床表现】

国内报告的原发性空泡蝶鞍综合征中男性略多于女性，年龄在 15～63 岁之间，以 35 岁以上者居多，常见有头痛、肥胖、视力减退和视野缺损，伴颅内压增高，少数患者有内分泌失调，以性功能减退为主。偶有出现下丘脑综合征者。

（一）头痛和视野缺损　多见于女性（约占 90%），尤以中年以上较胖的多胎产妇为多。头痛是最常见的症状，有时剧烈，但缺乏特征性，可有轻中度高血压。少数患者有视力减退和视野缺损，可呈向心性缩小或颞侧偏盲。少数患者有良性颅内压增高（假性脑肿瘤），可伴有视乳头水肿

及脑脊液压力增高。部分患者有脑脊液鼻漏，发生原因可能是脑脊液压力短暂升高，引起蝶鞍和口腔之间胚胎期留下的通道开放。少数患者伴有垂体功能低下，可呈轻度性腺和甲状腺功能减退及高泌乳素血症。神经垂体功能一般正常，但在个别小儿中可出现尿崩症。儿童中可伴有骨骼发育不良综合征。

（二）垂体功能异常 由于ESS时垂体受压，20%～50%的患者可有不同程度的垂体功能受损。5%的患者有部分垂体功能减退，25%的患者垂体功能完全减退，10%存在高泌乳素血症。近年来报道在空泡蝶鞍综合征中进行全面的垂体激素测定及垂体储备功能试验发现在部分患者中显示一种或多种的分泌激素异常，其中ACTH、皮质醇、TSH、T_4、LH、FSH、T或GH（尤其在小孩中）的降低，而PRL升高。腺垂体储备功能试验可呈现多种腺垂体激素对下丘脑释放激素的刺激无反应。提示腺垂体激素储备功能有缺陷。

（三）其他表现 肥胖、高血压在女性患者中多见，少数患者有甲状腺功能减退、性功能低下、精神异常（如焦虑或抑郁行为异常）等表现。

【诊断与鉴别诊断】

病史中注意询问有关造成空泡蝶鞍综合征的病因资料，结合临床表现和鞍区CT、MRI检查可明确诊断。

（一）头颅平片 显示蝶鞍扩大，呈球形或卵圆形。大部分患者的蝶鞍骨质有吸收，蝶鞍背后床突可近于消失，颅骨其他结构可有轻度骨吸收，此与慢性颅内压增高有关。

（二）CT扫描 可显示扩大的垂体窝，鞍内充满低密度的脑脊液，受压变扁的垂体呈新月状位于鞍窝后下部或消失不见，形成特征性的"漏斗征"。

（三）MRI检查 垂体组织受压变扁，紧贴于鞍底，鞍内充满水样信号物质，垂体柄居中，鞍底明显下陷（图15-2-4）。

（四）放射性核素造影 伴脑脊液鼻漏时，可行放射性核素脑池造影检查。

鉴别诊断须除外垂体肿瘤等引起的慢性颅压增高症。空泡蝶鞍综合征的X线平片表现很易与鞍内肿瘤或慢性颅压增高引起的蝶鞍扩大相混淆。鞍内肿瘤蝶鞍扩大伴变形，呈杯形、球形或扁平形，鞍结节前移，鞍底下陷，鞍背后竖，故典型的鞍内肿瘤不难与本病区别，部分球形扩大的病例，则鉴别较难；慢性颅压增高引起的蝶鞍扩大，常伴骨质吸收，也难与本病区别，最后须经CT及MRT等检查确诊。近年来，有人用放射免疫法测定血浆和脑脊液中的腺垂体和靶腺激素以助诊断，原发性空泡蝶鞍综合征患者的腺垂体功能多较正常，脑脊液中不能测出垂体激素。但垂体瘤不同，因其常向鞍上扩展，破坏血脑屏障，使腺垂体激素从血管进入脑脊液，因此脑脊液中垂体激素浓度升高。



图 15-2-4 空泡蝶鞍综合征磁共振扫描

【治疗】

主要根据临床表现确定。一般认为如症状轻微无需特殊处理，但如有视力明显障碍者应行手术探查，若系视神经周围粘连，行粘连松解术，可使视力有一定程度的改善。有人提议用人造鞍膈治疗。并发脑脊液鼻漏者，经蝶鞍入路手术，用肌肉和移植骨片填塞垂体窝。对非肿瘤性囊肿，可将囊肿打开，部分切除囊肿包膜。如伴有内分泌功能低下，则酌情予以替代治疗。如腺垂体激素储备功能有缺陷者，尽管这些患者临床上无腺垂体功能减退的表现，也应加强随访并及时进行激素的替代治疗。如PRL增高者，可用溴隐亭治疗。

参考文献

1. 覃舒文，史轶蘩，卢双玉，等. 对成年女性空泡蝶鞍患者垂体前叶激素储备功能的研究. 中华内分泌代谢杂志，2002，18：45.

2. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed. Philadelphia: Harcourt Asia W. Saunders, 2001: 322.

3. Busch W. Morphology of sella turcica and its relation to pituitary gland. Virchows Arch, 1951, 320(5): 437-458.

4. Arai H. Empty sella syndrome. Nippon Rinsho, 2006, suppl 1: 212-216.

第六节 垂体瘤

胡仁明 沙松林

【概述】

垂体瘤（pituitary tumors）是一组起源于腺垂体的肿瘤。广义的垂体瘤还包括起源于神经垂体以及颅咽管残余

鳞状上皮细胞的肿瘤。垂体瘤是中枢神经系统和内分泌系统常见的肿瘤，占所有颅内肿瘤的15%，国外的调查显示垂体瘤的人群患病率约77/10万。在尸解中，直径小于10mm的垂体意外瘤检出率高达四分之一，垂体影像学检查可在10%的正常个体中检出小的垂体病变。垂体瘤可发生于任何年龄，男性略多于女性。华山医院1982—2006年3375例垂体瘤手术患者（华山组）年龄分布显示31～40岁组占26.3%，41～50岁及21～30岁组分别为24.2%、17.8%，>60岁及<10岁组分别占9.2%、0.5%。在所有垂体瘤中，57%为泌乳素瘤，28%为无功能瘤，11%是生长激素瘤，2%是ACTH瘤。

垂体瘤绝大多数为良性肿瘤，垂体癌罕见。

【发病机制】

迄今为止垂体瘤的确切发病机制尚未清楚。采用X染色体失活方法已证实垂体瘤系单克隆增殖，此提示垂体瘤是由于腺垂体单个细胞内的基因改变，从而导致细胞单克隆扩增所致。在生长激素（GH）瘤中大约40%的瘤组织存在刺激性G蛋白α亚基（$G_s\alpha$）基因的突变，但对其他垂体瘤的发病机制了解甚少。一些研究发现，垂体瘤的发生主要与癌基因激活和抑癌基因缺失或失活有关。另外，垂体肿瘤转化基因（PTTG）及局部细胞生长因子异常也对垂体肿瘤的发生、发展起重要作用。分别简述如下：

（一）癌基因　一些癌基因与垂体肿瘤发生有关，其中以*gsp*癌基因家族的研究最多。生长激素腺瘤存在膜结合刺激因子GTP结合蛋白的α亚单位（$G_s\alpha$）基因突变，认为$G_s\alpha$基因突变后导致其内在的GTPase丧失，持续激活腺苷酸环化酶，促进cAMP合成，增加细胞内Ca^{2+}和cAMP依赖蛋白激酶活性，促使调节cAMP转录作用的cAMP反应元件结合蛋白（CREB）磷酸化，造成细胞生长分化异常而引发肿瘤。垂体癌和PRL腺瘤存在*H-ras*基因突变，但在垂体肿瘤ras激活是一种晚期事件，大多数垂体肿瘤没有*ras*基因突变，认为*ras*基因突变只能作为垂体肿瘤具有高度侵袭性的一种生物学标记。

（二）抑癌基因　多发性内分泌肿瘤1型（MEN_1）基因，命名为*menin*基因，认为*menin*基因缺失与单克隆发生的垂体肿瘤有密切关系。随后许多研究证实它是大多数单克隆起源的垂体腺瘤的始发因素。*p53*基因突变或缺失在人类肿瘤中十分常见，但在垂体肿瘤组织中*p53*基因异常的发生率低。此外观察到*p21*、*p27*及*p57*抑制细胞周期素依赖激酶（CDK）；*p16*、*p18*、*p15*及*p19*则特异性抑制CDK4及CDK6。其中*p16*基因主要作用是与细胞周期素D（cyclin D）竞争性结合抑制CDK活性，阻止视网膜母细胞瘤易感基因（*Rb*基因）磷酸化，防止细胞异常增殖。*Rb*基因敲除会导致小鼠垂体中间部肿瘤发生，但在人垂体瘤的研究中并未经常发现*Rb*基因突变。

（三）垂体肿瘤转化基因（*PTTG*）　是一种强有力的肿瘤转化基因，在人垂体各种腺瘤尤其是泌乳素瘤中呈高水平表达，在侵袭性功能性垂体瘤中表达最高。*PTTG*的功能涉及抑制细胞周期中的姐妹染色单体分离、染色体不稳定、通过调节基本成纤维细胞生长因子（bFGF，FGF-2）的生成进而促进血管的形成和有丝分裂等。

（四）其他促进因子　下丘脑激素如GHRH分泌过高会导致垂体生长激素细胞增殖，进而导致腺瘤的发生。但垂体瘤分泌激素常常呈自主性，不受下丘脑调控，手术全切肿瘤后往往可以治愈该疾病，此提示并不是由促进多克隆垂体细胞增殖的下丘脑激素刺激发生。能调节垂体细胞分泌和增殖的生长因子有成纤维细胞生长因子（FGF-2和FGF-4），在人垂体腺瘤组织中表达，参与了PRL的分泌、新生血管发生和泌乳素瘤的发生。转化生长因子-α（TGF-α）转基因小鼠会发生泌乳素瘤，反义抑制TGF-α的表达则抑制泌乳素细胞增殖，其机制可能与介导雌激素引起的泌乳素细胞增殖有关。雌激素能刺激泌乳素细胞和促性腺素细胞有丝分裂，其在泌乳素瘤细胞上的受体主要为*ERβ*基因所编码，表达丰富。泌乳素瘤在女性多见，且在怀孕期间瘤体积增大可以此来解释。此外，雌激素还能激活PTTG、FGF-2及其受体和TGF-α、TGF-β。但使用大剂量雌激素的患者很少发生泌乳素瘤，因而雌激素与垂体瘤的关系尚需进一步研究。新近发现在垂体瘤组织中还富含PPAR-γ，体外试验发现PPAR-γ的配体罗格列酮抑制垂体瘤细胞增殖，并促进其凋亡提示PPAR-γ参与了垂体瘤的发生。

【病理】

垂体瘤大多数为良性腺瘤，少数为增生，腺癌罕见。肿瘤的体积大小不一，嗜酸细胞性或嗜碱细胞性腺瘤体积往往较小，而嫌色细胞性腺瘤则常较大。小肿瘤生长在鞍内，大者往往向鞍外发展。小肿瘤常呈球形，表面有光滑的包膜，大者多数呈不规则的结节状，包膜完整，可压迫和侵蚀视交叉、下丘脑、第三脑室和附近的脑组织。第三脑室受压后可引起侧脑室扩大和积水。肿瘤偶尔也可侵蚀蝶骨并破坏骨质而长入鼻咽部。若为恶性肿瘤，则癌肿组织可浸润和破坏蝶鞍周围的结构。瘤内可出血、变性而形成囊肿。光镜下，嫌色细胞性腺瘤细胞呈多角形或梭形，呈片状或条索状排列，细胞核较小和轻度不规则，呈圆形或椭圆形，胞质染色淡，可含有细颗粒或不含颗粒而呈透亮状。间质为丰富的薄壁血窦，瘤细胞可沿血窦排列成假乳头状。常可见到出血、囊性和钙化等变化。嗜酸细胞性腺瘤的瘤细胞呈圆形或多角形，边界清楚，呈片状或丛状分布，细胞体积普遍较嫌色细胞者为大，核圆，有核仁，胞质丰富，内含许多较粗的颗粒，间质中血管较嫌色细胞者少。嗜碱细胞性腺瘤的瘤细胞为多角形或圆形，体积较大，细胞核圆形居中，胞质丰富，含有许多嗜碱性粗颗粒。间质中血管丰富，常呈

玻璃样变性，部分腺瘤组织中可含一种以上的瘤细胞称为混合型腺瘤，常见的是嫌色细胞与嗜酸细胞的混合型。垂体腺癌或垂体瘤恶变时，常见瘤细胞较丰富、异形和核分裂，并见瘤细胞呈浸润性生长入蝶鞍周围组织，或有远处转移。电镜下发现生长激素腺瘤及泌乳素腺瘤细胞内颗粒较大，可分两种，一种为颗粒致密型，以泌乳素细胞内颗粒最大，平均直径大约 600nm，最大可达 1200nm，伴错位胞溢，内质网明显，排列成同心轮(称 nebenkem)状。生长激素细胞内颗粒次之，直径多数为 350～450nm，两种细胞的粗面内质网与高尔基复合体均发达丰富。另一种为颗粒稀少型，颗粒小而稀，促肾上腺皮质激素腺瘤细胞呈球形或多角形，核圆形或卵圆形，胞质基质深，粗面内质网和核糖体皆丰富，高尔基复合体明显，内含致密型颗粒，圆形或不规则形，直径 250～450nm。促甲状腺激素腺瘤及促性腺激素腺瘤极罕见。前者颗粒最小，直径约 100～200nm，后者颗粒稀少，此两者以往均属嫌色细胞瘤。多形性腺瘤中以多种细胞同时存在为特征。用免疫组织化学法可识别不同细胞的分泌功能。

【分类】

Kovacs 五层次的分类法实用、经济、有效，并能促进病理与临床之间的相关性。主要内容如下：

层次一：根据患者的临床表现和血中激素浓度分类(表 15-2-7)，这对内分泌学家来说是最重要的依据。

表 15-2-7 垂体腺瘤的功能分类

A. 内分泌功能亢进
 1. 肢端肥大症/巨人症，生长激素浓度增高
 2. 高泌乳素血症*
 3. 库欣病，促肾上腺皮质激素和可的松血浓度增高
 4. 甲状腺功能亢进，伴不适当促甲状腺素过度分泌
 5. 促卵泡素、黄体生成素和(或)α亚单位的明显增高
 6. 多种激素过度产生

B. 临床无功能

C. 功能状态不确定

D. 异位性内分泌功能亢进
 1. 继发于异位的生长素释放因子过度产生的临床肢端肥大症(增生/腺瘤)
 2. 继发于异位的促皮质素释放因子过度产生的库欣病(增生/腺瘤)

注：* 轻到中度高泌乳素血症(≤200μg/L)，可源于鞍区各种肿瘤性和非肿瘤性病变，对垂体腺瘤是非特异性的

层次二：根据来自神经影像学和手术中的信息，如肿瘤大小、扩展性和侵袭性等分类。此类信息对估计预后和决定治疗相当重要(表 15-2-8)。

层次三：根据肿瘤切片在光学显微镜下的形态分类(表 15-2-9)。病理学家最重要的任务是决定病变是否为腺瘤，因蝶鞍区有不少新生物和非新生物性病变可酷似垂体腺瘤。

层次四：这是分类中最关键性的部分。利用免疫组化技术，能较准确地确定肿瘤分泌的激素类型，并能与临床表现及血中激素浓度联系起来(表 15-2-10)。

表 15-2-8 垂体腺瘤的影像/手术分类

A. 根据部位
 1. 鞍内
 2. 鞍外
 3. 异位(罕见)

B. 根据大小
 1. 微腺瘤(≤10mm)
 2. 大腺瘤(>10mm)

C. 根据生长类型
 1. 扩张型
 2. 肉眼可见硬膜、骨、神经和脑的侵犯
 3. 转移(脑、脊髓或全身)

表 15-2-9 垂体腺瘤的组织学分类

A. 腺瘤
 1. 典型
 2. 不典型(多形性、核分裂多、高 MIB-1 标记指数)
如果生长类型能被估价
 1. 扩张型
 2. 组织学上的侵犯性(骨、神经、血管等)

B. 癌[转移和(或)侵犯脑]

C. 非腺瘤
 1. 原发或继发于非腺垂体肿瘤
 2. 类似腺瘤的垂体增生

表 15-2-10 垂体腺瘤的免疫组织化学分类

主要免疫反应	继发免疫反应
GH	PRL，α-su(f)，TSH，FSH，LH(i)
PRL	α-su(i)
A+B 混合	α-su(f)，TSH(i)
ACTH	LH，α-su(i)
FSH/LH/α-su	PRL，GH，ACTH(i)
TSH	α-su，GH(f)，PRL(i)
罕见的激素组合	
无免疫反应	

层次五：按肿瘤细胞的超微结构特征分类(表 15-2-11)，它可得出有关肿瘤的成分、分化程度、内分泌合成活性的线索。

表 15-2-11　选择电镜检查的指征

肿瘤类型/变异	电镜的应用
生长激素瘤	
1. 颗粒密集	选择性,如果 GH 免疫反应确定,通常缓慢生长
2. 颗粒稀疏	选择性,如果 GH 免疫反应确定和细胞角化素抗血清测到核旁纤维体,很可能有侵犯性
泌乳素瘤	
3. 颗粒稀疏	选择性,如果高尔基型 PRL 免疫反应全面并强阳性。血清 PRL 轻、中度增高,组织内 PRL 免疫反应缺乏或不肯定应用电镜来证实诊断
4. 颗粒密集	选择性,如果 PRL 免疫反应强阳性。为非常罕见类型,临床意义不大
生长激素泌乳素混合瘤	
5. GH、PRL 细胞混合	由于免疫组化反应重叠,为将 5～7 分开,必须采用电镜。缓慢生长的 6 与 1 相同,而 5 和 7 可为侵犯性的
6. 促乳腺及躯体细胞	
7. 嗜酸干细胞	
促肾上腺皮质激素瘤	
8. 颗粒密集	选择性,如果嗜碱性肿瘤对 ACTH 有肯定的免疫反应。多为微腺瘤
9. 颗粒稀疏	可能需要,如果 ACTH 免疫反应缺乏或不确定。很可能是侵犯性大腺瘤
10. 克鲁克细胞型	选择性,如果 ACTH 免疫肯定,形态学变异无明确临床意义
11. TSH	如果临床表现和 TSH 免疫反应均不肯定,为确定诊断必须用电镜
FSH、LH 瘤	
12. 男性类型	为鉴别肿瘤类型必须作电镜检查,因为 12～15 的免疫组化反应交叉,生物行为相似,但为临床处理则非必需
13. 女性类型	
临床无功能	
14. 非肿瘤细胞(无细胞)	
15. 瘤细胞的细胞来源不明的腺瘤	
16. 静止性"促肾上腺皮质激素"亚型 1	如果嗜碱性,ACTH 免疫反应,无库欣病征确立,可选择。形态学上与 8 不能区别
17. 静止性"促肾上腺皮质激素"亚型 2	必须用电镜来识别此类肿瘤
18. 静止性腺瘤亚型 3	必须用电镜来诊断,这对处理是必要的
19. 其他(未分类的多激素瘤,如功能性 GH-TSH,PRL-TSH,PRL-ACTH,等)	为描绘各瘤型特征性表现和避免错误,建议应用电镜

随着免疫组化的广泛应用,过去根据肿瘤细胞染色的特性分为嫌色性、嗜酸性、嗜碱性细胞腺瘤的分类法现已被按细胞的分泌功能分类法所替代。目前临床工作者多倾向于将垂体腺瘤分为:泌乳素细胞腺瘤、生长激素细胞腺瘤、促肾上腺皮质激素细胞腺瘤、促甲状腺素细胞腺瘤、促性腺激素腺瘤、无内分泌功能细胞腺瘤及恶性垂体腺瘤。据华山组资料,无内分泌功能细胞腺瘤占多数(41%),多分泌功能细胞腺瘤其次(23%),PRL、GnH(LH 和 FSH)、GH、ACTH、TSH 腺瘤分别占 19%、7%、6%、2%、1%。

【临床表现】

垂体瘤(尤其是微小腺瘤)早期临床表现很少,出现症状时主要有下列三大症群。

(一) 垂体本身受压症群　由于腺瘤体积增大,瘤以外的垂体组织受压而萎缩,造成其他垂体促激素的减少和相应周围靶腺体的萎缩。临床表现大多系复合性,有时以性

腺功能低下为主；有时以继发性甲状腺功能减退为主；偶有继发性肾上腺皮质功能低下；有时肿瘤压迫神经垂体或下丘脑而产生尿崩症。

（二）垂体周围组织压迫症群　肿瘤较大压迫垂体周围组织时发生，除头痛外多属晚期表现。

1. 头痛　华山医院数据显示69.1%患者诉头痛，以前额及双颞侧隐痛或胀痛伴阵发性剧痛为主。头痛多由于硬脑膜受压紧张所致，或鞍内肿瘤向上生长时由于蝶鞍膈膜膨胀引起，如肿瘤生长到鞍外时，因颅底部脑膜及血管外膜如颈内动脉、大脑动脉、Willis动脉环等均有痛觉纤维存在，垂体肿瘤可累及上述神经血管组织而引起头痛。

2. 视力减退、视野缺损和眼底改变　肿瘤向前上方生长，往往压迫视神经、视交叉，华山医院的数据显示66.7%患者产生不同程度的视力减退，59%患者视野缺损（偏盲）。视力减退可为单侧或双侧，甚至双目失明；视野改变可有单侧或双颞侧的偏盲。少数亦可产生鼻侧视野缺损，视野向心性缩小往往是功能性的，临床定位意义不大；眼底可见进行性视神经色泽变淡，视乳头呈原发性程度不等的萎缩，少数有视乳头水肿。

3. 下丘脑症群　肿瘤向上生长可影响下丘脑功能和结构，发生下丘脑综合征。

4. 海绵窦综合征、眼球运动障碍和突眼　是肿瘤向侧方发展压迫和侵入海绵窦的后果。可使第Ⅲ、Ⅳ和Ⅵ对脑神经受损，产生相应症状。肿瘤向蝶鞍外侧生长累及麦氏囊使第Ⅴ脑神经受损，引起继发性三叉神经痛或面部麻木等功能障碍。

5. 脑脊液鼻漏　少数患者肿瘤向下生长破坏鞍底及蝶窦，引起脑脊液鼻漏，还可并发脑膜炎，后果严重。

（三）腺垂体功能亢进症群

1. 巨人症与肢端肥大症　由于垂体腺瘤分泌过多的生长激素所致。

2. 皮质醇增多症　系垂体腺瘤分泌过多的促肾上腺皮质激素引起。

3. 溢乳-闭经综合征　系垂体分泌过多的泌乳素所致，女性高达60%（华山医院数据）。

4. 垂体性甲状腺功能亢进症　极少数垂体腺瘤分泌过多的促甲状腺激素而发生甲状腺功能亢进症，其特点为血TT_3、TT_4、FT_3、FT_4升高，而血TSH未被抑制，且不受TRH兴奋，亦不被T_3所抑制。有甲状腺功能亢进症群，一般不伴眼征，有头痛、视野缺损等症。

5. Nelson综合征　由于双侧肾上腺被全切除后，垂体失去了肾上腺皮质激素的反馈抑制，原已存在的垂体瘤进行性增大，分泌大量促肾上腺皮质激素和（或）黑色素细胞刺激素（为ACTH与β-LPH的片段）。全身皮肤往往呈进行性色素沉着，以及垂体瘤逐渐增大而产生垂体的压迫症群。血浆ACTH及MSH测定明显升高。

6. 促性腺激素腺瘤　并不少见，华山医院的数据显示促性腺激素腺瘤者达7%。瘤细胞一般呈嫌色性，少数为嗜酸性。患者年龄发病高峰在50～60岁，男性显著多于女性。大多数患者因巨大腺瘤造成压迫症群。男性常表现阳痿、不育。FSH虽升高但无活性，LH高于正常者少见，α-亚单位、FSH或LH亚单位升高，血睾酮正常或低于正常。

垂体卒中是指垂体突然出血或梗死而引起的综合征。多见于垂体瘤较大、生长迅速、放疗或服用溴隐亭后。临床表现为突发剧烈头痛、高热、眼肌麻痹、视力减退、视野缺损、恶心、呕吐、颈强直、神志模糊，甚至死亡。

【影像检查】

影像学检查是诊断垂体瘤的重要方法之一，包括头颅平片、蝶鞍分层摄片、磁共振、CT扫描、正电子发射计算机体层扫描（PET）检查等。

（一）头颅平片及分层摄片　垂体瘤在鞍内生长，早期体积小者并不影响蝶鞍。此后，肿瘤继续增大，引起轻度局限性的骨质改变，于薄层分层片上可发现蝶鞍一小段骨壁轻微膨隆、吸收或破坏（图15-2-5）。



图15-2-5　垂体瘤蝶鞍正位薄分层摄影显示鞍底轻度凹陷，手术证实0.6cm直径肿瘤

继之则呈典型鞍内占位性改变，蝶鞍前后径、深径、宽径和体积超过正常，蝶鞍扩大呈杯形（图15-2-6）、球形或扁平形。向鞍旁生长则呈鞍旁占位改变，鞍底呈双重轮廓，肿瘤巨大者可破坏鞍背和鞍底。垂体瘤出现病理钙化斑的占1.2%～6.0%。

（二）磁共振检查　MRI对软组织分辨率好，是垂体瘤首选的影像诊断手段，可发现3mm的微腺瘤，并能提供肿瘤的确切形状、大小、生长方及肿瘤与周围软组织包括鞍上池、第三脑室、视交叉、海绵窦的关系。钆造影剂增强MRI能够发现绝大多数的垂体瘤，显示为较正常垂体组织低信号病灶，可能由于垂体腺瘤血供相对不丰富的原因。腺瘤还可造成蝶鞍扩大、垂体和垂体柄的偏移。图15-2-7



图 15-2-6　垂体瘤蝶鞍（侧位片）显示蝶鞍呈杯形扩大

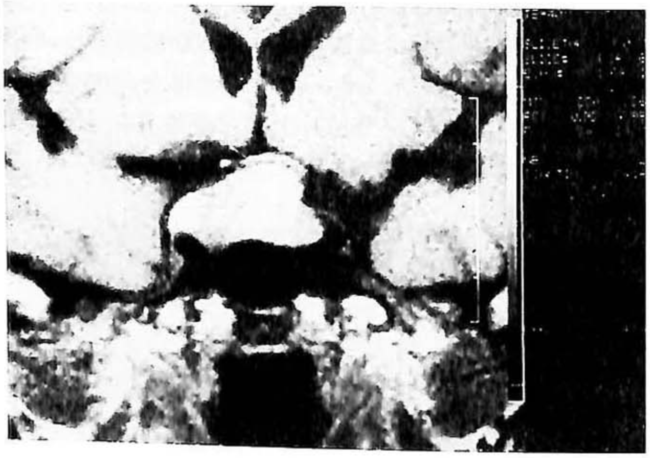


图 15-2-7　磁共振扫描示鞍隔隆起，视交叉受压，鞍底下陷，一侧海绵窦受侵犯

示正常的垂体组织消失，代之以软组织肿块，约 2cm×3cm 大小，鞍膈隆起，视交叉受压，鞍底下陷，一侧海绵窦受侵犯。

（三）CT 扫描检查　CT 对骨结构分辨率好，可用于显示鞍底和床突的形态及肿瘤对骨质的侵犯。CT 还能够有效发现钙化，从而鉴别垂体瘤和颅咽管瘤、脑膜瘤。此外，CT 还用于发现出血、转移病灶。平扫示一垂体瘤肿块的密度略高于脑实质，周围脑池和脑室含低密度的脑脊液，均可被 CT 扫描所发现。肿瘤向上生长，突破鞍膈，则可见鞍上池变形乃至大部分闭塞，其中可见等密度或略高密度肿块，肿瘤中可见坏死或囊性低密度区；肿瘤可突入第三脑室前部和两侧脑室前角的下方，并有脑室积水表现；蝶鞍扩大，鞍背变薄、倾斜。肿瘤向下生长，膨入蝶窦内而于蝶窦内出现圆形软组织影。增强检查肿瘤呈均一或周边明显强化，边界更加清楚可见（图 15-2-8）。

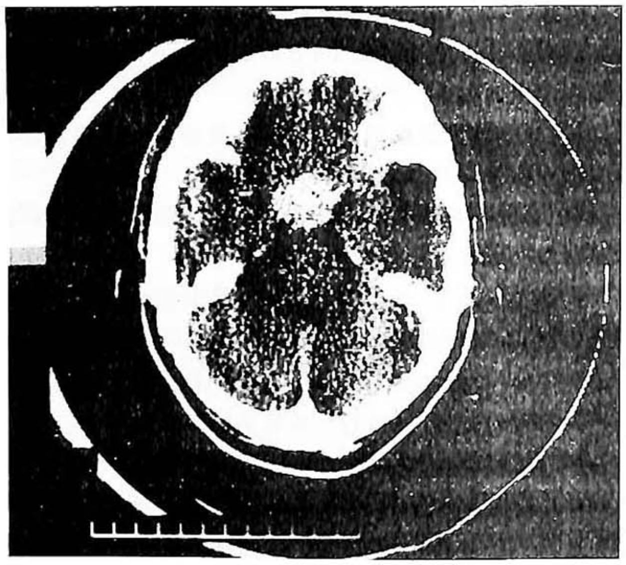


图 15-2-8　垂体瘤向鞍上生长，静脉注射造影剂后作 CT 扫描显示鞍区有一直径约 2.5cm 圆形密度增高影

（四）正电子发射计算机体层扫描（PET）　PET 可以观察到垂体瘤的血流量、局部葡萄糖代谢、氨基酸代谢、蛋白质合成、受体密度和分布等生理和生化过程，能用于区别治疗中的肿瘤坏死和复发。^{18}氟代葡萄糖（^{18}F-FDG）PET 显像对垂体瘤的显示较 CT 好，与 MRI 相近，而 PET 与 CT 或 MRI 一起检查，可提高 15%～20%的阳性率。但昂贵的价格限制了 PET 用于垂体瘤的诊断。

（五）单光子发射计算机体层摄影（single-photon emission computed tomography，SPECT）　采用放射性标记的多巴胺受体激动剂（^{131}I-iodobenzamine）SPECT 显像可用于鉴别泌乳素瘤和无功能腺瘤；而采用放射性标记的生长抑素扫描可用于诊断异位 ACTH 综合征。

【鉴别诊断】

垂体腺瘤是最常见的鞍区占位的病因，一般按照影像学检查、血生化检查诊断并不困难。但仍须注意与其他鞍区占位的原因相鉴别。

（一）颅咽管瘤　是来源于颅咽管的上皮肿瘤，可能由于残留的胚胎颅咽管鳞状细胞或腺垂体细胞化生导致，是儿童鞍区占位最常见的原因。5～14 岁和 50～74 岁是两个发病高峰年龄段。颅咽管瘤多位于鞍上，在 CT 平扫上囊液表现为低密度，增强后则表现为混合密度影，钙化常见。在 MRI 上颅咽管瘤固体成分表现为 T_1 等信号或低信号、囊内容物为 T_1 低信号 T_2 高信号，增强后固体成分强化，在 T_2 上表现为高低混合信号。而垂体瘤一般密度较均匀，较易鉴别。

（二）Rathke's 囊肿　是一种先天性发育异常，一般认为来源于胚胎时 Rathke's 囊的残余。多数患者没有临床症状，但如囊肿进展，可压迫下丘脑、垂体和漏斗部导致头痛、垂体功能低下、高泌乳素血症和其他内分泌功能障碍。Rathke's 囊肿一般为圆形或类圆形，囊内容物多变，多数局限于鞍内，部分向鞍上扩展，完全位于鞍上的少见。在 CT 上多为低密度，少数为等密度、高密度或混杂密度，钙

化少见。在 MRI 上，依据囊内容物蛋白含量不同，在 T_1WI 上可表现为低信号、等信号或高信号，在 T_2WI 上表现为高信号。如囊内容物为血液物质，则表现为 T_1 高信号 T_2 等信号。增强后一般无强化。

（三）颅内生殖细胞瘤　位于鞍区或鞍上的生殖细胞瘤可累及下丘脑垂体系统，导致垂体功能减退、尿崩症等，累及视交叉可导致视力损害、视野缺损，与垂体瘤表现相似，须进行鉴别。鉴别点主要依据发病年龄、性别、影像学表现。生殖细胞瘤好发于儿童和青少年，患者尿崩症常见，因此对于儿童和青少年，尤其是尿崩症患者须注意鉴别生殖细胞瘤。生殖细胞瘤一般男性多见，但位于鞍区的生殖细胞瘤女性更多见。在 MRI 上肿瘤表现为 T_1 等信号，T_2 等信号或高信号，增强后明显强化。在 CT 上，肿瘤实体部分高密度，增强后明显强化，钙化少见。如诊断存在疑问，可采用诊断性放疗或立体定向活检。

（四）空泡蝶鞍　是指蛛网膜下腔疝入鞍内，按发病机制的不同，可分为原发性和继发性。MRI 是诊断本症最好的手段，表现为蝶鞍增大，鞍底下陷，鞍内充满脑脊液信号，垂体受压变扁，上缘凹陷，增强后垂体内信号无异常，垂体柄延长至鞍底，位置居中或略后移，视神经上抬，垂体与视神经距离延长。

（五）原发性垂体炎　是指非继发于其他部位炎症或全身性疾病而发生的垂体炎性病变，可分为 4 种类型：淋巴细胞性垂体炎、肉芽肿性垂体炎、黄瘤病性垂体炎、坏死性垂体炎。目前尚缺乏有效的手段在术前进行鉴别，确诊须依赖经蝶鞍垂体活检，排除感染后也可采用诊断性糖皮质激素治疗进行鉴别。

（六）原发性甲状腺功能减退继发垂体增生　原发性甲状腺功能减退（甲减）可导致垂体瘤样增生。鉴别诊断主要依据甲减症状、甲状腺激素降低、TSH 水平升高。在 MRI 上，垂体表现为均匀弥漫性增大，增强后明显均匀强化，垂体柄无偏移。本症经甲状腺激素替代治疗后，垂体可完全恢复正常。根据华山医院的数据，此类患者甲状腺激素替代治疗 1～6 月后，增大的垂体完全恢复正常。

【治疗】

垂体瘤治疗的目的包括解除占位效应、纠正激素的过度分泌、改善垂体功能低下、尽可能保存正常的垂体功能。目前，治疗垂体瘤的手段包括：①手术治疗；②放射治疗；③药物治疗。治疗手段的选择须充分评估各种手段的优点、风险，医生和患者须对此有充分的认识，治疗应个体化。

（一）手术治疗

1. 手术目的　通过切除肿瘤以解除腺瘤对视交叉及鞍区周围组织的压迫及破坏，减少或制止有功能性腺瘤分泌垂体促激素过多所产生的症状，并解除瘤压迫垂体所造成的垂体促激素不足、及相应周围腺体功能低下或萎缩所引起的临床症状。

2. 手术方法　目前有经蝶窦及经颅两种途径。

(1) 经蝶窦手术：目前已是治疗垂体瘤的首选方法。手术指征：①腺瘤向鞍下生长至蝶窦内者最宜用此手术入路；②肿瘤向上轻度生长未影响下丘脑及第三脑室者；③垂体腺瘤伴有脑脊液鼻漏者；④有或无功能性垂体小腺瘤可用此入路作选择性肿瘤切除；⑤垂体卒中；⑥视交叉前固定，肿瘤向视交叉后生长，临床常有旁中央暗点；⑦患者全身状况较差，不能耐受开颅手术者；⑧药物抵抗、不耐受药物瘤者；⑨患者个人选择、大腺瘤希望短期内怀孕；⑩需要组织学诊断等。

疗效：据报道术后视力与视野恢复或改善者占 70%左右，对有功能的垂体腺瘤术后内分泌症状有明显好转甚至消失。华山组对小于 3.5cm 垂体瘤的全切除率高达 93%。

(2) 经颅手术：方法中最常应用者为经额下入路（硬膜内或硬膜外），少数可用颞侧入路及经额经蝶窦入路。经颅手术优点是：手术野显露清楚，尤适用于肿瘤明显向鞍上及鞍外生长者，缺点是手术并发症及病死率较高。手术指征：①肿瘤向鞍上生长引起视交叉受压，下丘脑及第三脑室受压引起脑积水等症状者；②肿瘤向鞍前生长达到颅前窝额底者；③垂体卒中；④放射治疗效果不满意或有恶化者；⑤有功能性或无功能性腺瘤产生临床垂体功能亢进或减退症状者；以上情况均应采用经额下入路；⑥肿瘤向鞍旁或鞍后生长者宜采用经颞侧入路（鞍后生长者可切开天幕手术）；⑦有人认为巨大肿瘤向上生长影响下丘脑者适用经额经蝶窦手术以增加全切除的机会及减少手术危险性。

疗效：国内 305 例经手术治疗后，视力恢复正常或进步者占 62.2%，视野恢复或进步者占 58.3%。术后内分泌症状有改善的则为数不多。

手术的目标是要切除肿瘤，尽量不损伤正常垂体的功能。有时，在经过精确的诊断评估后，发现肿瘤为散在分布或无法确定肿瘤位置，可采用垂体半切甚至垂体全切，多见于库欣病患者。

手术的效果很大程度上决定于手术医生的经验和技术。肿瘤的大小、侵袭程度和术前垂体功能也对手术的疗效存在重大影响。手术并发症包括暂时的和永久性并发症。暂时的并发症主要包括脑脊液鼻漏、一过性尿崩症和 SIADH，发生于大约 20%的患者，其他还包括蛛网膜炎、脑膜炎、术后精神异常、局部血肿、动脉壁损伤、鼻出血、局部脓肿、肺栓塞、发作性睡病等。永久性并发症（不到 10%）有尿崩症、全或部分垂体功能减退、视力受损、SIADH、血管闭塞、CNS 损伤、鼻中隔穿孔等，手术死亡率不到 1%，主要与脑血管、下丘脑直接损伤、术后脑膜炎、脑脊液漏、颅内积气、急性心肺疾病、麻醉相关并发症和癫痫相关。目前，术中多采用内镜、神经导航系统（无框架立体定向设备）帮助提高肿瘤全切几率和手术安全性。

（二）放射治疗　可分为外照射和内照射。外照射是国内常用的方法。近年来高能射线发展，已取代了常规 X

线治疗。内照射有放射性核素[90]钇(^{90}YC)、[198]金(^{198}Au)。放疗目前主要作为手术和内科药物治疗的辅助手段。放射治疗指征：①诊断肯定而存在手术禁忌者；②手术无法完全切除，手术后仍存在激素过度分泌或占位效应者；③手术后复发，肿瘤不大，暂不宜再行手术者；④术后存在复发可能的病例，特别是复发的库欣病；⑤单纯放射性治疗后复发病例，相隔至少一年后再放疗。但多次放疗可引起脑部并发症[累积剂量最好不超过100Gy(10 000rad)]。生长激素瘤和泌乳素瘤多数对药物治疗反应良好，一般不推荐放疗。但对于药物抵抗的侵袭性泌乳素瘤，放疗有助于避免进一步的侵袭。

1. 外照射

(1) 高能射线治疗：国内外一般采用(^{60}Co)或加速器6MV-X外照射方法治疗垂体瘤。对小的肿瘤采用三野照射，即两颞侧野加一前额野，大的肿瘤偶尔可用两颞侧野对穿照射。一般照射野5cm×5cm，较大肿瘤可适当放大。每周5次，每次200cGy，总剂量45～55Gy，4.5～5.5周完成。儿童照射总剂量40～45Gy/4～5周。照射可能发生的并发症有急性脑水肿、脑组织放射性损伤、肿瘤内出血、局部皮肤及骨骼损害、垂体恶变及空泡蝶鞍综合征等。

(2) 重粒子放射治疗：α粒子束、质子束、负π介子、快中子(fast neutron)等优点为发射出的照射剂量在射程过程中近于相同，而在达到末端时，照射剂量明显增高。①α粒子束照射：总剂量为35～80Gy(3500～8000rad)，分4次照射，5天内完成；②质子束照射：总剂量35～100Gy(3500～10 000rad)，分12次照射，2周左右完成。

(3) 立体定向放射神经外科治疗(γ-刀)：手术时先安装定位架行CT或MRI扫描，计算出靶点坐标，通过调整活动手术床位置，使靶点与射线聚焦点吻合，继而实施照射治疗。γ-刀有201个^{60}Co(^{60}钴)源，通过半球形头盔上的准直仪将射线集中到靶点上，使受照组织内达到较高剂量的射线，而周围组织射线剂量锐减，不至于产生损伤。通常照射剂量为20～50Gy，照射时间为10～20分钟，疗效约80%～90%。

2. 内照射　即通过开颅手术(额路)或经鼻腔穿过蝶窦途径将放射性物质植入蝶鞍当中进行放射。①^{198}Au：剂量须限制在15～20mCi。②^{90}YC：治疗剂量为5～10mCi(相当于50～100Gy)。

总体而言，放射治疗作为手术和药物治疗的辅助手段，针对手术无法全切或手术有禁忌的病例可以作为首选。伽马刀治疗的并发症主要有腺垂体功能减退，该情况多发生在放疗10年以后，故需要长期随访。放疗后可伴有持续性泌乳素升高，机制可能系放射线损伤下丘脑-垂体血管网络和部分损伤分泌多巴胺的神经元所致。照射剂量小于10Gy时极少对视神经产生影响，亦未见继发性脑瘤的发生。

放射治疗的不良反应包括：①垂体功能减退：常见，主要由于放疗损伤下丘脑和垂体所导致。放疗后10年，约80%的患者出现垂体功能减退，因此，接受放疗的患者需终身随访垂体功能，并在必要时给予替代治疗。②继发性脑瘤：包括胶质瘤、脑膜瘤等，文献报道发生于放疗后6～24年。继发性脑瘤的发病率低于5%，儿童的风险相对高于成人。发生继发性脑瘤的风险与放射的剂量相关，目前采用的适形放疗技术能够降低发生的风险。③脑血管病：那些出现放疗相关垂体功能减退的患者死亡率更高，机制尚不清楚，可能与动脉粥样硬化闭塞性病变相关。④视力损伤：发生于2%的患者。但接受放射手术治疗的患者发生视力损伤的风险极低，可以忽略。⑤脑坏死：有患者出现颞叶萎缩、囊肿、弥漫性脑萎缩的报道。也有认知功能障碍，主要是记忆减退的报道。

(三) 药物治疗　按腺垂体功能情况，治疗上可分为两组。

1. 腺垂体功能减退者　根据靶腺受损的情况，给以适当的替代补充治疗。

2. 腺垂体功能亢进者

(1) 多巴胺激动剂：常见为溴隐亭(bromocriptine)、培高利特、喹高利特(quinagolide)和卡麦角林。多巴胺激动剂不仅抑制PRL的合成，而且抑制PRL mRNA和DNA的合成以及细胞增殖、肿瘤的生长，同时减少胞浆体积、导致细胞空泡形成和细胞破碎以及细胞凋亡。可以治疗高泌乳素血症中泌乳素瘤。多巴胺兴奋剂对TSH腺瘤患者也有一定的疗效。溴隐亭虽能刺激正常垂体释放生长激素，但能抑制肢端肥大症中生长激素细胞分泌生长激素，可用于治疗，但剂量较大，约从7.5mg/d到60mg/d以上。近年来有多种新型的多巴胺兴奋剂如喹高利特(诺果宁，quinagolide)及长效溴隐亭(parlodel LAR)用于临床，疗效较溴隐亭佳、作用时间长、副作用小。

(2) 赛庚啶(cyproheptadine)：此药为血清素受体抑制剂，可抑制血清素刺激ACTH释放激素(CRH)，对库欣病及Nelson病有效。一般每天24～32mg，有嗜睡、多食等副作用。

(3) 生长抑素类似物：生长抑素(somatostatin，SS14)能抑制肢端肥大症GH分泌，但SS血中半衰期短，且有反跳现象，故无临床使用价值。近年来应用八肽类似物Sandostatin(SMS201-995，即SMS)，又称奥曲肽(octreotide)，及新长效型生长抑素类似物兰瑞肽治疗肢端肥大症获较好疗效。它对TSH腺瘤患者也有效，可使腺瘤缩小，视野缺损状况改善，TSH与T_4下降。一般用于腺瘤手术和(或)放疗后。最近研制的新型的生长抑素类似物帕瑞肽(pasireotide)，能够与生长抑素受体亚型1、2、3和5结合，抑制ACTH分泌。小规模的临床试验发现帕瑞肽能够使75%的库欣病患者血皮质醇降低，使20%的患者尿皮质醇恢复正常。

(4) 生长激素受体拮抗剂：培维索孟(pegvisomant)是

生长激素受体的拮抗剂，能够阻断 IGF-1 的生成，还能够结合 GH 受体二聚体，并与生长激素结合蛋白相互作用。每日注射 20mg 培维索孟能够使 90% 的肢端肥大症患者 IGF-1 恢复正常，特别适用于生长抑素类似物抵抗的肢端肥大症患者，也可与生长抑素类似物合用。不良反应包括一过性转氨酶升高、注射部位炎症和脂质营养不良。

(5) 其他：PPAR-γ 配体罗格列酮能抑制垂体瘤细胞增殖并促进其凋亡，及显著抑制小鼠垂体瘤的生长。其机制为抑制细胞周期，阻止静止期细胞由 G_0 进入 G_1 期。因而罗格列酮可能成为治疗垂体瘤(尤其并发糖代谢紊乱)的一种新的方法。

参考文献

1. Hu RM, Han ZG, Song HD, et al. Gene expression profiling in the human hypothalamus-pituitary-adrenal axis and full-length cDNA cloning. PNAS USA, 2000, 97(17): 9543-9548.

2. Kovacs K, Scheithauer BW, Horvath E, et al. The World Health Organization classification of adenohypophysial neoplasms. A proposed five-tier scheme. Cancer, 1996, 78(3): 502-510.

3. Colao A, Di Sarno A, Marzullo P, et al. New medical approaches in pituitary adenomas. Horm Res, 2000, 53(Supply 3): 76-87.

4. Melmed S, Kleinberg D. Pituitary Masses and Tumors// Kronenberg HM, Melmed S, Larsen PR, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2012: 211-290.

第七节 巨人症和肢端肥大症

胡仁明 沙松林

巨人症(gigantism)和肢端肥大症(acromegaly)系腺垂体生长激素细胞腺瘤或增生，分泌生长激素过多，引起软组织、骨骼及内脏的增生肥大及内分泌代谢紊乱。95%的本症患者存在垂体生长激素腺瘤。临床上以面貌粗陋、手足厚大、皮肤粗厚、头痛眩晕、蝶鞍增大、显著乏力等为特征。发病在青春期前，骺部未闭合者为巨人症；发病在青春期后，骺部已闭合者为肢端肥大症。巨人症患者有时在骨骺闭合后继续受生长激素过度刺激可发展为肢端肥大性巨人症。本病并不罕见，华山医院 1982—2006 年 3375 例垂体瘤手术患者 GH 瘤占 6%。男女之比为 1.1∶1。发病年龄在肢端肥大症中以 31～40 岁组最多，21～30 岁、41～50 岁组次之。十分罕见的其他导致肢端肥大症和巨人症的病因还包括 GHRH 过度分泌、异位垂体腺瘤、分泌生长激素的其他肿瘤、类肢端肥大症、McCune-Albright 综合征、多发性内分泌肿瘤。在混合性垂体瘤中，GH 混合 PRL 瘤的类型较多。

【病因与病理】

巨人症患者垂体大多为生长激素细胞增生，少数为腺瘤；肢端肥大症患者垂体内大多为生长激素细胞腺瘤，少数为增生，腺癌罕见。近年发现，在约 40%GH 腺瘤细胞中，介导跨膜信息传递的兴奋性三磷酸鸟苷(GTP)结合蛋白 α 亚单位($G_s\alpha$)发生突变，使 GH 的合成和分泌增加，导致 GH 细胞的增生，久之形成肿瘤，发生 $G_s\alpha$ 突变的基因被称为生长刺激蛋白(*gsp*)癌基因。也有人认为肢端肥大症可能系下丘脑生长激素释放抑制激素不足或生长激素释放激素过多，使垂体生长激素细胞受到持久的刺激，形成肿瘤。垂体常肿大，引起蝶鞍扩大变形，鞍壁及前后床突受压迫与侵蚀；毗邻组织亦受压迫，尤其是垂体本身、视交叉及第三脑室底部下丘脑更为显著。腺瘤直径一般在 2cm 左右，大者可达 4～5cm，甚而引起颅内压增高。晚期肿瘤内有出血及囊样变化，使腺功能由亢进转为减退。

内分泌系统中，肾上腺、甲状腺、甲状旁腺都有增生和腺瘤，生殖腺早期增生，继以萎缩，晚期病例肾上腺和甲状腺亦萎缩，胸腺呈持久性增大。内脏方面，心、肝、肺、胰、肾、脾皆巨大，肠增长，淋巴组织增生。骨骼系统病变常颇明显，有下列特征：巨人症的长骨增长和增大，肢端肥大症的长骨骨骺部加宽，外生骨疣。颅骨方面的变化除两侧鼻窦皆增大外，巨人症患者仅见全面性增大；肢端肥大症患者头颅增大，骨板增厚，以板障为著，颧骨厚大，枕骨粗隆增粗突出，下颌骨向前下伸长，指(趾)端增粗而肥大。脊柱骨有多量软骨增生，骨膜骨化，骨质常明显疏松，引起脊柱骨楔状畸形，腰椎前凸与胸椎后凸而发生佝偻。

【分类】

根据临床表现及病理学特征可将垂体 GH 腺瘤分为两类：一类表现为瘤体小、生长慢、细胞分化好、细胞内颗粒多、临床过程隐匿，而对生长抑素的反应好，*gsp* 癌基因检测阳性率高；第二类表现为瘤体大、进展快、分化差，仅有散在颗粒及较易复发，GH 水平较高。

【病理生理】

本病主要病理由于生长激素分泌过多所致，正常成人血浆生长激素浓度基值为 3～5μg/L，而本病患者可高达 100～1000μg/L。治疗后可下降至正常水平。过多的生长激素可促进机体蛋白质等合成性代谢，有氮、磷、钾的正平衡，钙的吸收增加，钠亦趋正平衡。表现为全身软组织、脏器及骨骼的增生肥大，其骨与软骨的改变主要由于 GH 诱导的类胰岛素生长因子-1(insulin-like growth factor，IGF-1)所介导。血中的 IGF-1 主要来源于肝脏，GH 本身对各种组织的细胞分化也有刺激作用；糖代谢方面有致糖尿病倾向，降低胰岛素降血糖的敏感性，脂肪代谢方面有促进脂肪动员及分解作用以致血浆游离脂肪酸增高，生酮作用加

强。此外，本症中尚有泌乳激素、促性腺激素等影响。早期垂体功能显著亢进，晚期部分激素分泌功能衰退，尤其是促性腺激素等衰退较明显，形成了本病的复杂症群。

【临床表现】

（一）巨人症　单纯的巨人症较少见，成年后半数以上继发肢端肥大症，临床表现可分两期。

1. 早期（形成期）　发病多在青少年期，可早至初生幼婴，本病特征为过度的生长发育，全身成比例地变得异常高大魁梧，远超过同年龄的身高与体重。躯干、内脏生长过速，发展至10岁左右已有成人样高大，且可继续生长达30岁左右，身高可达210cm，肌肉发达、臂力过人，性器官发育较早，性欲强烈，此期基础代谢率较高，血糖偏高，糖耐量减低，少数患者有继发性糖尿病。

2. 晚期（衰退期）　当患者生长至最高峰后，逐渐开始衰退，表现精神不振、四肢无力、肌肉松弛，背部渐成佝偻，毛发渐渐脱落，性欲减退，外生殖器萎缩；患者常不生育，智力迟钝，体温下降，代谢率减低，心率缓慢，血糖降低，糖耐量增加。衰退期历时4～5年，患者一般早年夭折，平均寿限约20余岁。由于抵抗力降低，易死于继发感染。

（二）肢端肥大症　起病大多数缓慢，病程长。上海华山医院曾对144例本病患者进行临床分析，其中98例入院前病程平均5.68年，最长者27年，症状亦分两期：

1. 形成期　一般始自20～30岁，最早表现大多为手足厚大，面貌粗陋，头痛疲乏，腰背酸痛等症状，患者常诉鞋帽、手套变小，必须时常更换。当症状发展明显时，有典型面貌。由于头面部软组织增生，头皮及脸部皮肤增粗增厚，额部多皱折，嘴唇增厚，耳鼻长大，舌大而厚，言语常模糊，音调较低沉。加以头部骨骼变化，有脸部增长，下颌增大，眼眶上嵴、前额骨、颧骨及颧骨弓均增大、突出，牙齿稀疏，有时下切牙处于上切牙前，容貌趋丑陋（图15-2-9）。四肢长骨虽不能增长，但见加粗，手指、足趾粗而短，手背、足背厚而宽。脊柱骨增宽，且因骨质疏松发生楔形而引起背部佝偻后凸、腰部前凸的畸形，患者易感背痛。皮肤粗糙增厚，多色素沉着，多皮脂溢出，多汗，毛发增多，呈现男性分布。男性患者性欲旺盛，睾丸胀大；女性经少或经闭、乳房较发达，泌乳期可延长至停止哺乳后数年之久，有时虽无妊娠亦出现持续性自发泌乳，甚至见于男性患者。神经肌肉系统方面有：不能安静、易怒、暴躁、头痛、失眠、神经紧张、肌肉酸痛等表现。头痛以前额部及双侧颞部为主。嗜睡，睡眠时间延长。约30%患者因软组织肿胀，压迫正中神经，引起腕管综合征。常伴有多发性神经炎病变。心血管疾病是肢端肥大症致死的主要原因之一，可有高血压、心脏肥大、左心室功能不全、心力衰竭、冠状动脉硬化性心脏病及心律不齐等。由于患者气管受阻，临床上可表现呼吸睡眠暂停综合征。内脏普遍肥大，胃肠道息肉和癌症发生率增加。糖尿病症群为本症中重要表现，称为继发性糖尿病，144例中有糖尿病者占24%，其中少数病例对胰岛素有抵抗性。甲状腺呈弥漫性或结节性增大，基础代谢率可增高达+20%～+40%，但甲状腺功能大多正常，基础代谢率增高可能与生长激素分泌旺盛促进代谢有关。血胆固醇、游离脂肪酸常较高，血磷于活动期偏高，大多在1.45～1.78mmol/L之间，可能是生长激素加强肾小管对磷的重吸收所致，血钙与碱性磷酸酶常属正常。X线检查示颅骨蝶鞍扩大及指端丛毛状等病变（图15-2-10、图15-2-11），磁共振示垂体瘤。病程较长，大多迁延十余年或二三十年之久。



图15-2-9　肢端肥大症面容



图15-2-10　肢端肥大症头部X线侧位像

蝶鞍明显增大，前、后床突被破坏，空气窦增大，下颌骨增长，颅骨增厚而骨质疏松

2. 衰退期　当病理发展至衰退期时患者表现精神萎靡，易感疲乏，早期多健忘，终期多精神变态。皮肤、毛发、

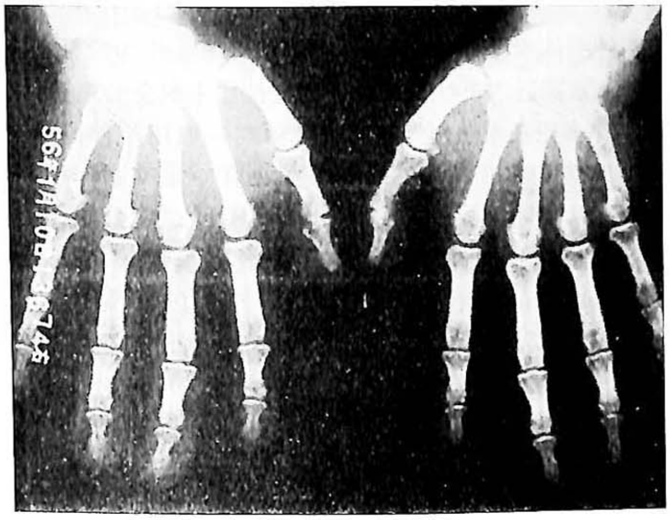


图 15-2-11　肢端肥大症两手 X 线像

指端骨及软组织增生，指骨有骨质疏松

肌肉均发生衰变。腺瘤增大可产生腺垂体本身受压症群，如性腺、甲状腺或肾上腺皮质功能低下；垂体周围组织受压症群，如头痛、视野缺损、视力减退和眼底改变、下丘脑综合征、海绵窦综合征、脑脊液鼻漏、颅内压增高症等。

一般病例晚期因周围靶腺功能减退，代谢紊乱，抵抗力低，大多死于继发感染以及糖尿病并发症、心力衰竭及颅内肿瘤之发展。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断　根据特殊的外貌，随机 GH 水平>0.4μg/L 或口服葡萄糖抑制试验 GH 谷值>1.0μg/L，影像学检查发现垂体占位，诊断本症并不困难。

1. 典型面貌，肢端肥大等全身征象。

2. 内分泌检查

（1）血 GH 测定：明显升高，随机 GH>0.4μg/L。由于 GH 呈脉冲式分泌，波动范围大，可以低至测不出，或升高大于 30μg/L，单次血 GH 测定对本症诊断价值有限。24 小时血 GH 谱测定能很好地反映机体 GH 分泌情况，但测定复杂且患者难以接受，一般用于科研。

（2）血 IGF-1 测定：高于年龄和性别匹配的正常值范围。空腹血 IGF-1 与疾病活动度和 24 小时血 GH 整合值有很好的相关性，并较血 GH 测定更为稳定。临床怀疑肢端肥大症或巨人症的患者应首先测定血 IGF-1。血 IGF-1 是目前肢端肥大症与巨人症诊断、疾病活动度及疗效观察的重要指标。

（3）血 IGF 结合蛋白（IGFBP）测定：主要是 IGFBP3，明显升高，但诊断价值有限。

（4）口服葡萄糖抑制试验：目前临床最常用诊断 GH 瘤的试验。一般采用口服 75g 葡萄糖，分别于 0、30、60、90、120、180 分钟采血测定血 GH 水平。口服葡萄糖后，血清 GH 谷值在 1μg/L 以下，本症患者口服葡萄糖不能抑制 GH，GH 水平可以升高、无变化、或约有 1/3 的患者可有轻度下降。

（5）GHRH 兴奋实验和 TRH 兴奋试验：国外资料报道仅约 50%患者有反应，临床很少使用。

（6）血 GHRH 测定：有助于诊断异位 GHRH 过度分泌导致的肢端肥大症和巨人症，准确性高。血浆 GHRH 水平在外周 GHRH 分泌肿瘤中升高，垂体瘤患者中则正常或偏低，下丘脑 GHRH 肿瘤患者血浆 GHRH 水平并不升高。此病因罕见，临床极少应用。

（7）钙磷测定：高血磷、高尿钙提示疾病活动，高血钙、低血磷须除外 MEN_1。

（8）其他垂体激素测定：肿瘤压迫发生腺垂体功能减退时可有相应垂体激素及其靶腺激素的降低。肿瘤压迫垂体柄或自身分泌 PRL 时可有 PRL 升高。

3. 影像学检查

（1）颅骨 X 线检查：肿瘤较大者可有蝶鞍扩大、鞍床被侵蚀的表现。由于 CT 和 MRI 的普及，目前已较少使用。

（2）CT 检查：垂体大腺瘤一般头颅 CT 平扫即可有阳性发现，微腺瘤须作冠状位薄层平扫及增强。CT 对垂体微腺瘤诊断价值有限，阴性结果亦不能完全排除垂体微腺瘤。但 CT 对骨质破坏及钙化灶的显示优于 MRI。

（3）MRI 检查：对垂体的分辨率优于 CT，有助于微腺瘤的诊断，并有助于了解垂体邻近结构受累情况或与其他病变相鉴别。一般采用冠状面或矢状面薄层成像。

（4）生长抑素受体显像：不仅可以用于 GH 瘤的诊断，还可以预测患者对生长抑素的治疗反应。

（5）其他部位 CT 检查：有助于诊断或除外垂体外肿瘤。

（二）鉴别诊断

1. 类肢端肥大症　体质性或家族性，本病从幼婴时开始，有面貌改变，体形高大类似肢端肥大症，但程度较轻，蝶鞍不扩大，血中 GH 水平正常。

2. 手足皮肤骨膜肥厚症　以手、足、颈、脸皮肤肥厚而多皱纹为特征，脸部多皮脂溢出、多汗，胫骨与桡骨等远端骨膜增厚引起踝、腕关节部显著肥大症，但无内分泌代谢紊乱，血中 GH 水平正常。蝶鞍不扩大，颅骨等骨骼变化不显著为重要鉴别依据。

此外，如空泡蝶鞍、类无睾症及异位生长素瘤亦须加以鉴别。

【治疗】

治疗目标是要降低疾病相关的致残率，使死亡率恢复到正常人群水平。即通过安全的治疗手段，减轻肿瘤造成的不良影响或消除肿瘤，GH 和 IGF-1 恢复至正常，并避免垂体功能减退。目前公认的治愈标准为：①口服葡萄糖抑制试验 GH 谷值<1.0μg/L；②IGF-1 恢复到与年龄和性别

相匹配的正常范围内；③影像学检查肿瘤消失，无复发。目前主要治疗手段包括手术治疗、药物治疗和放疗。手术治疗是首选治疗，药物治疗与放疗一般作为辅助治疗。

（一）手术治疗　外科切除分泌GH的腺瘤是多数患者的首选治疗。主要包括经蝶垂体瘤摘除术和经额垂体瘤摘除术。微腺瘤的治愈率约70%，大腺瘤的治愈率不到50%。软组织肿胀在肿瘤切除后迅速得到改善。GH水平在术后1小时内即降到正常水平，IGF-1水平在3～4天内恢复正常。约10%的肢端肥大症患者在接受了成功的手术后数年后复发；垂体功能低下发生率高达15%。术者的经验与手术的疗效和并发症的发生直接相关。手术并发症包括尿崩、脑脊液漏、出血、脑膜炎以及垂体功能减退。

（二）药物治疗

1. 生长抑素(SST)类似物　常用药物包括奥曲肽及其长效制剂以及兰瑞肽、SOM230等。作用机制为结合SST受体(SSTR，以SSTR2和SSTR5为主)，抑制细胞内腺苷酸环化酶，减少cAMP的产生，从而抑制GH的分泌和细胞增殖。其临床疗效包括抑制GH和IGF-1水平，改善头痛和肢端肥大症状及缩小瘤体等。对这种类似物无效的患者不到10%。疗效不佳(SST抵抗)的原因可能是SSTR突变，有人发现在基因组和肿瘤DNA的SSTR5基因存在两处C→T突变，使SST无法发挥正常作用。

(1) 奥曲肽长效制剂(octreotide LAR)：Octreotide LAR作用时间较长，约4周。每次肌肉注射20mg，注射间隔一般为28天，6个月后GH水平由27.6μg/L降到(5.03±5.38)μg/L，IGF-1由(889.55±167.29)μg/L降到(483.00±239.71)μg/L(n=9)，66%的患者肿瘤体积缩小。

(2) 兰瑞肽：兰瑞肽作用时间稍短，约为10天。每次60mg，每月注射3次，如疗效不明显，可将注射间期缩短至1周。报道92例肢端肥大症患者应用兰瑞肽平均治疗24个月后，有88%患者的GH、65%患者的IGF-1降至正常范围，且IGF-1恢复正常的患者比例从第1年的49%逐渐增至第3年的77%，近半数患者的瘤体积缩小。

(3) SOM230：SOM230是一种新的SST类似物，半衰期23小时。其对SSTR1、SSTR3、SSTR5的结合力分别是奥曲肽的30、5、40倍，较奥曲肽对GH/PRL瘤和PRL细胞的抑制作用(主要通过SSTR5介导)更强。

生长抑素类似物在大多数患者耐受性良好。不良反应多是短期的，且多数与生长抑素抑制胃肠活动和分泌相关。恶心、腹部不适、脂肪吸收不良、腹泻和肠胃胀气发生于三分之一的患者，虽然这些症状多在两周内缓解。奥曲肽抑制餐后胆囊的收缩，延缓胆囊的排空，高达30%的患者长期治疗后发生胆囊泥沙样回声或无症状的胆囊胆固醇结石。

2. GH受体拮抗剂　培维索孟(pegvisomant)是第一个用于临床的GH受体拮抗剂，它能阻断GH受体二聚体的形成，从而阻止GH的外周作用。还可使IGF-1水平降至正常，显著缓解症状和体征，纠正代谢紊乱，且副作用轻微。但对肿瘤体积没有减少作用，应使用IGF-1作为疗效衡量指标。该药适用于对SST类似物抵抗或不耐受的患者。

3. 多巴胺激动剂　多巴胺激动剂一般用于伴高分泌PRL的垂体瘤，但对于GH的分泌也有一定抑制作用，溴隐亭可以抑制部分肢端肥大症患者的GH过度分泌，但剂量较大。64.5%肢端肥大症患者口服溴隐亭(bromocriptine)2.5mg后生长激素浓度减少50%以上，通常每天5～10mg可达满意疗效。溴隐亭的降血糖作用是通过抑制脂肪分解及减少肝糖原释放，减少甘油三酯的转化及氧化，从而改变糖耐量及胰岛素释放曲线而达到降糖作用的，并通过增加中枢(下丘脑)和周围靶器官多巴胺和去甲肾上腺素的活性比值来影响代谢神经内分泌组织的。美国FDA(http://www.chemdrug.com/databases/db_11_1.html)批准溴隐亭速释片(bromocriptine，Cycloset)治疗2型糖尿病。肢端肥大症患者口服溴隐亭后糖代谢异常改善。

（三）放射治疗　包括常规放疗、质子刀、X刀和γ刀，表15-2-12概括了不同方法的优缺点。放射治疗常作为辅助治疗手段。放射治疗起效慢，50%的患者需要至少8年才能使GH水平降到5μg/L以下；18年后有90%的患者能够抑制到此水平，但是GH抑制欠佳。在放疗效果达到最大之前，患者可能需要数年的药物治疗。多数患者还可发生下丘脑-垂体损害，在治疗后10年内发生促性腺激素、ACTH和(或)TSH不足。有生育要求的患者不适用放射治疗。放射治疗的并发症主要包括脱发、颅神经麻痹、肿瘤坏死出血、垂体功能减退，偶尔可发生失明、垂体卒中和继发性肿瘤。

表15-2-12　几种不同的垂体放射治疗的比较

放射治疗名称	优点	缺点
常规放疗	可用于邻近视交叉的肿瘤	治疗次数多，需20～30次 达到缓解的时间长，10～20年
质子刀	单次或分次	配备的单位不多 肿瘤距视交叉必须大于5mm
X刀	单次或分次	肿瘤距视交叉必须大于5mm
γ刀	单次，起效较快，1～3年	配备的单位不多 肿瘤距视交叉必须大于5mm

本症患者须长期随访。手术治疗后，患者应每3个月接受一次随访直到生化水平得到控制。其后，每半年进行一次激素评估。达到治愈标准的患者，每1～2年进行一次

MRI检查。对于未能达到治愈标准的患者或需要激素替代的患者，应每半年进行一次视野检查和垂体储备功能检查，每年进行一次MRI检查，并对临床表现、内分泌代谢表现进行评估。对年龄超过50岁的患者和患有息肉病的患者应进行乳房检查和结肠镜检查。

垂体生长激素瘤治疗流程见图15-2-12。

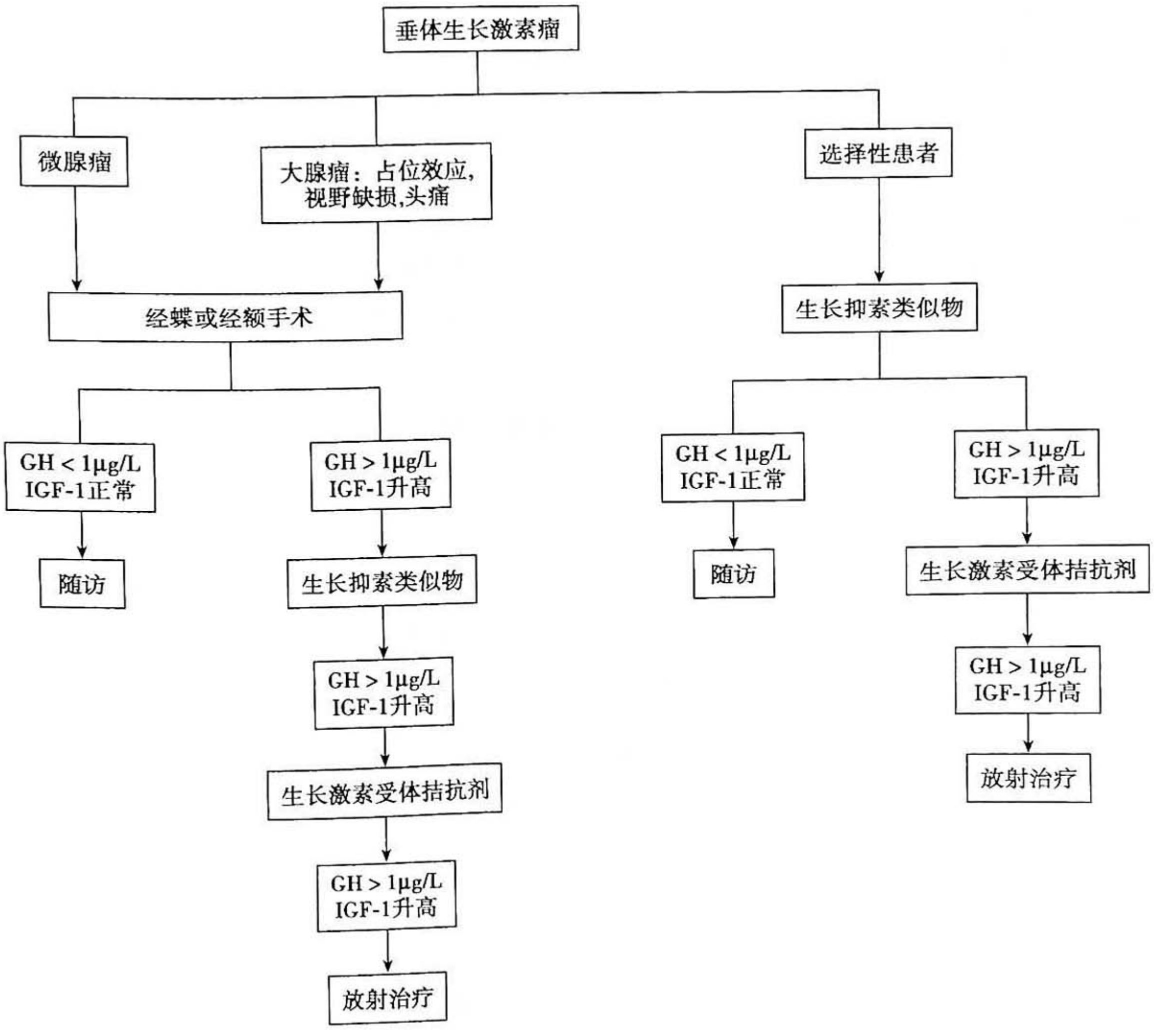


图15-2-12　垂体生长激素瘤治疗流程

参考文献

1. Hu RM, Han ZG, Song HD, et al. Gene expression profiling in the human hypothalamus-pituitary-adrenal axis and full-length cDNA cloning. PNAS USA, 2000, 97(17): 9543-9548.

2. Colao A, Di Sarno A, Marzullo P, et al. New medical approaches in pituitary adenomas. Horm Res, 2000, 53(Supply 3): 76-87.

3. Melmed S, Casenueva FF, Cavagnini F, et al. CONSENSUS Guidelines for acromegaly management. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002, 87(9): 4054-4058.

4. Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary//Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 155-242.

5. Melmed S, Polonsky KS. Pituitary Masses and Tumors//Kronenberg HM, Melmed S, Larsen PR, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2012: 211-290.

第八节　高泌乳素血症和泌乳素瘤

杨永年　殳雪怡　闻杰

一、高泌乳素血症

高泌乳素血症（hyperprolactinemia, HPRL）是指各种原因引起血清泌乳素（prolactin, PRL）水平持续显著高于正常值，并出现以性腺功能减低、泌乳与不育为主要表现的病症；是最常见的下丘脑-垂体轴（HPA）异常的内分泌系统疾病，女性多见，育龄妇女HPRL的发生率高达5%～17%。PRL是应激激素，正常人水平不恒定，其血清水平在各种生理情况及各种应激时变化甚大，可以说是腺垂体

激素中影响因素最多、血清水平波动最大的激素。PRL受下丘脑产生的多巴胺(dopamine,DA)的张力性抑制,故其释放呈脉冲性,与其他腺垂体激素一样,有昼夜节律,入睡后逐渐升高,觉醒前1小时左右达高峰,醒后渐渐下降,下午2点降至一天中谷值,所以白天分泌低于夜间。

PRL(标记免疫分析)正常值:女性为1～25μg/L,男性1～20μg/L,不同的实验室略有差别。

【病因】

PRL分泌受下丘脑PRL释放因子(PRF)和PRL释放抑制因子(PIF)调节,正常时下丘脑弓状核结节漏斗部肽能神经元释放的DA是一种PIF,张力性抑制调节占优势。任何干扰下丘脑DA合成、干扰DA由垂体-门脉系统向垂体输送,以及干扰DA与PRL细胞DA受体(D_2)结合(此种特异结合可抑制PRL的分泌与释放)的种种因素均可减弱抑制性调节而引起HPRL,其原因可归之为生理性、病理性、药理性和特发性四类。

(一) 生理性　多生理因素可以引起PRL短暂升高:排卵期和妊娠时升高的雌激素水平抑制DA对PRL细胞的效应,妊娠后期再度增高的雌激素水平促使PRL细胞分泌大量PRL(可高于正常10倍以上),从而催乳;乳头刺激(哺乳期)直接促使垂体PRL分泌;此外,强体力运动、低血糖、睡眠后期、婴儿出生后2～3月等均可使PRL生理性轻度升高(<100μg/L),可恢复正常(呈波动性下降)。

(二) 药理性　增强PRF或拮抗PIF的物质可减弱DA的张力抑制,如雌激素(包括口服避孕药,尤长期使用)、TRH与血管活性肠肽(VIP);各种DA拮抗剂如酚噻嗪类(如氯丙嗪、奋乃静);丁酰苯类(如氟哌啶醇)等抗精神药;三环类(如丙咪嗪、氯丙咪嗪、阿米替林、阿莫沙平)与单胺氧化酶抑制剂(如苯乙肼)等抗抑郁药;西咪替丁等H_2受体阻断药静脉用药;维拉帕米、甲基多巴、利血平等心血管药,甘草、甲氧氯普胺与舒必利、阿片制剂以及某些尚不为人熟知的新药均可通过拮抗PIF与增强PRF或在DA受体水平加强DA类作用而促进PRL分泌。

(三) 病理性　主要是各种引起HPA功能紊乱的疾病,包括下丘脑和垂体疾病如泌乳素瘤、GH瘤、ATCH瘤、空泡蝶鞍综合征、垂体柄病变、颅咽管瘤、脑脊髓辐射、原发性甲状腺功能减退,以及一些非内分泌疾病,如足以引起传入神经兴奋的胸壁病变与脊索疾病、慢性肾衰竭、严重肝病等。临床上在作出病理性HPRL诊断时必须除外引起PRL增高的其他原因。部分患者伴月经紊乱而PRL常>100μg/L,病程较长而临床症状不明显的患者,须警惕"潜隐性微PRL瘤(microprolactinomas)"可能,随访可发现PRL升高,影像学复查出现阳性变化。

(四) 特发性HPRL与巨PRL血症　凡不属于上述四类而原因未明者,其中经数年随访并无临床症状和影像学证据有可能为"特发性HPRL";部分病例可能为"巨PRL血症"(macroprolactinemia)。人体血清中PRL存在多种形式,大量存在的是"小PRL"(little PRL),其分子量为23kDa,实际上是PRL单体;并有少量"大PRL",分子量50～60kDa,而10%～26% HPRL可为"巨PRL",其分子量为150～170kDa。巨PRL是由PRL单体与自身抗体形成的一种高分子量"PRL-IgG免疫复合物",其肾清除减少而在血中积聚形成巨PRL症。这种复合物无PRL的生理活性。在临床上往往造成误诊和处理不当。当PRL水平增高而临床症状缺如(或不典型),怀疑巨PRL血症时,可同时测定聚乙醇处理前后的患者血清PRL水平,巨PRL血症标本经此处理后PRL水平下降达40%。患者并无其他自身免疫表现,ANA、TPOab、TGab等自身抗体正常,但$CD5^+$淋巴细胞明显增高。

【发病机制】

药理性机制已见上述。病理性HPRL发病机制可有下述数种:①下丘脑PIF不足或下达至垂体受阻,使垂体PRL细胞所受的正常性抑制性调节解除,见于下丘脑或垂体病变,常伴全腺垂体功能减退或垂体柄由于外伤或手术而受损。在原发性甲状腺功能减退时TRH(作为PRF)可显著增高而消除DA对PRL的抑制;②PRL细胞单克隆株自主性高分泌,如PRL瘤以及"内分泌伴癌综合征",但其分泌无脉冲性,正常的睡眠醒觉周期、雌激素诱导等周期模式消失;③传入神经增强的刺激可加强PIF作用,见于各类胸壁炎症性、创伤性及肿瘤性疾病,以及脊索病变;④PRL肾脏降解受损(见于肾衰竭),或肝性脑病时假神经递质形成,从而PIF作用减弱(见于严重肝病)。

【临床表现】

(一) 溢乳、闭经/性腺功能减退与不育　HPRL不管其病因如何,在育龄妇女均可有溢乳、闭经(或少经)与不育。据统计,约1/3闭经病例是HPRL,闭经伴溢乳的患者中,HPRL高达70%,无排卵妇女15%为HPRL,伴溢乳的无排卵者43%为HPRL。高水平PRL可抑制卵巢颗粒细胞产生孕激素,也促使下丘脑DA代偿性增加(特别是PRL瘤患者)而抑制LRH和LH而抑制排卵。临床上轻度非持续性高PRL水平(PRL常<100μg/L)患者可因LRH的不同程度受抑,虽有正常月经周期但无排卵;也可因黄体发育不良(黄体期短)而月经频繁(常无排卵,仅偶有排卵)。随着PRL水平的显著升高,可竞争抑制GnH与卵巢GnH受体的结合出现月经稀少与闭经。PRL瘤患者90%有溢乳,双侧或单侧,多为挤压性溢乳,可为暂时或间歇性,少数量多自发溢出,乳汁呈白色或黄色。溢乳与闭经常是本症的主要表现和女性患者就诊的原因。溢乳需要与乳腺管内乳头状瘤或癌所产生的乳头溢液鉴别。血PRL升高伴闭经但无溢乳者,则须考虑全腺垂体功能减退或长期缺乏E_2。垂体PRL瘤引起的HPRL本身即可引起血清E_2低

下，并可有相应症状。少数(5%～7%)的 PRL 瘤患者可表现为原发性闭经，伴有血清去氢异雄酮增高，此类患者可有多毛症、水滞留、体重增加、焦虑与抑郁。其中 60%患者有性欲减退或消失。

男性患者常有血清睾酮降低，精子数减少或消失而致不育，常有性欲减退或消失，可有不同程度的勃起功能障碍，常为患者与医生所忽略。1/3 男性患者可有少量挤压性溢乳。

青少年起病者可青春期延迟，如为大腺瘤则可影响生长。

（二）骨质疏松 不论男性或女性，HPRL 可使骨密度进行性减少，以致骨质疏松，可随 PRL 与性激素水平正常而好转。

（三） 垂体大腺瘤引起的占位症群(见"本章第六节垂体瘤")。

（四） 相关的原发病症状与体征。

【诊断】

（一）病史和体检 注意有关的特殊症状，如女性出现闭经、溢乳、不育三联症，男性出现性腺功能减退、勃起功能障碍和溢乳等，并须详细了解患者的月经史、生育史、哺乳史、药物服用史，以及神经系统症状(有无头痛、视力和视野改变)和疾病史；亦要注意除外生理性、药理性因素，以及其他现患病与高泌乳素血症的关系。体检要重点注意视野、视力、乳腺(是否有白色乳汁溢出，乳汁介于初乳与哺乳时乳汁之间，有时须挤压后才有乳汁溢出，少数患者可为单侧性)以及胸壁、男性性腺等变化。

（二）内分泌学检查

1. PRL 测定及其动态试验 PRL＞100μg/L 者 PRL 瘤可能性很大，PRL 瘤越大，则 PRL 水平越高，＞200μg/L 者，常为大腺瘤(＞10mm)。轻度 PRL 增高(＜60μg/L)可能为应激或脉冲分泌峰值，可连续 3 天采血或同一天连续 3 次采血，每次相隔 1 小时，如此 3 次测定值可除外脉冲或应激，利于判断。兴奋 PRL 分泌的药物，如 TRH、甲氧氯普胺、氯丙嗪、西咪替丁、精氨酸，或抑制 PRL 分泌的药物，如左旋多巴、溴隐亭等，可选择性地用以观察 PRL 的动态变化，PRL 瘤对上述兴奋剂与抑制剂无明显反应或反应减弱，有助于鉴别特发性 HPRL、生长激素瘤、ACTH 瘤与 PRL 瘤，但对特发性 HPRL 其鉴别价值不大。

2. 其他内分泌功能检查 甲状腺功能测定、促性腺激素与 E_2 和睾酮测定、GH 与 ACTH 测定、DHEA 测定等，在不同情况应选择进行，以助病因与病情判断。

（三）影像学检查 MRI 或 CT 检查以了解下丘脑或垂体的病变。

【治疗】

不同病因制订不同治疗措施。异源 HPRL 应针对原发癌肿；药源性者停用相关药物；HPRL 且有性腺功能减退达 1～2 年，而影像学检查未能作出肯定垂体病变诊断者可应用溴隐亭等治疗以抑制 PRL 分泌与恢复性腺功能；PRL 瘤见下文；疑 PRL 瘤女患者，禁用雌激素以免 PRL 瘤长大；口服避孕药后出现的 HPRL 如停药后仍然有临床症状，可使用促性腺素或氯底酚治疗，促使 HPA 轴生理功能的完全恢复；产后长期泌乳、闭经，而 PRL 增高者，可应用 CCP，但不宜久服以免 CCP 本身的 PRL 释放作用，可与维生素 B_6(为 DA 脱羧酶辅酶)口服(200～600mg/d)；部分 HPRL 患者伴有 PCOS，经溴隐亭治疗 PRL 水平下降至正常后，可恢复排卵，约 3%～10%仍无排卵者，可使用氯米芬(克罗米芬)治疗；"巨 PRL 血症"无须治疗。

二、泌乳素瘤

泌乳素瘤(prolactinoma)是最常见的功能性垂体瘤(约占半数)，也是病理性 HPRL 最主要的原因。NIH 一项研究表明美国人口 1/4 有垂体微腺瘤，其中 40%为 PRL 瘤。伴有临床症状的垂体瘤约为 14/10 万人。PRL 瘤的大小与 PRL 分泌有关，通常肿瘤越大，PRL 水平越高。PRL 水平仅中等量增高(50～100ng/ml)的垂体瘤可能为 PRL 混合瘤，其内分泌症状不同于单克隆 PRL 瘤。随着血清 PRL 测定以及 CT、MRI 等高分辨率影像学检查的广泛使用，临床上微 PRL 瘤确诊率已大为提高。

PRL 瘤的发病机制尚未完全阐明，除了 PRF 与 PIF 调节紊乱外，PRL 分泌细胞本身功能缺陷及其影响因素尚待明确。临床和动物实验均已证实雌激素可促进 PRL 细胞增生及 PRL 的合成与分泌。正常女性妊娠后，随着雌激素水平升高，PRL 细胞可增大、增生，垂体变大，PRL 分泌增加，妊娠不仅使原有 PRL 瘤增大，而且也是 PRL 瘤形成的一个促发因素(据统计约 10% PRL 瘤发生于妊娠后)。至于口服避孕药(CCP)，因其具有一定雌激素活性，可以引起高 PRL 血症。但研究表明口服避孕药，特别是低雌激素活性的 CCP，与 PRL 瘤的发生并无关联；此外，PRL 瘤细胞内在的缺陷也被证实：①鼠 PRL 瘤与人微 PRL 瘤分泌对溴隐亭及多巴胺的抑制作用有抵抗性；②大部分 PRL 瘤患者在手术后重复 DA 促效剂或拮抗剂或非特异的胰岛素低血糖刺激，其 PRL 分泌功能可以恢复正常，说明大部分 PRL 瘤患者的自主分泌源自内在缺陷，下丘脑调节功能紊乱呈继发性；③溴隐亭疗效与 PRL 瘤大小及原有 PRL 水平无关，一部分患者虽剂量加倍疗效仍不满意，说明这些患者对溴隐亭有抗性；④20 世纪末 PRL 瘤 DNA 克隆分析表明，PRL 瘤细胞为单克隆，瘤体周边细胞正常。肿瘤切除后，PRL 即可降至正常。PRL 瘤根据大小可分为微腺瘤(＜10mm)，与大腺瘤(macroadenoma)(≥10mm)，两者的生物学行为有明显差别。

本病多见于 20～40 岁青壮年，女性显著多于男性。女

性患者以微腺瘤常见占 2/3，大腺瘤为 1/3，但绝经后女性患者以大腺瘤为主，男性患者几乎都是大腺瘤。PRL 瘤经长期药物治疗可明显钙化。PRL 瘤绝大多数为良性，PRL 细胞癌极少见。

【临床表现】

可从毫无症状偶然发现到垂体功能减退，甚至垂体卒中、失明等轻重不一。

（一）溢乳与性腺功能减退　育龄女性典型症状为闭经、溢乳、不育三联症，在男性则为性欲减退、阳痿与不育三联症（参阅“本节高泌乳素血症”）。

（二）垂体瘤占位性症状　大腺瘤可产生占位性神经症状与垂体功能减退症状（参见“本章第六节垂体瘤”）。男性垂体 PRL 腺瘤患者，虽有高泌乳素血症相应症状，但常常被忽视，未能及时确诊，直至肿瘤体积增大，出现上述肿瘤压迫症状始获确诊者不在少数。

（三）其他症状

1. 急性垂体卒中　0.6%～10%垂体瘤可自发出血，一般见于大腺瘤，偶见于微腺瘤。主要表现为严重出血所致的脑膜刺激症状，以及周围组织的受压迫症状，以视力、视野损害及头痛为主，症状多不典型，头颅 CT、MRI 扫描有助于明确诊断，参见“本章第六节垂体瘤”。

2. PRL 混合瘤的其他内分泌症状　PRL 瘤可与其他垂体激素腺瘤混合并同时发生，最常见为 GH 与 PRL 混合瘤，20%～40%肢端肥大病例血清 PRL 水平升高，可有闭经与溢乳（多为挤压性）。PRL 瘤与无功能性垂体瘤混合时，瘤体大而 PRL 仅轻微升高，溴隐亭治疗血清 PRL 很快下降而肿瘤无显著缩小。

3. 骨质疏松　慢性高 PRL 水平可促进骨质丢失，尤其 E_2 浓度极度降低的患者，其骨密度常低于绝经期妇女平均水平。

4. 青春期前 PRL 瘤　多为大腺瘤，患者发育停滞，身材矮小，溢乳，原发闭经。

【诊断】

（一）除外生理性和药理性高泌乳素血症。

（二）PRL 测定、PRL 动态试验与其他内分泌功能检查　疑混合瘤时常须作相应内分泌功能检查（参见“本章第二节下丘脑—垂体功能检查”）。

（三）影像学检查　蝶鞍 X 线平片或断层摄片，因其本身的低分辨率和间接的影像效果，目前已不常规应用于 PRL 瘤诊断。但因费用低廉，可用以观察蝶鞍有否扩大，可选择地应用于临床上有占位性神经症状者。CT 与 MRI 因其高分辨率与直接的肿瘤影像效果可发现 3～4mm 的微小腺瘤，特别对于治疗后复查随访有其优越性。但 CT 对于微腺瘤仍有一定的假阳性和假阴性率，MRI 因其对软组织分辨率高、解剖结构显示清楚，并能够反映垂体肿瘤组织向各个方向的生长情况，提供垂体腺瘤全面的影像学特征，判断海绵窦有无受侵犯，为手术方案的制订、防止和减少术中大出血等并发症具有重要意义，已成为诊断垂体瘤常用的检查方法。术前 MRI 检查可用于评估垂体腺瘤生长范围与方式以及估计肿瘤的质地，对手术方案的制订具有指导意义。但 MRI 不能区别骨及钙化组织，对肿瘤侵蚀鞍壁与扩展到鞍外的显示效果不及 CT，此外 MRI 也有其应用禁忌。对于垂体微腺瘤的诊断要注意与鞍内小囊肿，以及青春期女性经期和妊娠期间表现的生理性垂体轻度增大和信号不均匀等鉴别，避免误诊，可结合 PRL 测定作出鉴别，必要时可作动态 MRI 增强扫描。鞍内的其他常见病变如鞍内蛛网膜囊肿和 Rathke's 囊肿、空泡蝶鞍综合征（患者除闭经外，泌乳素可正常或稍高，常伴有头痛）等也须注意鉴别。

【治疗】

针对 PRL 瘤的高 PRL 分泌和占位性神经症状与腺垂体功能减退，可酌情使用 DA 激动剂治疗，并同时或择期进行手术切除或放射治疗，以改善临床症状，缩小乃至消除肿瘤，求得最佳效果。与大腺瘤不同，95%微腺瘤不会进行性生长，故抑制肿瘤生长不是治疗指征，微腺瘤治疗两大要点是针对不育以及恢复月经与消除溢乳。对于不育应首选溴隐亭；对于抑制大腺瘤的生长，各种 DA 激动剂疗效并无多大差异。

（一）药物治疗

1. DA 促效剂治疗

（1）溴隐亭：是麦角类衍生物，作用为特异性 DA 受体促效剂。其抑制 PRL 分泌的作用是直接兴奋垂体 PRL 细胞 D-2 受体而抑制 PRL 分泌，并间接兴奋下丘脑的 D-2 受体而增加 PIF 的释放。溴隐亭可特异地抑制 PRL-mRNA，导致细胞凋亡，不损伤其他垂体细胞。并能抑制溢乳，恢复性腺功能和生育力（80%～90%经溴隐亭治疗的育龄女患者可恢复排卵）；对于男性 PRL 大腺瘤患者，除瘤体缩小及 PRL 分泌受抑外，血清睾酮水平与精子数可恢复正常。溴隐亭口服后迅速从肠中吸收，但吸收并不完全。半衰期约 3～4 小时，故每天剂量分 2～3 次服用。由于其非亲水性，脑浓度明显高于血清浓度。有效剂量个体差异很大，自 2.5～60mg/d 不等，为确定有效剂量，可在开始治疗时作一敏感试验，服溴隐亭 2.5mg，多数患者 6～8 小时后血清 PRL 水平可下降＞50%，表示只需较小剂量（3.75～7.5mg/d）即可奏效；少数患者下降＜50%，需剂量加倍（但也有无效者）。此种剂量差异可能取决于垂体 PRL 细胞 DA 受体对药物的反应性。起始剂量可为 0.625mg/d，晚餐后服，以后每周递增 1.25mg/d，分早晚两次服用。对于耐受良好者每日剂量一次给予，疗效相同。药物治疗期间，每 1～2 个月测定 PRL 和随访，门诊及时调整剂量。有效剂量（恢复月经和 PRL 水平）通常为 5.0～7.5mg/d，大腺瘤可用到 7.5～10mg/d。80%大腺瘤治疗后可缩小，可在治疗 4～6 周后，或数月后见瘤体有所缩小。治疗 24 个月

以上再停药，25%患者可在停药后一直维持正常。长期药物治疗后大腺瘤可明显钙化。溴隐亭治疗82%患者PRL恢复正常，90%患者可恢复月经和生育力。故对于需要恢复排卵功能的患者溴隐亭为首选药物，如经确定妊娠者应停药，免流产、异位妊娠和婴儿畸形；哺乳期也须停药，复查如有必要应予溴隐亭继续治疗。31%大腺瘤患者妊娠期间瘤体增大，但仅不到2%微腺瘤瘤体有所增长。所以大腺瘤需在妊娠前进行手术，术后乃至妊娠期间须服溴隐亭以防止瘤体长大。男性患者根据有无症状而选择不同方案，对于无症状的微瘤，可不予处理，定期随访。溴隐亭治疗PRL瘤疗效好、并发症少、垂体功能恢复较佳，故主张对于垂体PRL微腺瘤或大腺瘤而无鞍上发展或无视野缺损者首选药物治疗。

溴隐亭的不良反应与其对于D-1和D-3受体、肾上腺素能受体及血清素受体的活性作用有关，常见为对胃肠黏膜的刺激，出现恶心、呕吐、腹痛等，必要时可服用吗丁啉（多潘立酮）以消除恶心、呕吐。较大剂量可因内脏平滑肌松弛及交感神经活动受抑制而出现眩晕、头痛、嗜睡、便秘、直立性低血压、鼻塞等反应。大剂量治疗者偶有严重不良反应，须警惕。小剂量溴隐亭的副反应常短暂，餐后服用常可减轻。所以该药需以小剂量开始，缓慢递增。

耐药问题：约有5%～18%患者对DA激动剂治疗无反应，称为DA抵抗，与PRL瘤DA受体的异质性有关而与PRL水平或肿瘤大小无关。对溴隐亭耐药的腺瘤患者可试用以下两种对D-2受体的亲和性更高的药物。

（2）卡麦角林（cabergoline）：是长效的麦角衍生物，是PRL分泌细胞D-2受体高度选择性促效剂，比溴隐亭耐受性好。可降低PRL水平、恢复性功能和使肿瘤缩小。其半衰期长达62～115小时，故可每周给药1～2次（0.5mg）。作为PRL瘤的一线药物，可用于对溴隐亭不耐受或抵抗者。严重心血管病、雷诺氏病、溃疡病、低血压等病患者须慎用，有报道卡麦角林与病态赌博相关联的，但罕见。对2/3患者的大腺瘤瘤体可以缩小1/2，对80%～90%的大腺瘤有效，90%患者视野因而改善。经过2年以上卡麦角林治疗，2/3患者停药后PRL水平可维持正常，瘤体不复增大。

（3）喹高利特（quinagolide）：这是一种新型非麦角类长效非特异性DA促效剂，可兴奋D-2受体，也作用于D-1受体和其他神经递质系统。其结构为八氢苄喹啉，对PRL的抑制作用是溴隐亭的35倍，消化道副反应则较少。剂量为75～400μg/d（维持量为75～150μg），可使3/4大腺瘤患者PRL控制在正常范围（约一半患者在3个月内、而有些患者需12个月方可使PRL下降至正常），半数以上患者的腺瘤可缩小25%以上。此药也是治疗PRL瘤的二线药，常用于对溴隐亭有抵抗或不耐受者。治疗开始可能由于多巴胺兴奋作用，会引起直立性低血压，此外多数患者可有下列副反应：恶心、呕吐，或者头痛、眩晕、疲乏，多数见于治疗初期，可以自行消失。因此，要根据PRL降低的效果和患者的耐受性选择起始剂量。有精神病史者须慎用。

2. PPAR-γ激动剂　PPAR-γ（过氧化物酶体增殖激活受体-γ）可在所有垂体瘤细胞表达，研究证实其配体——罗格列酮能抑制垂体瘤细胞增殖并促进其凋亡，其机制为阻止静止期细胞由G_0进入G_1期，减少进入S期的细胞数量，并抑制瘤细胞激素的分泌。实验也发现罗格列酮能显著抑制小鼠垂体PRL瘤的生长。罗格列酮作为高选择性PPAR-γ激动剂已在临床广泛应用于胰岛素抵抗，其抑制PRL瘤的作用有可能成为治疗PRL瘤的一种新的选择，目前尚处于研究阶段。

（二）手术治疗　对于药物治疗不敏感（瘤体的缩减和PRL下降不明显），或不能坚持药物治疗者（如考虑妊娠等因素）的大腺瘤可以选择手术治疗。已有鞍上累及者可予以药物和手术治疗同时进行。除传统的经额垂体瘤大部切除视交叉减压术（适用于已向鞍上、鞍旁扩展的大腺瘤伴有视交叉或其他脑神经受压者）外，目前较多开展创伤较小的经蝶窦选择性垂体瘤切除术，除适合于微腺瘤外，也应用于鞍上扩展视交叉受压不严重的病例。术后如有残余瘤存在，需继续药物治疗或辅以放射治疗。外科手术后可有感染、脑脊液漏和短暂的尿崩症等并发症。手术有效率为70%～80%，对大腺瘤则为30%，两者的长期随访复发率均为20%，死亡率为0～1%。

（三）放射治疗　常用在手术治疗后PRL水平未能降至正常水平，瘤组织有残余时。也可以对应用药物治疗已妊娠的患者予以放射治疗，以抑制垂体瘤在妊娠时的进展，并减少药物长期应用的剂量。可采用单纯放射治疗或辅助手术治疗的放射治疗。传统放疗因其疗效出现迟缓，容易引起继发垂体功能低下（特别是垂体促性腺激素LH和FSH缺乏的发生率各为47%和70%），以及视野、视力和下丘脑损害潜在倾向，故已放弃。现多采用立体定向放疗，如γ刀或X-刀，优点为定位准确，对下丘脑与颅脑损伤少、疗程短，但依然有远期并发症出现。常选择地用于周边清楚而不侵犯邻近结构的微腺瘤而不能耐受长期药物治疗者，以及手术有残留瘤组织或复发而不适再次手术者，或年老、有夹杂症等不能经受手术者均可考虑γ刀治疗作为辅助治疗。

（四）治疗方案选择　虽然大的泌乳素腺瘤是由较小的病变发展而来的，但是微泌乳素瘤仅有7%可发展为大腺瘤，微腺瘤患者经过3～5年的观察而未予任何处理，PRL增加的患者数不到10%，20%～30%患者可以下降，此乃因瘤体自发梗死；又因微腺瘤生长甚慢，可以密切观察，定期测定PRL水平，如伴有相应症状可予多巴胺拮抗剂，后者80%～90%患者有效。

对于各种治疗方法的选择，应该根据患者病情、生育史和特殊的要求，依照循证医学原则作出计划，并充分尊重患者的意愿，作最后抉择。

女性泌乳素瘤治疗首先区分微腺瘤与大腺瘤，根据不同情况予以不同处理：微腺瘤：①闭经：多巴胺促效剂或雌激素加黄体酮治疗；②不育：溴隐亭治疗；③正常月经：不予

治疗，随访观察(Schlechte JA 等报告经 3～7 年随访，此组患者 PRL 不增高，病情无进展)。大腺瘤：①鞍内：闭经，予以多巴胺促效剂；不育，首选溴隐亭治疗；②鞍上：闭经予多巴胺促效剂，并结合手术；不育首选溴隐亭，有排卵功能后如准备怀孕须事先做手术治疗。

参考文献

1. Schlechte JA. Long-term Management of Prolactinomas. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(8): 2861.

2. Molitch ME. Anterior Pituitary//Goldman L, Schafer AI. Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Saunders, 2012.

3. Melmed S, Kleinberg D. Pituitary masses and tumors//Kronenberg HM, Melmed S, Larsen PR, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011: 229-253.

4. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. Clinical relevance of macroprolactin. Clin Endocrinol(Oxf), 2005, 62(6): 633-643.

5. Karasek M, Pawlikowski M, Lewiński A. Hyperprolactinaemia—The Essentials. Uropean Endocrine Disease, 2006, 5(6): 656-662.

第九节　腺垂体功能减退症

李益明　程梅芬

腺垂体功能减退症(pituitary deficiency)在 1914 年由西蒙氏首次描述，是指各种病因损伤下丘脑、下丘脑-垂体通路、垂体而引起单一(孤立)的、多种(部分)的或全部垂体激素[ACTH，TSH，FSH/LH(又称 GnH)，GH，而 PRL 除外]分泌不足的疾病。它可见于儿童期和成年期。儿童期因产伤、发育不全引起者相对少见。成年期因肿瘤、创伤、手术而引起的，由于原发疾病的掩盖，垂体功能减退症易被疏忽，不仅影响了原发疾病的康复，而且容易在应激时出现危象而危及生命。近年来由于主动随访垂体激素水平，应用功能试验，发现了较少见的亚临床垂体功能减退症，尤其是在颅脑外伤、手术和放疗后。

【病因与发病机制】

正常人垂体约重 0.5g，腺垂体和神经垂体各有独立的血液供应。腺垂体主要由颈内动脉分支(垂体上动脉)供血，极少数还有垂体中动脉供血。垂体上动脉在下丘脑正中隆突区形成毛细血管丛，血流从这里经长门静脉穿过垂体柄到达腺垂体。神经垂体由垂体下动脉供血。正中隆突区无血脑屏障，腺垂体仅有正中隆突区内外静脉丛提供血液。完整的垂体柄才能保证 90%腺垂体细胞的血供，切断垂体柄后 90%腺垂体会坏死。垂体坏死 75%以上才会出现临床症状，破坏 50%以上仅处于无症状的亚临床期，破坏 95%以上可危及生命。垂体激素不足，使靶腺体继发性萎缩，出现继发性靶腺体功能减退。下丘脑释放激素不足影响垂体，再影响靶腺体引起三相性靶腺体功能减退。常见的垂体功能减退症病因可分为：

(一) 肿瘤　常见的有垂体瘤、鞍区肿瘤(脑膜瘤、生殖细胞瘤、室管膜瘤、胶质瘤)、Rathke's 囊肿、颅咽管瘤、下丘脑神经节细胞瘤、垂体转移性肿瘤(乳腺癌、肺癌、结肠癌)、淋巴瘤、白血病等。垂体瘤是成年人最常见的脑部肿瘤(约占 10%)，直径大于 1cm 的称大腺瘤，小于 1cm 的称微腺瘤，瘤细胞根据有无分泌功能分为有分泌性腺瘤(可出现相应的内分泌症状)和无功能腺瘤。大腺瘤可有占位效应，压迫视神经影响视力、视野；压迫垂体引起垂体功能减退(尤其是无功能性腺瘤)；牵引硬脑膜而增高颅内压出现头痛；压迫海绵窦引起Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ颅神经损伤。除泌乳素瘤药物治疗有效外，首选手术(包括 γ 刀等)治疗。

(二) 脑损伤　包括颅脑外伤(TBI)、蛛网膜下腔出血(SAH)、神经外科手术、放射治疗(RT)、脑卒中(出血和缺血)、希恩综合征等。

TBI 在发达国家中是 35 岁以下男性常见的致死、致残原因，近年来女性发病也在稳步增多。2007 年 A Agha 分析 107 例 TBI 者中，重度 TBI[GCS(格拉斯哥昏迷评分)在 3/15～13/15]，结果示受伤 19 月时有 11% GH 不足(GHD)，13%ACTH 不足，12% Gn 不足，1% TSH 不足，13%高 PRL，28%是单种激素不足，仅 1%是全垂体功能减退。Scheneider 等报道 77 例 TBI 中有些病例在受伤 3 月时发现 ACTH、TSH、FSH/LH 不足，在受伤 12 月时已恢复，而 GHD 仍不变，也有少数病例在受伤 12 月时才发现 ACTH 不足。有文献报道 3/4 创伤后垂体功能减退(PTHP)在外伤 1 年内起病，15%在外伤后 5 年内确诊，还有 2 例分别在受伤 36 年和 46 年确诊。一般 GCS 评分低者 PTHP 发生率高。近年来文献报道 20%退休拳击运动员也有慢性 TBI 并伴有运动认知和行为方面的异常。F. Tanriverdi 等在 2006 年报道 22 例在职拳击手有 5 例(22.7%)有 GHD，2 例(9.9%)有 ACTH 不足。

垂体瘤手术后垂体功能减退症的发生率与肿瘤的大小、年龄、手术方式等因素有关。以往大腺瘤手术后暂时性尿崩症和垂体功能减退症发生率高达 20%，近年来，开展经蝶手术、经鼻三维内镜下手术后，该病的发生率明显减少。

鞍区放疗(RT)以往报道手术后加常规放疗，放疗总量 50Gy(500rad)，10 年内引起垂体功能减退(PD)发生率高达 50%，主要表现为 GH、ACTH、TSH 和 GnH 一到多项的不足。近年来采用立体定向放射手术(SRS，即伽玛刀)，单剂量 9～30Gy(平均 25Gy)，视交叉、晶状体等敏感区照射量分别为≤8Gy，≤0.6Gy，3 年内出现 PD 的发生率为 5.7%，5 年内为 27.3%，放疗数年后 PD 增加的原因尚未明确，除肿瘤复发外，可能与 RT 引起门脉血管炎及无菌性炎症损伤有关。损伤与剂量、年龄、组织的易损性有关，一般儿童、青春期敏感，血管等组织也较敏感。

卒中，尤其是垂体卒中多因无功能的大垂体瘤瘤体内

梗死或出血所致，也可发生在正常垂体内如妊娠妇女增生肥大的垂体，而产后大出血、DIC、未控制的糖尿病、抗凝治疗、气脑造影、机械通气、寒冷、疲劳、感染、手术、手术麻醉等诱使垂体卒中出现PD危象。危象时患者可有剧烈头痛（眶后）、恶心、呕吐、视力减退、视野缺损、单眼下垂、复视、眼睑下垂、瞳孔散大（第Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ和第Ⅴ颅神经第一分支麻痹）、发热、神志不清、抽搐、血压下降、低体温、低血压、低血钠，如血液进入蛛网膜下腔则出现脑膜刺激症状，颅内压增高、惊厥、偏瘫等半球症状。冠状面CT检查可见垂体内有高密度出血灶，MRI示 T_1 加权高信号，宜立即钻洞减压，药物抢救。产后因垂体梗死或出血引起的PD又称希恩综合征，近年来已明显减少。

（三）浸润或炎症 淋巴细胞性垂体炎（lymphocytic hypophysitis，LYH）、血色病、结节病、组织细胞增多症X、肉芽肿病性垂体炎、组织胞浆菌、寄生虫（弓形体病）、结核杆菌、卡氏肺包子虫病等。LYH又称自身免疫性垂体炎（AH），女性较多见（女：男约为6：1），女性好发于妊娠后期或产后1～2月，也有报道在更年期发病，及同时伴有空泡蝶鞍者。病变可累及腺垂体、垂体柄、神经垂体及下丘脑。组织学上以淋巴细胞、浆细胞浸润为主，个别出现淋巴滤泡生发中心、灶性坏死和纤维化。仅少数病例血清中找到垂体分泌细胞（ACTH、TSH、GnH、GH）的抗体。患者有突发性的头痛、视力减退。内分泌功能受损顺序是ACTH、TSH、GnH，而GH及PRL受累较少，垂体柄受累可出现高泌素血症，神经垂体受损出现垂体性尿崩症，而垂体瘤、脑外伤、放疗引起的PD常有GHD，因此测定GH也有助于鉴别AH。AH还可合并自身免疫性甲状腺炎、卵巢炎、肾上腺炎、萎缩性胃炎、系统性红斑狼疮等。影像学上AH不易与垂体瘤鉴别，AH的特征是MRI上见均质增强肿大的腺体，Gd-DTPA示信号增强（因早期弥漫性摄取Gd-DTPA之故），不同于垂体瘤内有出血或缺血、囊性变等不均匀病灶；T_1 加权神经垂体高密度亮点（富有磷脂）消失；垂体柄增粗等。糖皮质激素如甲基强的松120mg/d冲击后，改用泼尼松20～60mg/d既能替代ACTH不足所致的肾上腺皮质功能减退症，也有利于抗炎、降低颅内压等，疗效尚在研究中。其他免疫抑制剂如硫唑嘌呤、氨甲蝶呤、环孢霉素疗效更不肯定。如有视力减退，不能排除肿瘤可能者主张经蝶三维内镜下手术，尚可活检明确诊断。结节病、血色病、组织细胞增多症X等累及全身脏器的疾病，也可以PD为首发症状，结节病与组织细胞增多症X常伴垂体性尿崩症，血色病较早出现性功能减退，继而出现TSH、GH、ACTH的不足。

（四）发育不良 转录因子缺陷，垂体发育不良/不发育，先天性中枢性占位，脑膨出，原发性空泡蝶鞍，先天性下丘脑疾病（膈-眼发育不良，Prade-Will综合征，Laurece-Moon-Biedl综合征，Kallman综合征），产伤等。垂体由胚胎时鼻咽部的Rathke's袋发育而成，此袋有多能干细胞，pit-1结合于GH、PRL、TSH基因的调节元件上，也即结合于这些启动子的识别位点上，它决定了这些细胞株的分化和定向发育（表15-2-13）。促甲状腺胚胎因子（TET）诱导TSH表达，促性腺素细胞受固醇类因子（SF-1）调控。胚胎发育最初3个月内基因突变，Rathke's袋中线细胞移行不全，透明膈、胼胝体发育不全。分娩时产伤，包括颅内出血、窒息、臀位产等均可能引起PD。

表 15-2-13 腺垂体激素的表达和调节

相关因素	ACTH	GH	PRL	TSH	Gn
组织特异性转录因子	NeuroD1，Tpit，LIF	prop-1，pit-1	prop-1，pit-1	prop-1，pit-1，TEF	prop-1，SF-1，DAX-1
胎龄	8w	8w	12w	12w	12w
激素	POMC	GH	PRL	TSH	FSH，LH
常染色体位点	2p	17q	6	α-6q；β-1p	β-11p；β-19q
氨基酸	266（ACTH 1～39）	191	199	211	210，204
激活物	CRH、AVP、gp130	GHRH、GHS	E、TRH、VIP	TRH	GnRH、E、激活素
抑制物	糖皮质激素	SS、IGF-1	DA	T_3、T_4、DA、SS、F	性激素 抑制素
靶腺	肾上腺	肝、骨及其他	乳房及其他	甲状腺	卵巢、睾丸
生物效应	类固醇激素	IGF-1，诱导生长，拮抗InS	生乳	T_4 合成和释放	性激素，卵泡发育，精子成熟
正常范围	4～22pg/L	<0.5μg/L	M <15μg/L F <20μg/L	0.1～5mU/L	M 5～20IU/L F(基础) 5～20IU/L

注：GHS：GH secretagogue，生长激素释放肽；InS：胰岛素；SS：生长抑素；DA：多巴胺；VIP：血管活性肠肽；CRP：促肾上腺激素释放激素；AVP：血管加压素；F：皮质醇

（五）原因不明 包括心理障碍、极度营养不良（神经性厌食，不适当减肥）、大脑皮质功能改变可影响下丘脑神经介质和细胞因子的释放，从而改变下丘脑-垂体轴。

【临床表现与诊断】

垂体功能减退症伴随肿瘤、创伤、感染等时，原发疾病常掩盖了PD的临床表现，除应激时出现垂体危象外，疾病常呈慢性隐匿性起病，垂体受累的激素有单一的、部分的、全部的，甚至影响到后叶。靶腺受损程度轻重不一，因此该病的临床表现可以是非特异的，多样化的（表15-2-14）。

表15-2-14 垂体功能减退症的临床特征及实验室发现

受累激素	临床表现	实验室发现
ACTH	慢性：乏力，苍白，厌食，消瘦 急性：衰弱，眩晕，恶心，呕吐，虚脱，发热，休克 儿童：青春期延迟，生长缓慢	低血糖，低血压，贫血，低钠血症 淋巴细胞，嗜酸性粒细胞增多
TSH	疲劳，畏寒，便秘，毛发脱落，皮肤干燥，声音嘶哑，认识迟钝	体重增加，窦性心动过缓，低血压
Gn	女性：闭经，性欲丧失，性交困难，不育 男性：性欲丧失，阳痿，早泄，情绪低落，性毛、胡须脱落，不育 儿童：青春期延迟	女性：骨质疏松 男性：骨质疏松，肌肉不发达 贫血
GH	肌肉减少，无力，腹型肥胖，易疲劳、生活质量降低，注意力及记忆力衰退	血脂异常
PRL	女性：闭经，溢乳 男性：乳房发育	PRL升高

【功能试验】

垂体激素的分泌均有生理节奏（昼夜曲线），如ACTH清晨水平最高，半夜最低；GH入睡后最高。因此测定清晨一次基础值并不能反映该激素分泌细胞的储备能力。ACTH、GH尚须作激发试验来协助诊断。

（一）ACTH 对于有肾上腺皮质功能不全临床表现的患者，首先测定清晨8时血皮质醇（F）水平，如血皮质醇>400nmol/L（14.5mg/dl），提示下丘脑-垂体-肾上腺轴（H-P-A轴）功能完好，可排除皮质醇功能减退的诊断。其他的患者须行ACTH兴奋试验，ACTH 250μg，静脉或肌肉注射后，30分钟后测血皮质醇，如>550nmol/L（20mg/dl），可排除皮质功能减退。由于在垂体停止分泌ACTH数周后，肾上腺才开始萎缩，其对外源性ACTH的反应性也才开始减弱，所以对新发的垂体功能不全的患者进行ACTH兴奋试验可能出现假阴性结果。对诊断尚不明确的患者，可进一步行胰岛素低血糖激发试验以明确诊断（它是测定垂体-肾上腺轴的金标准）（具体方法参见“本章第二节下丘脑-垂体功能检查”）。静脉注射短效胰岛素0.1～0.15U/kg，在0，30，45，60，90，120分钟采血，如血糖<2.2mmol/L（同时有出汗、手抖、乏力、饥饿、心悸等低血糖症状）提示试验成功，此时如血皮质醇>500nmol/L（18mg/dl）可除外此症。有缺血性心脏病史、惊厥史和严重的垂体功能减退（晨8点血皮质醇<180nmol/L或6.5mg/dl）的患者不宜作此试验。对于诊断困难的病例尚可行甲吡酮试验或CRH试验，但这两个试验在临床上目前很少应用。

在明确肾上腺皮质功能减退后，可通过测定基础ACTH水平，鉴别病变部位。如ACTH正常或降低，提示存在垂体功能减退，为继发性肾上腺皮质功能不全。也可以通过延长ACTH兴奋试验或CRH兴奋试验行鉴别诊断。

（二）GH 除同时在清晨测定IGF-1外，也可作胰岛素低血糖激发试验。成年人低血糖时GH≤3μg/L，儿童≤10μg/L，青春前期≤5.0～6.1μg/L为诊断GH不足的切点。严重PD者不宜作此试验时可用GHRH 1μg/kg加30g精氨酸（静滴30分钟），GH高峰<9μg/L（BMI<25时）、<8μg/L（BMI25～30时）、<4.2μg/L（BMI>30时）作为诊断GHD切割点。

（三） TSH正常或偏低，而FT_3、FT_4降低可确诊中枢性甲状腺功能减退，不须作TRH兴奋试验。

（四） LH/FSH低，在除外高泌乳素血症时也可确诊继发性性功能减退。

【影像学检查】

（一）冠状面CT 正常人垂体高度分别为：儿童≤6mm，成人≤8mm，孕期可达10～12mm，垂体上缘扁平，如呈弧形要考虑垂体增大可能。大腺瘤有鞍背上翘，鞍底吸收。

（二）头颅MRI 分辨率高，能更好显示软组织包括周围血管、视交叉、垂体柄。正常人垂体组织T_1加权信号同脑组织，也可稍有不均匀，小腺瘤直径小于10mm，信号低，T_2加权上腺瘤信号增强。大腺瘤可呈倒雪人状（肿瘤向鞍上生长）。

【治疗】

由垂体瘤引起的垂体功能减退症凡有视力减退及占位效应首先考虑手术。文献报道720例无功能垂体瘤经蝶和经额手术后垂体功能恢复率分别为50%和11%，恶化的分别有2%和15%。泌乳素瘤多巴类药物治疗恢复垂体功能

者有 60%～75%。垂体功能减退患者有应激时促发危象危及生命的危险，宜随时携带治疗卡。

（一）激素替代疗法（hormone replacement therapy）

1. 肾上腺皮质激素　如遇全垂体功能减退者首先宜补充肾上腺皮质激素，因甲状腺素的应用会加速皮质激素的代谢，而加重其不足。放射性核素研究示正常成年人可的松的每天分泌量是 5.7mg/m²，而不是 12～15mg/m²，考虑到肝脏的首过效应及生物利用度的差异，通常给醋酸可的松 25mg/d，或醋酸氢化可的松 20mg/d，根据激素的昼夜节律宜在早晨 8 时给全日量的 2/3，下午 2 时给余下的 1/3。反映替代治疗的充分性的实验室检查较困难，临床上通常根据患者自身感受（如体重、乏力的改善情况）来调整治疗剂量。由于醛固酮并不依赖 ACTH，一般不须补充盐皮质激素。皮质激素有水利尿作用，如病变累及下丘脑、垂体柄，皮质激素的替代会激发或加重垂体性尿崩症。

2. 甲状腺激素　垂体性甲状腺功能减退症较原发性甲状腺功能减退症轻，所需替代剂量也低些，常用的制剂为左甲状腺素 50μg/片，成年人如无缺血性心脏病可从每天半片开始，逐渐增加至最适当剂量。并随访心电图，定期检测血清甲状腺激素浓度。一般需要量不超过每天 2～3 片。

3. 性腺激素　女性生育年龄可用人工周期疗法，雌激素应用 21 天，从月经第 5 天起，如无月经可从任何一天起，服药第 16 天或 21 天加用孕激素 5 天。常用的雌激素有乙烯雌酚 0.2mg/d，炔雌醇 25～50μg/d，结合型雌激素（雌酮和马烯雌酮，倍美力）0.625～1.25mg/d，皮肤贴片有妇舒宁（17-β 雌二醇）、得美素（雌二醇）等，分别有 25μg/片、50μg/片、100μg/片。雌激素的不良反应有乳房胀痛、肝损害、抑郁、头痛、皮肤过敏、血栓性静脉炎和静脉血栓形成，长期单用有致乳腺癌、子宫内膜癌之虞。宜定期（6 个月 1 次）随访乳房钼靶摄片及子宫内膜厚度（阴道 B 超）。有文献提出更年期后不须替代雌激素。孕激素有甲羟孕酮（安宫黄体酮）2～4mg/d，甲地孕酮 5～10mg/d，不良反应有水钠潴留、倦怠等。垂体性闭经，促排卵可用喜美康（人绝经后尿促性腺激素，Humegon，HMG），含 FSH、LH 各 75IU/支，75～150IU 次，肌内注射，7～12 天，然后肌注绒毛膜促性腺素（hCG）5000～10 000U/d（国外剂量较大，国内 3000～5000U/d）1～3 天；或在 B 超监测卵泡成熟后用。不良反应有局部疼痛、皮疹、瘙痒，胃肠道反应如恶心、呕吐，头痛及多胎妊娠等。下丘脑性闭经如须生育者，有报道用戈那瑞林（gonadorelin），采用便携式输液泵模拟正常人 GnRH 脉冲式释放，每次 25ng/kg（成人每次 5～25μg），每 90 分钟 1 次，静脉注射，昼夜不停，连续 14 天，治疗期间阴道 B 超监测卵泡发育情况，排卵后 2 天改用肌注 hCG 1000U/次，每周 2 次，共 3～4 次，支持黄体功能。用 6 个月或直至怀孕，排卵率约 90%，妊娠率约 50%～60%，也可用氯米芬（氯底酚胺），含有顺式和反式旋光异构体，顺式有抗雌激素作用，反式保留部分雌激素作用，它与雌激素受体结合（下丘脑），使下丘脑释放 GnRH，使 FSH 释放而促排卵，月经第 5 天起，每天 50mg，共 5 天或逐渐增加到 150mg/d，不良反应有多胎妊娠、卵巢囊肿、血管舒缩、视力减退（出现闪光盲点时应停药）。

男性患者应用雄性激素可促进蛋白质合成，肌肉有力，精力充沛，常用肌注丙酸睾酮 50～100mg，每周 1～2 次；庚酸睾酮 250mg，每 1～4 周 1 次或口服十一酸睾酮 40～120mg/d，不良反应有痤疮、抑制精子形成、肝损害、前列腺增生等，后者因淋巴吸收肝损害少，对前列腺的影响亦小。睾酮的皮肤贴片（贴于阴囊皮肤或非阴囊皮肤），每天释出睾酮 4～6mg，但费用较贵。阳痿者可在性活动前 0.5～1 小时内服西地那非 50mg/次，不良反应有头痛、鼻塞、面潮红、消化不良、视觉异常、皮疹等。不能与硝酸酯同时服用，有心绞痛、心力衰竭者禁用。

低促性腺激素的成年男性为维持正常的睾酮水平也可肌注 hCG 1000～2000U，每周两次或三次。如须诱导生精可给 hCG 2000U/次，每周 3 次，待睾酮达正常水平。hCG 治疗 6 月后，可加给 HMG 或重组 FSH 75IU/次，每周 3 次以促进生精。6 月后，如疗效不佳，可考虑 HMG 或重组 FSH 剂量加倍。总疗程需 12 个月以上。部分促性腺激素不足者因有 FSH 不须加用 HMG，长时间应用 HMG 可产生抗体，影响疗效。氯米芬也有促使精子生成作用，适用于选择性 FSH 缺陷或特发性不育症，25～50mg/d，或 100mg 隔日 1 次，连服 3 个月，用药后应测定睾酮和 FSH，检查精液。他莫昔芬（tamoxifen）作用同上，更适用于男性不育，10～20mg，1 日 2 次。垂体功能正常的患者（如 Kallmann 综合征或 nIHH 的患者）可采用脉冲式戈那瑞林皮下泵治疗，起始剂量为每 2 小时 5～25ng/kg，监测 LH 和 T 水平并调整剂量，维持 LH 及 T 在正常范围。脉冲式戈那瑞林泵治疗较传统 hCG 联合 HMG 更有效，并可减少男性乳房发育的发生。青春期后发病，睾丸体积＞8ml，疗效较好，无精原细胞者治疗无效。

4. 生长激素　成人生长激素缺乏可使肌肉无力，脂肪堆积，红细胞生成减少，抵抗力减弱，血容量不足而出现直立性低血压，易出现低血糖等。这些均是非特异性的症状，以往容易被忽视，近有报道每周 rhGH 0.125～0.25U/kg，肌注或皮下注射，1 月后已使血清 IGF-1 升高，体重增加，肌肉有力，腹部脂肪减少，伤口愈合加速，并有实验资料提示细胞免疫功能增强，如刺激单核细胞的移行，中性粒细胞和巨噬细胞产生超氧化离子、细胞因子等。GH 可能增加心肌收缩力，心搏出量，降低外周血管阻力，增加骨密度。但价格昂贵，对于肿瘤术后患者应用的安全性尚待研究。

（二）危象处理　垂体功能减退性危象（简称危象）是垂体功能减退时，肾上腺激素和甲状腺激素缺乏，机体应激能力下降，在各种应激如感染、败血症、腹泻、呕吐、失水、饥饿、寒冷、急性心肌梗死、脑血管意外、手术、外伤、麻醉及使用镇静药等情况下，如未充分进行激素替代，可诱发垂体危

象。临床呈现：①高热型（＞40℃）；②低温型（＜30℃）；③低血糖型；④低血压、循环虚脱型；⑤水中毒型；⑥混合型。各种类型可伴有相应的症状，突出表现为消化系统、循环系统和神经精神方面的症状，诸如高热、循环衰竭、休克、恶心、呕吐、头痛、神志不清、谵妄、抽搐、昏迷等严重垂危状态。

为防止危象发生，凡有腺垂体功能减退危险者，宜及时检测激素水平并加作垂体功能试验，防止遗漏亚临床垂体功能减退。对于已确诊的患者，在寒冷、感染、创伤、手术前，一般糖皮质激素的剂量宜加倍。发热、疾病、手术前醋酸可的松 25mg，每天 3～4 次，或肌注每 6 小时 1 次；或氢化可的松 100mg/次，每天 2 次。危象时抢救：①快速静脉注射 50%葡萄糖溶液 40～60ml 后，继以静脉滴注 5%葡萄糖，每分钟 20～40 滴，不可骤停，以防止继发性低血糖；②补液中须加氢化可的松，每天 300mg 以上；③若有周围循环衰竭、感染者，治疗参见有关章节；④低温者，可用电热毯等将患者体温回升至 35℃以上，并开始用小剂量甲状腺素制剂；⑤高热者，用物理和化学降温法，并及时去除诱发因素；⑥低钠血症，一般在补充糖皮质激素后能纠正，如系失盐性低钠血症补钠不宜过快，以防渗透压急剧升高引起脑桥脱髓鞘改变。水中毒者应记录出入量，严格控制入液量，每天水平衡保持在负 1L 内；⑦去除诱因，如因垂体瘤卒中所致宜钻洞减压等。

参考文献

1. 田攀文，陈德才，卢春燕. 自身免疫性垂体炎的研究进展. 国际内分泌代谢杂志，2007，27(2)：130-132.

2. Agha A, Phillips J, Thompson CJ. Hypopituitarism following traumatic brain injury(TBI). British Journal of Neurosurgery，2007，21(2)：210-216.

3. Schneider HJ，Aimaretti G，Kreitschmann-Andermahr I，et al. Hypopituitarism. Lancet，2007，369(9571)：1461-1470.

4. Raivio T，Falardeau J，Dwyer A，et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. The New England Journal of Medicine，2007，357(9)：863-873.

5. Lin YH，Seow KM，Chen HJ，et al. Impact of estradiol patterns in clomiphene citrate/human menopausal gonadotropin/cetrorelix protocol. Gynecological Endocrinology，2007，23(1)：45-49.

6. Low MJ. Neuroendocrinology//Melmed S，Polonsky KS，Larsen PR，et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia：Elsevier Saunders，2011.

15

附：生长激素缺乏性侏儒症

生长激素缺乏（growth hormone deficiency，GHD）性侏儒症又称垂体性侏儒症（pituitary dwarfism）。为青春期前因生长激素释放激素（GHRH）不足、GHRH 受体灭活突变、GH 结构和 GH 受体缺陷、胰岛素样生长因子（IGF）受体不敏感等导致儿童期线性生长停滞，成年后最终高度不超过 130cm 的矮小症，该病的发生率约在千分之一到万分之一之间。有单一的 SGHD 和伴有多种垂体激素不足的 MPHD。

【生长激素与生长发育】

GH 是腺垂体中含量最丰富的激素。GH 分泌细胞约占腺垂体细胞的 50%。GH 基因位于第 17 对常染色体的长臂上(17q)，GH 有 5 个基因簇。垂体 GH 基因(hGH-N)产生两种 GH：占循环血中 75%的 22kDa GH，是 191 个氨基酸的单链蛋白质，另一个是占循环血中 10%～15%的 20kDa GH（生物活性、免疫活性较低）；胎盘滋养细胞有 GH 的变异型基因（hGH-v），又称绒毛膜促生长泌乳素(hCS)基因有 3 种(cs-A，cs-B，cs-L)，其生长效力仅是 GH 的 1/1000。

GH 的分泌受 GHRH、Ghrelin（胃衍化的八肽 GH 促泌剂），生长抑素（SS），以及胰岛素样生长因子（IGF）的调节。GHRH 主要由下丘脑多肽核分泌，其次是腹正中核，下丘脑和垂体内有 Ghrelin 的表达，它能刺激 GHRH 释放，也能直接刺激 GH 的释放。SS 由下丘脑内侧视前区分泌，SS 结合于 5 个受体亚基（$SSTR_1$～$SSTR_5$），其中以 $SSTR_2$ 和 $SSTR_5$ 在抑制 GH 分泌中最重要。生理情况下 SS 仅起建立 GH 基础张力的作用，SS 也广泛分布于脑干、皮质、脊髓、胃肠道、胰等组织。循环血中的 IGF 主要由 GH 刺激肝脏合成分泌，它是人体内 GH 促生长作用的主要介导物质。IGF 在下丘脑、垂体水平对 GH 起负反馈作用，IGF 也产生于软骨细胞、肾、肌肉、垂体、胃肠道、胎盘等。

IGF-1 是 IGF 中主要起促生长作用的物质，是由 70 个氨基酸组成的单链多肽，循环血中 99%IGF-1 与其结合蛋白（IGF-BPs）结合，IGF-BPs 有 6 种，其中 IGF-BP_3、IGF-BP_5 同 IGF-1 一样受 GH 调节，以 IGF-BP_3 最为重要，结合后 IGF-1 的半衰期延长 3～5 倍。IGF-BPs 起储存、运载、调节 IGF 的作用。GH、IGF-1、IGF-BP_3 均受年龄、营养状况、激素、细胞因子等的影响。胎儿及新生儿时期的生长不依赖 GH，GHD 母亲出生的 GHD 新生儿身高可在正常范围内。妊娠中胰岛素、hCS、IGF（主要是 IGF-1，IGF-2）调节胎儿的生长，母亲的 IGF 不能透过胎盘，胎儿的 IGF 来自胎儿组织及胎盘，受 hCS 的调节，因 IGF-1 50%的基因结构与胰岛素相似，故它有胰岛素样促进糖原、蛋白质、脂肪合成的作用，又可通过自分泌、旁分泌促进细胞有丝分裂、组织分化、骨骼线性生长。出生后 IGF-1 低于成年人水平。儿童期逐渐上升（约 5 倍），青春期达高峰，50 岁后下降，它与 GH 变化相平行。饥饿使 IGF-1 分泌减少，而 GH 分泌增加（IGF-1 减少有助于 GH 刺激肝糖异生，脂肪分解），神经性厌食、内脏疾病、炎症性肠病均使 IGF-1 水平降低，胰岛素刺激 GH 和 IGF-1 分泌，小剂量雄激素刺激 IGF 分

泌，超生理剂量则抑制其分泌，雌激素刺激GH和IGF分泌，甲状腺激素也刺激GH和IGF分泌，糖皮质激素抑制GH、IGF分泌。严重应激，如灼伤、脑外伤等抑制IGF分泌，细胞因子信使SOCS-1，SOCS-2，细胞因子诱导蛋白SH_2，$TNF\alpha$，$IL\text{-}1\beta$，内毒素等也抑制IGF对GH的反应，这就能解释一些慢性消耗性疾病、心理障碍时生长停滞。近年来发现在性激素不足，甲状腺功能减退，未控制的1型糖尿病患者中均有IGF-1、$IGF\text{-}BP_3$、ALS(acid-labile subunit，酸不稳定亚基)，这三种蛋白质的减少。ALS为肝脏分泌的一种糖蛋白，与$IGF\text{-}1IGF\text{-}BP_3/IGF\text{-}BP_5$复合物结合，延长IGF-1的半衰期。因ALS基因突变所致的生长迟缓是于2004年由Domene首次报道的，此类患者表现为：其基础GH升高，IGF-1、IGF-BP3降低，ALS水平测不出，对外源性GH无反应。$IGF\text{-}BP_3$不是由肝细胞合成的，而是在肝内结缔组织和其他组织包括内皮细胞内合成的。

【病因与分类】

生长激素缺乏症（GHD）按病因可分先天性、获得性（继发性）和原因不明的（特发性）；按病变部位可分为下丘脑性、垂体性和周围性（GH受体缺陷）；按受累激素的多少可分为单一性GHD(SGHD)和多种垂体激素缺乏性GHD（MPHD）；按病情轻重可分为部分性（轻型）、完全性（重型）两种；按病例分布情况又可分为散发性和家族性GHD；按起病时期分儿童起病的COGHD和成年起病的AOGHD。

（一）先天性生长激素缺乏性侏儒症　有半数GHD是原因不明的，而半数原因不明的GHD患者对长期脉冲式GHRH治疗有加速生长反应，提示GHD可能是缺乏GHRH，而不是垂体不能合成GH。有些国家报道约5%～30%原因不明的GHD病例有受累的1级亲属，提示此病与遗传有关。随着有血缘的联姻减少，其发生率也在减少。GH基因簇中高度重复顺序与GH基因的丢失和重组倾向有关。引起GHD的下丘脑垂体病变包括GHRH基因、GHRH受体基因、GH结构基因、GH受体基因、IGF基因、IGF-1受体基因突变等。因纯合子GH-N基因丢失或畸变所致的GHD病情最重，出生后即可见生长停滞，可伴低血糖、小阴茎。基础和刺激后GH低或测不出，hGH治疗后大多数会产生高滴度GH抗体。人类的下丘脑-垂体轴发育是受阶梯式转录因子所调节，基因密码的突变如pou1F1也即pit-1，ProP-1（pit-1的前体）和HESX-1的突变可引起伴SGHD或MPHD的发育异常。遗传性疾病产生的SGHD和MPHD已越来越多地被识别。一项有11个国家参与的国际性合作研究（Genesis）对74例（男47例，女27例）严重GHD病例用单链峰同形多态分析（SSCP）筛选DNA顺序变化结果示48例（65%）有SGHD，其中2例是GHRH受体突变；26例（35%）MPHD，其中7例有*ProP-1*突变，5例伴2个碱基丢失（ΔGA301/302），2例1个碱基丢失（ΔA150）。文献报道家族性GHD有GHRH受体IVS1 +1G>A的突变，也有外显子1突变丢失11bp。

先天性生长激素缺乏性侏儒症的特点：①生长迟缓，发病较早；②阳性家族史可能与血缘有关；③身材高度低于均值的-3SD；④激发试验和GHRH试验GH峰值很低，IGF-1和$IGF\text{-}BP_3$水平也很低。而伴SGHD或MPHD的中线缺陷如唇裂、腭裂，及单一门齿综合征，Rieger综合征，经蝶脊膜膨出，Rathke's囊肿，前腭无裂畸形，小头畸形等迄今还未确认有基因缺陷。

（二）原发性GH不敏感综合征（Laron综合征）　由Laron在1996年首次报道的严重的单一GH缺如所致的家族性矮小症。血清GH水平正常或升高，对外源性GH有抵抗，血清IGF-1低，几乎无生长激素结合蛋白（GHBP）。较多见于地中海沿岸的东方人，呈家族性分布。

近年来，^{125}I标记的hGH在肝细胞微粒体水平的特异性研究揭示了该综合征有GH受体后的缺陷，可能是GHR的细胞外与GHBP结合部位的缺陷。已知GHR基因位于常染色体5，约有87kb，有8个外显子（2～9），用聚合酶链反应（PCR）法直接扩增和编序DNA基因，发现本症是丢失了GHR基因的两个碱基，即外显子4中的118～119碱基，它刚好是GHR的细胞外反应部分。正常人GH受体细胞外片段产生可溶性的GH结合蛋白（GHBP，70kDa的周围受体蛋白）与GH结合后，受体发生二聚化改变，信息经JAK-2/STA通道转递，激活STAT（转运蛋白）移位到细胞核的靶基因而发挥生物效应。

GHR缺陷的Laron综合征表现为矮小、肥胖、头相对较大、前额凸出、鞍鼻、外生殖器不发育和睾丸细小等。Pygmy侏儒症又称非洲侏儒，可能是与GH受体缺陷有关，见于非洲地区，成年身材在132～146cm，幼年时GHR并不低，但不随年龄增加而升高，其他激素不受影响，GH治疗无效。

（三）获得性的生长激素缺乏性侏儒症　可继发于下丘脑、垂体附近放疗后（总剂量超过25Gy），放疗2年后发生GHD的危险性很高，约1/3是SGHD，2/3是MPHD。所以放疗剂量超过25Gy的病例宜随访垂体功能，鞍区肿瘤（儿童以颅咽管瘤为最常见，其次有视神经胶质瘤、无性细胞瘤、错构瘤、垂体瘤、鞍上硬脑膜囊肿等），颅脑外伤（包括难产窒息，约有50%～60%以上出现垂体功能减退），先天性畸形，颅内感染性或浸润性疾病（脑炎、脑膜炎、组织细胞增多症X、嗜酸性肉芽肿、地中海性贫血等）及精神创伤。

【临床表现】

（一）躯体生长迟缓　因胎儿期生长并不依赖GH，出生时身高正常，原因不明之GHD大多在2～4岁后才有明显的生长缓慢，如在儿童中期出现症状，则要考虑继发于肿瘤、颅脑外伤等可能。先天性垂体功能减退可有延长的新生儿高胆红素血症、低血糖、抽搐和小阴茎。患儿生长缓

慢，身材比例停留于儿童期，上半身与下半身之比接近1.7，正常人为1.0(以耻骨联合部上缘中点为界)。头较大而圆，下颌骨短小，毛发少而质软，皮肤细腻，音容常比实际年龄幼稚(如小老人)，手足大小形态仍像起病时的小孩，胸较窄，腹较圆，躯体脂肪较多，肌肉常不发达，血压偏低，心率较慢。

(二) 骨骼发育不全　一般长骨较短小，身材大多不满130cm(可作为侏儒的标准)。骨化中心生长发育迟缓，骺部不闭合，骨龄延迟(至少慢3年以上)，停留于起病时水平。14～25岁时可摄肘关节片，根据骨骺愈合时间测骨龄。如长骨骨骺完全愈合，则无应用hGH等促生长指征。患儿蝶鞍有时因垂体不发育而缩小，甚至不存在。

(三) 性器官不发育及第二性征缺乏　因下丘脑垂体附近肿瘤引起者约1/3仅有GHD，2/3有部分或全垂体功能减退。患者常表现性器官不发育：男性外生殖器小，睾丸细小如黄豆或绿豆，隐睾症颇多见，前列腺小，无精子，无性欲，无胡须、腋毛、阴毛，声调如小孩。女性表现为原发性闭经，乳房、臀部等不发育，无成年女性的体态，子宫小，无性毛。单独生长激素不足者，性发育可正常或迟缓。

(四) 智力与年龄相称　学习成绩与同年龄组无区别，年长患者因矮小而精神抑郁、寡欢、悲观、产生自卑感，甚至有时产生消极厌世之念。故不同于幼年型黏液性水肿或呆小症，后者智力明显障碍。

如因蝶鞍区肿瘤如颅咽管瘤、垂体瘤所致者，可有局部受压及颅内压增高表现如头痛、视力减退、视野缺损等。

【诊断与鉴别诊断】

凡遇身高年龄延迟2年以上的矮小儿童，宜用标准身高测量仪准确地测量，并记录患儿的身高及生长速度，至少有规律地连续测量半年到一年，绘制生长曲线或生长速度曲线，再与正常曲线比较，如6个月内生长速度明显降低，<4cm/年，身高小于同种族、地区、性别、年龄儿童平均值的-2SD(表15-2-15，表15-2-16)，或身高较正常儿童平均低30%，或在第3百分位数以下时，宜测血清GH和行激发试验。骨龄一般与身高年龄接近。只有当患者就诊时已超过成熟年龄(20～23岁)，须了解骨骺端是否已经完全愈合，也即对促生长药物是否还有反应时，才须测骨龄。

表15-2-15　2000年我国男童身高体重表

年龄(岁)	－2SD		－1SD				＋1SD		＋2SD	
	身高cm	体重kg	身高cm	体重kg	身高cm	体重kg	身高cm	体重kg	身高cm	体重kg
3	89.76	11.78	94.83	13.79	99.9	15.8	104.97	17.81	110.04	19.82
4	96.02	12.8	101.01	15.2	106	17.6	110.99	20	115.98	22.4
5	100.76	13.1	106.43	16.35	112.1	19.6	117.77	22.85	123.44	26.1
6	104.74	14.28	110.62	17.74	116.5	21.2	122.38	24.66	128.26	28.12
7	112.58	13.28	118.44	18.94	124.3	24.6	130.16	30.26	136.02	35.92
8	117.9	15.88	123.85	21.64	129.8	27.4	135.75	33.16	141.7	38.92
9	121.84	16.58	128.17	23.39	134.5	30.2	140.83	37.01	147.16	43.82
10	126.76	18.12	133.33	26.16	139.9	34.2	146.47	42.24	153.04	50.28
11	130.76	19.98	137.98	28.89	145.2	37.8	152.42	46.71	159.64	55.62
12	134.1	21.1	142.7	31.6	151.3	42.1	159.9	52.6	168.5	63.1
13	141.9	25.46	150.65	36.63	159.4	47.8	168.15	58.97	176.9	70.14
14	149.32	29.9	157.06	41.15	164.8	52.4	172.54	63.65	180.28	74.9
15	155.16	34.62	161.88	45.61	168.6	56.6	175.32	67.59	182.04	78.58
16	158.14	38.06	164.42	48.58	170.7	59.1	176.98	69.62	183.26	80.14
17	159.28	40.16	165.39	50.53	171.5	60.9	177.61	71.27	183.72	81.64
18	158.94	41.4	165.17	51.5	171.4	61.6	177.63	71.7	183.86	81.8
19	159.36	42.94	165.33	52.02	171.3	61.1	177.27	70.18	183.24	79.26

表 15-2-16 2000 年我国女童身高体重表

年龄（岁）	−2SD		−1SD				+1SD		+2SD	
	身高 cm	体重 kg	身高 cm	体重 kg	身高 cm	体重 kg	身高 cm	体重 kg	身高 cm	体重 kg
3	88.6	11.32	93.65	13.26	98.7	15.2	103.75	17.14	108.8	19.08
4	94.5	12.24	99.55	14.52	104.6	16.8	109.65	19.08	114.7	21.36
5	99.94	13.32	105.32	15.96	110.7	18.6	116.08	21.24	121.46	23.88
6	103.56	13.72	109.33	16.86	115.1	20	120.87	23.14	126.64	26.28
7	111.56	14.92	117.38	19.01	123.2	23.1	129.02	27.19	134.84	31.28
8	116.38	15.78	122.49	20.74	128.6	25.7	134.71	30.66	140.82	35.62
9	121.28	17.22	127.84	23.06	134.4	28.9	140.96	34.74	147.52	40.58
10	126.24	18.2	133.42	25.5	140.6	32.8	147.78	40.1	154.96	47.4
11	131.86	20.56	139.38	28.93	146.9	37.3	154.42	45.67	161.94	54.04
12	138.84	23.82	145.22	32.66	151.6	41.5	157.98	50.34	164.36	59.18
13	143.8	28.78	149.85	36.94	155.9	45.1	161.95	53.26	168	61.42
14	146.5	31.22	152.2	39.56	157.9	47.9	163.6	56.24	169.3	64.58
15	147.92	33.98	153.36	41.94	158.8	49.9	164.24	57.86	169.68	65.82
16	148.2	36.22	153.8	43.66	159.4	51.1	165	58.54	170.6	65.98
17	147.92	36.28	153.71	43.84	159.5	51.4	165.29	58.96	171.08	66.52
18	148.04	36.98	153.62	44.29	159.2	51.6	164.78	58.91	170.36	66.22
19	148.48	38.02	153.99	44.76	159.5	51.5	165.01	58.24	170.52	64.98

（一）实验室检查

1. 生长激素测定　生长激素分泌呈脉冲式，24 小时可有 6 个脉冲，大部分分泌峰值在睡眠的第 3、4 相，且不同年龄、性别，性激素水平的差异很大，故随机抽取一次血清 GH 无诊断价值。新生儿出生后头 1 天 GH 基值应高于 20μg/L，早产儿更高，此时 GH 基值<20μg/L 高度提示 GHD。清晨空腹测定 GH 基值可靠性也不大，因为正常儿童 GH 基值也可低于标准 GH 测定法的可测范围，故仅能起筛选作用，对于基值较低者尚须作激发试验。而每隔 20 分钟采血一次，连续 12～24 小时来测定 GH 的自主分泌功能，虽符合生理情况，但因费用昂贵、费时，不能用作常规诊断手段。

24 小时尿 GH 测定能反映 GH 分泌功能，但尿中 GH 浓度极低（仅是血中的千分之一），需高亲和力的 GH 抗体，目前尚未推广使用。

2. 激发试验

（1）生理性激发试验：有睡眠、饥饿和运动，如踏车、登梯，中度运动 15 分钟，重度运动 5 分钟，GH 峰值约在运动后 20～40 分钟出现，其阳性率仅 50%。睡眠（深睡，睡眠第 3、4 相，EEG 慢波相）后 1 小时采血。

（2）药理性激发试验：①胰岛素低血糖试验：基础状态下给予胰岛素 0.05～0.1U/kg 静注，血糖下降 50%，GH 峰值约在 20～30 分钟出现；②精氨酸激发试验：精氨酸 0.5g/kg（最大剂量不超过 30g）加入生理盐水，静滴 30 分钟，可有嗜睡、血压下降等反应，宜睡 2 小时，GH 峰值在 60～120 分钟内出现；③左旋多巴激发试验：左旋多巴 0.5g/1.73m^2 口服，GH 峰值约在 45～120 分钟出现；④可乐定激发试验：可乐定 4μg/kg 口服，GH 峰值约在 60～120 分钟出现，有低血压、嗜睡等不良反应。

因各种激发试验的一致性较差，宜用两个以上激发试验方可有助于 GHD 的诊断。GH 峰值的评定标准各家不一，较多采用峰值>10μg/L 为正常儿童；<10μg/L，>5μg/L 可能为部分性 GHD；<5μg/L 为完全性 GHD。激发试验须连续多次采血才能测得 GH 峰值；胰岛素低血糖激发试验敏感性较高，视为金标准，有一定的危险性，试验期间必须严格观察，如发生低血糖症，必须及时处理并终止试验。有癫痫、心功能不全者禁用。左旋多巴有恶心、呕吐反应；精氨酸有嗜睡、低血压反应，且正常儿童也仅 70% 对激发试验有良好反应。

3. IGF-1、IGF-BP$_3$ 和 ALS 测定　IGF-1、IGF-BP$_3$ 和 ALS 是 GH 促生长作用极其重要的蛋白质，虽然它们也受年龄、营养等诸多因素影响，但昼夜脉冲变化不如 GH 明显，故有助于弥补单次 GH 测定的不足和 GH 激发试验的烦琐。如以低于平均值-2SD 为 GHD 的切割点，IGF-1 测

定的敏感性为 62%～96%，特异性为 52%～81%。IGF-BP_3 的敏感性为 61%～97%，特异性为 72%～98%。ALS 在鉴别原因不明的矮小与 GHD 中尚未发现有更高的价值。应用美国 DSL 药盒进行酶联免疫分析，60 例发育正常儿童的 IGF-1 为 176.1μg/L ±26.40μg/L，IGF-BP_3 为 70.67μg/L ±15.62μg/L。国内李益卫等提出单次采血检测血清 IGF-1 和 IGF-BP_3 水平在诊断完全性 GHD 患者方面可提供可靠的实验室依据，可取代激发试验。对于部分性 GHD 患者，虽然血清 IGF-1，IGF-BP_3 显著低于正常，仍难以与原因不明的矮小症(ISS)相鉴别，对于这部分患儿，GH 激发试验仍属必要。

4. 基因突变检测　目前仅限于实验室研究阶段。

(二) 影像学检查　X 线骨龄测定法始于 1907 年，1975 年 Tanne 与 White house 的骨成熟度估计及成年身高预测，即 TW2 法应用比较广泛，根据国人的特点现较多使用 1993 年上海医科大学顾光宁等和日本人标准骨龄补正表，12 岁以下儿童常用左手腕骨(包括尺、桡骨干骺端)测骨龄，原理是根据骨形态及骨化中心、骨骺成熟程度评估。

头颅平片、蝶鞍正侧位片可测量蝶鞍大小，鞍底、后床突的形态，鞍上有无钙化点，有助于了解垂体发育不良所致的蝶鞍缩小以及空泡蝶鞍，有助于鞍内、鞍区肿瘤的鉴别。

MRI 和高分辨率的 CT(1mm 层面，不须增强)有助于发现下丘脑、垂体发育缺陷或继发性疾病。正常新生儿垂体 T_1 加权时呈明显高信号，上界凸起呈球形，以后随年龄增长信号渐渐降低。大多数神经垂体呈高信号，儿童时期腺垂体线性增高高度约 2～6mm，女孩到青春期可增高到 10mm，垂体柄直径不超过基底动脉直径。

(三) 鉴别诊断　GHD 约占矮小儿童的 5%，GHD 的特异性治疗中 hGH 价格昂贵，且需长时间应用，故 GHD 的诊断要慎重，须除外其他原因的矮小症。

1. 体质性矮小及生长迟缓　不伴内分泌异常，男孩多见，往往有家族史，出生 4～5 年后生长缓慢，骨龄延迟 2～3 年，性发育及生育能力正常。到 20 岁左右身高仍在正常的低范围内，不须治疗。

2. 骨软骨发育不全　不伴内分泌异常的先天性长骨干骺端软骨发育不全，躯干发育正常，四肢矮小，头大，上半身较下半身长，智力发育好。性发育及生育能力正常。

3. 先天性甲状腺功能减退症　甲状腺发育不良或缺如，出生后生长缓慢，智力减退，舌大，皮肤粗而干，重者呈黏液性水肿状，四肢矮小，上半身较下半身长。测定甲状腺功能示 TSH 高，而 TT_3、TT_4 低，不难鉴别。

4. Turner 综合征　性染色体异常 45XO，患儿有翼颈，低发际，盾状胸，关节过伸，猿手，弱智，卵巢不发育等。

5. Down 综合征　常染色体异常，第 21 对染色体为三倍体。患儿鞍鼻，内眦赘皮，眼角上斜，伸舌，弱智，手短而粗，猿手，关节过伸等。

6. 家族性低磷血症　又称维生素 D 抵抗型佝偻病，为 X 连锁遗传病。患者有高磷酸盐尿，低磷血症，肾小管性酸中毒，肾性骨病，伴继发性甲状旁腺功能亢进症。骨化三醇，磷制剂治疗有效。

7. 维生素 D 缺乏性佝偻病　多见于早产、多胎的婴幼儿，因阳光直接照射时间少，维生素 D 摄入不足所致。早期表现为多汗、夜惊、烦躁不安、颅骨软化、前囟大、出牙迟。后期见肋骨外翻有串珠、鸡胸、漏斗胸、"X"型或"O"型腿，脊柱弯曲或骨盆畸形。

8. 全身性疾病引起的矮小症　严重的心、肝、肾及血液系统疾病，吸收不良综合征，结核病、血吸虫病均可影响骨骼的线性生长，因有明显系统症状不难鉴别。

【治疗】

因颅脑外伤、放疗、肿瘤引起的获得性 GHD，除内分泌治疗外，尚须针对病因进行治疗。

(一) 生长激素　有种属特异性，动物 GH 对人类无效。人类生长激素(hGH)价格昂贵，故应严格掌握指征，适用于骨骺尚未愈合，对 GH 有反应的 GHD 者。

自 1979 年应用 DNA 生物技术成功合成第二代重组人 GH(r-hGH)后，迄今第 4 代 r-hGH 已经广泛地应用于临床。r-hGH 结构与天然 hGH 完全相同，有纯度高、生物活性强等优点。

患儿治疗时年龄越小疗效越好，故宜早期诊断，早期应用。完全性 GHD 较部分性 GHD 疗效更显著，治疗中生长速度的增加呈追赶性，头 3 个月比头 6 个月好，头 6 个月比头 1 年好，头 1 年较第 2 年好。生长激素的推荐剂量为每次 0.1U/kg，皮下注射，每周 3 次；也有每次 0.05U/kg，每天 1 次。于晚间注射更符合生理性，如 6 个月内生长速度不到 5cm，剂量可加倍，一般第一年疗效最显著，年生长速度可从少于 3cm 增加到 10～15cm，但仍具有一定抗原性，约 30%～40%可出现抗体，5%影响生长反应，疗程取决于最终高度是否接近正常，以及骨骺是否已愈合。如年生长速度不到 5cm 应停药。有文献提出青春发育期应加大剂量到 1.4U/(kg·w)，如有亚临床甲状腺功能减退在治疗过程中可使 TT_3、TT_4 下降，低于正常范围时宜及时补充甲状腺激素。20%COGHD 在成年后 GH 不再缺乏。成年人获得性 GHD(AOGHD)多表现为衰弱、疲劳、纳差等非特异性症状，很难被发现，胰岛素激发试验约 60 分钟血糖降低到 2.2mmol/L(40mg/dl)，出现神经性低血糖症状(视力模糊、头昏、耳鸣、无力等)时，GH 如大于 5μg/L 可除外 AOGHD；如小于 3μg/L 要考虑 AOGHD。GH 治疗中随访血清 IGF-1、IGF-BP_3 水平(1 月后，6 月后)，尤其是IGF-1 在 AOGHD 中对防止不良反应十分有用，因为成年人所需的 GH 量较小。不良反应与剂量相关，是可逆性的，有水潴留、关节痛、腕管综合征、肌肉痛、感觉异常、胰岛素抵抗，而头痛、颅内压增高、高血压、心房颤动、耳鸣较罕见。肿瘤患者应用 r-hGH 的安全性尚有争议，根据最新指南，在恶性

肿瘤活动的患者不建议采用生长激素治疗。

（二）生长瑞林（somatorelin） 治疗原发性生长激素缺乏性侏儒症约半数有加速生长的反应。采用微型泵每3小时皮内注射，共4次。头3个月每次1μg/kg，后3个月加至每次2μg/kg，生长速度由每年长高3.7cm增加到7.2cm，或每天20～40μg/kg，皮下注射1至数次，疗效并不比r-hGH好，长期应用本品的疗效尚待进一步研究。

近年来报道人工合成的有释放GH活性的肽（生长激素受体蛋白，GHRPs），GHRP6（6肽）或其衍生物Hexalin有升高GH及IGF-1水平的作用，在体质性矮小症中连续鼻内给药（Hexarelin）60μg/kg，每天3次，3月后生长速度由每年长高4cm增加到8cm，也可用于GHD。

（三）雄性激素 在hGH治疗中除非同时合并男性性腺功能低下，须加雄激素治疗外，一般雄激素不宜过早应用或同时应用，以防骨骺早期融合，影响线性生长。生长激素无效或无条件应用时，可采用雄性作用比较弱的蛋白质同化激素，如苯丙酸诺龙等。一般对诊断可疑者可从14周岁开始治疗，对诊断肯定者可从12岁开始治疗。按上海华山医院的经验，一般患者每周剂量为12.5mg，体重过轻（<20kg）和女性患者可自每周6.25mg开始，以后按效果增加，但每周剂量不宜超过25mg。不良反应女性可有音调低沉，阴蒂增大，男性阴茎勃起等。总疗程以1年为宜，女性可适当缩短。一般可使患者身高增长10cm左右，体重也有明显增加，肌肉发达，特别在初用半年到一年内，效果显著。疗程过长（2～3年以上）生长速率减慢，甚至因骨骺融合过早而停止生长，形成"横胖"，其机制还不清楚，可能是通过体内氮、钙、磷等滞留与碱性磷酸酶活力增高，促进骨骼及软组织的生长。

（四）绒毛膜促性腺激素 生长激素缺乏性矮小症常伴有不同程度性腺功能的减退，该激素有助于性腺间质细胞的发育，提高性激素水平，有助于骨骼生长发育。一般认为接近发育年龄开始应用较好。每2～3天肌内注射1000～1500U（国外剂量大，每次2000～3000U，肌内注射，每周3次），3个月为一疗程，也可反复应用6个月至1年以上，对性腺及第二性征的发育有刺激作用，对男性效果较好。

（五）甲状腺激素 小剂量左旋甲状腺激素或甲状腺干制剂与蛋白质同化激素、绒毛膜促性腺激素一起合用，有促进骨骼发育的功效，尤其是甲状腺功能偏低者效果较好。

（六）微量元素 参与骨代谢的钙和维生素D也宜适当补充，尤其是开始促生长治疗时。1988年中国营养学会参照美国NIH标准推荐刚出生到6个月婴儿每天需钙400mg，10岁以下儿童800～1200mg，青春期到24岁以下1200～1500mg。现有钙制剂中大多含适量维生素D（详见"第十四篇代谢性疾病第十九章骨质疏松症"），有第一代无机钙如凯思立、钙尔奇，第二代有机钙如美信钙，第三代水溶性氨基酸钙如乐力胶囊等，其优点是吸收性能好，胃刺激小，便秘、尿路结石等不良反应小。补钙时宜多喝水，及时随访血钙、血磷水平。近年来发现微量元素锌缺乏可影响身高、体重及性腺的发育。锌是许多蛋白质、核酸合成酶的成分，它能提高DNA复制能力，加速DNA、RNA的生物合成，促进细胞更新，它与垂体、性腺、胰腺的正常功能有关。常用制剂有硫酸锌，15mg，每天2次；葡萄糖酸锌，25mg，每天2次，不宜空腹服用（因有胃部不适，如恶心、呕吐等不良反应）。儿童剂量以锌计，参见表15-2-17。

表15-2-17　儿童口服补锌剂量

年龄（岁）	标准体重（kg）	锌用量（mg）	用法
1～3	10～14	10	每日2次
4～6	16～20	15	每日2次
7～9	22～26	20	每日2次
10～11	28～32	20	每日2次

参考文献

1. 李益卫，赵瑞芳，吴晗，等. 血清IGF-1和IGF-BP$_3$在矮小症患儿中的诊断意义. 标记免疫分析及临床，2007，14(2)：76-78.

2. 陈日玲，陈新景，蔡康荣，等. 脐血IGF-1及IGF-BP$_3$与胎儿生长发育的关系研究. 临床儿科杂志，2007，25(2)：125-127.

3. Savage MD, Camacho-Hübner C, David A, et al. Idiopathic short stature: will genetics influence the choice between GH and IGF-1 therapy? European Journal of Endocrinology, 2007, 157: s33-s37.

4. Cohen P, Rogol AD, Howad CP, et al. IGF-based dosing of GH therapy in children: a randomized controlled study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2007, 92: 2480-2486.

5. Domené HM, Hwa V, Jasper HG, et al. Acid-labile subunit (ALS) deficiency. Best Practice & Research of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011, 25(1): 101-113.

6. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011, 96(6): 1587-1609.

第十节　尿崩症

高　鑫

尿崩症（diabetes insipidus）是指抗利尿激素（antidiuretic hormone，ADH）分泌不足（又称中枢性或垂体性尿崩症），或肾脏对血管加压素反应缺陷（又称肾性尿崩症）而引起的一组症群，其特点是多尿、烦渴多饮、低比重尿和低渗尿。

15

【病因与发病机制】

（一）ADH的作用机制 ADH源自血管加压素

(VP),它们在下丘脑视上核、室旁核神经元内合成,其最初产物是前激素原。进入高尔基体内形成激素原并被包裹在神经分泌囊泡内。囊泡沿神经垂体束轴突流向神经垂体,在流动过程中通过酶的作用产生活性九肽,即ADH,亦称之为精氨酸血管加压素(arginine vasopressin,AVP)和一种分子量为10 000kDa的39肽运载蛋白,又称神经垂体素(neurophysin,VNP)以及一种由39个氨基酸组成的糖肽(vasopressin glycopeptide,VGP)。AVP沿丘脑-神经垂体束下行至末梢,贮存于神经垂体中。近年来发现AVP纤维也见于正中隆起外侧带,并可以分泌到垂体门脉系统、第三脑室底部及脑干血管运动中枢等处。

AVP的主要生理作用是促进肾集合管和远曲小管后段对水分子的重吸收,AVP通过与集合管细胞膜上的V_2受体结合而激活腺苷酸环化酶起作用,促进水从管腔向间质流动,而不影响溶质的排出,浓缩尿液成为高渗,维持渗透压和体液容量的恒定。其作用机制与其他蛋白质激素相同,须通过cAMP系统,AVP在血浆中的浓度很低,并无血管活性作用,但高浓度的AVP可作用于V_1受体引起血管收缩,可能是对严重低血压和低血容量的反应。

血浆和尿液中的AVP浓度可以用放免方法测定。在随意摄入液体的情况下,神经垂体含有近6单位或18nmol(20μg)的AVP,外周血AVP浓度在2.3～7.4pmol/L(2.5～8ng/L)。血浆AVP浓度具有昼夜节律变化特点,深夜及清晨最高,午后最低。正常给水时,健康人24小时从垂体释放AVP 370～1400pmol(400～1500ng),从尿中排出23～80pmol(25～90ng)。禁水24～48小时后,AVP的释放增加3～5倍,血和尿中水平持续增加。AVP主要在肝脏灭活,近7%～10%的AVP以活性形式从尿中排出。

(二) AVP释放的调节

1. 渗透压感受器 AVP的释放受多种刺激的影响。正常情况下AVP的释放主要由下视丘的渗透压感受器调节。渗透压变化刺激AVP的产生与释放。血浆渗透压变化与AVP释放的反馈调节机制使血浆渗透压维持在狭小范围内。正常人AVP释放的渗透压阈值是280～284mOsm/kg H_2O。发生利尿时的AVP释放的渗透压阈值是287mOsm/kg H_2O。开始口渴的血浆渗透压阈值是290～294mOsm/kg H_2O,此时的AVP浓度可达到5ng/L,而肾脏也达到了最大的抗利尿效果。此后,即使AVP浓度再升高,抗利尿效果亦不再增强。

2. 容量调节 血容量下降刺激左心房和肺静脉张力感受器,通过减少来自压力感受器对下视丘的张力抑制性冲动而刺激AVP释放。除此之外,正压呼吸、直立、温热环境所致的血管舒张均可激发这一机制恢复血容量。血容量减少可以使循环AVP浓度达到高渗透压所致的AVP浓度的10倍。

3. 压力感受器 低血压刺激颈动脉和主动脉压力感受器,可以刺激AVP释放。失血所致的低血压是最有效的刺激。此时血浆AVP浓度明显增加,同时可以导致血管收缩,起到恢复血容量、维持血压的作用。通常血容量减少10%时,就可通过反射机制促发AVP的释放,随血容量降低的程度,血中的AVP浓度可达到正常的10倍。

4. 神经调节 下视丘许多神经递质和神经肽具有调节AVP释放的作用。如乙酰胆碱、血管紧张素Ⅱ、组胺、缓激肽、γ-神经肽等均可刺激AVP的释放。随着年龄增高,AVP对血浆渗透压增高的反应性增强,血浆AVP浓度呈进行性增高,这些生理变化可能使老年人发生水钠潴留和低钠血症的危险性增高。

5. 药物影响 能刺激AVP释放的药物包括:烟碱、吗啡、长春新碱、环磷酰胺、氯贝丁酯、氯磺丙脲及某些三环类抗忧郁药。乙醇可以通过抑制神经垂体功能产生利尿作用。苯妥英钠、氯丙嗪可抑制AVP的释放而产生利尿作用。

(三) AVP对禁水和水负荷的反应 禁水可以使渗透压增高而刺激加压素释放。禁水后最大渗透压随着肾髓质渗透压的变化而改变。正常人禁水18～24小时后,血浆渗透压很少超过292mOsm/kg H_2O,此时血浆AVP浓度增加到14～23pmol/L(15～25ng/L)。禁水后可抑制AVP释放,正常人饮水20ml/kg的水负荷后,血浆渗透压至281.7mOsm/kg H_2O。

(四) AVP释放和渴觉的关系 正常情况下,AVP的释放和口渴的感觉协调一致,两者均由血浆渗透压轻度升高所引起。当血浆渗透压上升至292mOsm/kg H_2O以上时,口渴感逐渐明显,直到尿浓缩达到最大限度时才刺激饮水。因此,正常情况下,失水引起的轻度高钠可以增强渴觉,增加液体摄入,以恢复和维持正常血浆渗透压。相反,当渴觉丧失时,体液的丧失不能通过饮水得到及时纠正,尽管此时AVP释放达到最大限度,仍然会导致高钠血症的发生。

(五) 糖皮质激素的作用 肾上腺皮质激素和AVP在水的排泄方面有拮抗作用。可的松可提高正常人输注高渗盐水引起的AVP释放的渗透压阈值。糖皮质激素可以防止水中毒,并且可以对抗肾上腺皮质功能减退时对水负荷的异常反应。肾上腺皮质功能减退时,尿液稀释能力下降可能部分是由于循环中AVP过多所致。但糖皮质激素在AVP缺乏时可以直接作用于肾小管,降低水的通透性,在AVP缺乏的情况下增加自由水的排泄。

(六) AVP作用的机制 AVP是一个九肽,其中六个氨基酸由一个二硫键构成环状结构,C端由三肽连接。AVP最主要的作用是调节水代谢,通过增加肾远曲小管和髓质集合管细胞对水的渗透作用而浓缩尿液。AVP缺乏时,水分子不能通过肾小管细胞进行重吸收,因而引起多尿,最大尿量可达0.2ml/(kg·min);尿液呈最大限度稀释,最低尿比重至1.000。AVP与小管细胞浆膜面G蛋白偶联的V_2受体结合,激活腺苷酸环化酶,并插入小管细胞

管腔面细胞膜水通道，组成水通道蛋白 2(图 15-2-13)。编码 V_2 受体和水通道 2 基因以被克隆，可特异性地在肾小管细胞腔面表达。AVP 的类似物与 V_2 受体结合后可表现为激活或抑制作用(激动剂或拮抗剂)，用来治疗 AVP 不足或 AVP 过量引起的不同疾病。许多离子和药物能影响 AVP 的作用。钙和锂抑制腺苷酸环化酶对 AVP 的反应，也抑制依赖 cAMP 的蛋白激酶。相反，氯磺丙脲增强 AVP 诱导的腺苷酸环化酶的激活作用。AVP 在高浓度条件下还有其他作用：引起皮肤、胃肠道血管平滑肌收缩、肝脏糖原分解、通过刺激 CRF 促进 ACTH 释放导致糖皮质激素分泌增多。这些作用由 AVP 受体 1a(V_1a)和 1b(V_1b)介导，与磷脂酶 C 偶联。V_1 受体也已被克隆和测序，并发现在多种器官内表达(血管、腺垂体、神经垂体和大脑其他部位)，它们在人类不同组织表达的生理和病理生理意义尚未肯定。近年研究发现 AVP 的作用与集合管内皮的 aquaporin-Ⅱ(AQP-Ⅱ)有关，AQP-Ⅱ是一种存在于集合管上皮细胞胞浆囊泡内的一种蛋白质，当 AVP 作用于上皮细胞时，AQP-Ⅱ向管腔侧细胞膜移动并开放水通道，AVP 作用消失后，AQP-Ⅱ可重新返回囊泡并有部分分泌至尿液。因此认为尿 AQP-Ⅱ浓度与血 AVP 浓度呈正相关，而中枢性尿崩症患者由于 AVP 的缺乏，尿 AQP 浓度极低。可用于尿崩症的诊断。

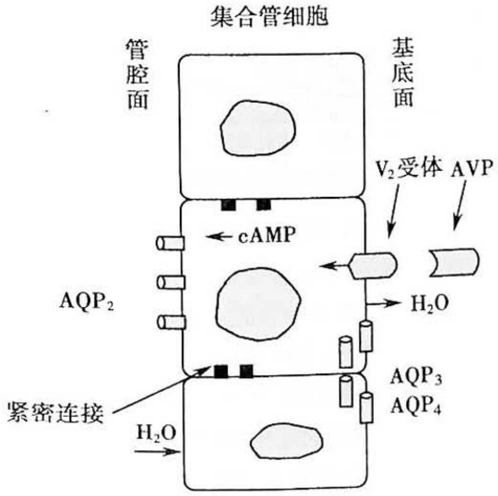


图 15-2-13　AVP 作用示意

【病因学】

根据发病原因的不同目前国际上将其分为四类，其病因和治疗各不相同：①中枢性尿崩症，亦称神经源性或下丘脑、垂体性尿崩症，是由于 ADH 或血管紧张素缺乏所致；②肾性尿崩症，亦称血管紧张素抵抗性尿崩症，是由于肾脏对 ADH 作用不敏感所致；③先天性渴感异常尿崩症，由于渴感异常或水摄入过多所致；④妊娠性尿崩症，特指在妊娠期 ADH 缺乏所致的尿崩症。临床常见的是中枢性和肾性尿崩症，见表 15-2-18。

表 15-2-18　尿崩症的病因

	中枢性尿崩症	肾性尿崩症
原发性	特发性	特发性
	遗传性：X-连锁隐性遗传	家族性 X 染色体隐性遗传 常染色体隐性遗传
	家族性常染色体显性(ADNDI)或隐性遗传(DIDMOAD)	
继发性	创伤，手术	代谢性：高钙血症、低钾血症
	肿瘤：原发于垂体、下丘脑或鞍旁 继发于恶性肿瘤：乳腺癌、肺癌、类癌	药物中毒：地美环素(demeclocycline)、碳酸锂、甲氧氟烷、茶碱类药物
	感染性疾病：结核、梅毒、脑炎	血管性：镰状红细胞病
	浸润性疾病：结节病、肉芽肿病、组织增生症、韩-雪-柯氏病	慢性肾病
	自身免疫性疾病	
	血管性疾病：血管瘤、血管畸形、脑室出血、希恩综合征	
	其他：神经性厌食症	

1. 中枢性尿崩症　中枢性尿崩症的主要原因是由于各种原因导致的 AVP 合成和释放减少，造成的尿液浓缩障碍，表现为多饮、多尿、大量低渗尿，血浆 AVP 水平降低，应用外源性 AVP 有效。引起中枢性尿崩症的因素有多种，可分为原发性或继发性，约 30%的患者为原发性尿崩症(原因不明或特发性)，其余的约 25%与脑部、垂体-下丘脑部位的肿瘤有关(包括良、恶性肿瘤)，16%继发于脑部创伤，20%发生于颅脑部手术后。一个儿童尿崩症回顾性研究资料表明：儿童发生的尿崩症中，脑部肿瘤占 60%，脑部畸形占 25%。

引起尿崩症的原发性颅内肿瘤常常是颅咽管瘤和松果体瘤；最常见的转移瘤是肺癌和乳腺癌。颅内病变的其他临床表现常发生较晚，有的可在尿崩症发生 10 年之后才出现其他症状。因此对于诊断为原发性尿崩症的患者应该进行长期随访，找不到各种继发因素的时间越长，原发性尿崩症的诊断越肯定。另外，组织细胞病，如嗜酸性肉芽肿、韩-雪-柯氏病(Hand-Schuller-Christian Disease)脑炎或脑膜炎，肉芽肿性疾病(如结节病、Wegener's 肉芽肿)，淋巴性垂体炎，脑室内出血均可引起中枢性尿崩症。

2. 肾性尿崩症　肾性尿崩症与中枢性尿崩症相比，均

有多尿、低渗尿的特点，但对外源性 AVP 缺乏反应，血浆 AVP 水平正常或升高。也由原发性和继发性因素所致。常见的引起肾性尿崩症的病因见表 15-2-18。

家族性尿崩症的基因变异与尿崩症的类别有关，在肾性尿崩症，基因突变可表现为 X 染色体的 ADH 受体编码突变或常染色体隐性遗传，近年还发现水通道蛋白 aquaporin-Ⅱ基因突变引起的常染色体隐性遗传和肾脏 V_2 受体基因突变或缺失引起的肾性尿崩症。与中枢性尿崩症有关的基因突变多与 ADH 编码及其相关蛋白有关，呈染色体显性遗传。基因研究发现了几种 AVP-神经垂体素基因突变（AVP-NP gene）。AVP 和神经垂体素由同一个基因编码，翻译后 AVP 与神经垂体素分离。目前还没有发现编码 AVP 本身区域的基因突变，但编码信号肽区域或神经垂体素区域的突变更为常见。这些突变引起的 AVP 释放缺陷的机制尚不明确。ADNDI 的致病基因位于 20 号染色体的 AVP-NPⅡ前体基因，该基因编码产物包括一个信号肽，AVP 和 NPⅡ，NPⅡ是 AVP 的运输蛋白，由两个 β 片层组成，可以形成与 AVP 结合的袋状结构。由于突变引起的神经垂体素结构异常，可以损伤前体蛋白的水解，致使 AVP 与神经垂体素不能分离，形成 AVP-神经垂体素复合物，这一前提物质异常堆积可能对大细胞神经原具有毒性作用，从而下丘脑产生 AVP 的细胞减少。最终导致 ADNDI 患者 MRI 神经垂体高信号消失。中枢性尿崩症可于 X 染色体的隐性遗传所致，只在男性发病，女性为携带者。

Wolfram 综合征是一种罕见和复杂的常染色体隐性遗传基因缺陷型疾病，突变位点位于第四染色体的短臂（4p16.1），该基因负责编码线粒体机构和功能蛋白，多有母系遗传。它也被称之为 DIDMOAD（尿崩症-糖尿病-神经萎缩-耳聋），它属于一种进行性的神经退行性疾病。病变原发于神经系统，几乎所有的患者均伴有视神经萎缩和年幼起病的糖尿病，约 75%的患者伴有尿崩症。

3. 妊娠期尿崩症　指在妊娠期发生的尿崩症，症状常在妊娠后三个月发生，多在分娩后几周消失或明显好转。发生于妊娠期的尿崩症十分少见，妊娠期尿崩症具有中枢性尿崩症和肾性尿崩症的特点。通常认为是妊娠时的 ADH 相对不足或胎儿血中的半胱氨酸氨基肽酶增高，使 AVP 降解增加所致。在某些患者，也可能是由于神经垂体的功能障碍所致。该病患者血浆 AVP 水平降低，但对外源性 AVP 无反应。半胱氨酸氨基肽酶可以降解 AVP，但不能降解去氨加压素（desmopressin），因此这些患者对去氨加压素有效。较少见的一种妊娠性尿崩症是由于渴感异常所致，这种患者应用去氨加压素治疗常会导致水中毒。

【病理生理】

在 AVP 生成和释放的任何一个环节发生功能障碍均可导致发病。通过比较正常饮水、水负荷、禁水情况下血浆和尿液渗透压的变化，可以将中枢性尿崩症归纳为四型：①型：禁水时血浆渗透压明显增高时，而尿渗透压很少升高（图 15-2-14），注射高渗盐水时没有 AVP 释放，这种类型确实存在 AVP 缺乏；②型：禁水时尿渗透压突然升高，但在注射高渗盐水时，没有渗透压阈值。这些患者缺乏渗透压感受机制，仅在严重脱水导致低血容量时才能够刺激 AVP 释放；③型：随着血浆渗透压上升，尿渗透压略有升高。这些患者 AVP 释放阈值升高，但仍有缓慢的 AVP 释放机制，或者说渗透压感受器敏感性降低；④型：血和尿渗透压曲线均移向正常的右侧，这种患者在血浆渗透压正常时即开始释放 AVP，但释放量低于正常。②～④型患者对尼古丁（烟碱）、乙酰胆碱、氯磺丙脲、氯贝丁酯（安妥明）有很好的抗利尿作用。提示 AVP 的合成和储存是存在的，仅在适当的刺激下才释放。在极少数情况下，②～④型患者可表现为无症状的高钠血症，而尿崩症却很轻微，甚至缺乏尿崩症的依据。

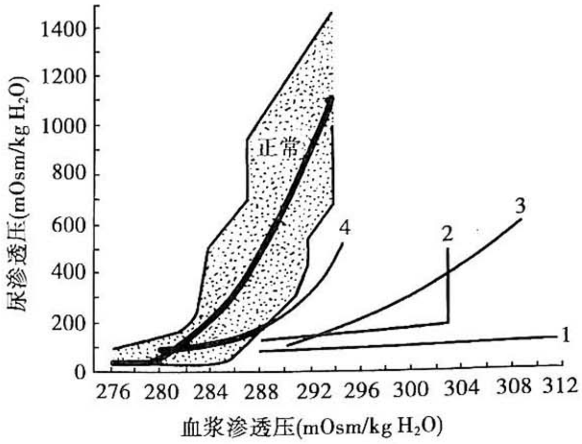


图 15-2-14　血浆和尿渗透压的关系

【临床表现】

中枢性尿崩症可见于任何年龄，通常在儿童期或成年早期发病，男性较女性多见，男女之比约 2∶1。中枢性尿崩症症状的严重程度取决于引起 AVP 合成与分泌受损的部位和程度。视上核、室旁核内大细胞神经元消失 90%以上时，才会出现尿崩症症状，因此，根据视上核、室旁核内大细胞神经元消失的程度，临床症状呈现从轻到重的移行过程，可以表现为亚临床尿崩症、部分性中枢性尿崩症和完全性中枢性尿崩症。

一般起病突然，日期比较明确。大多数患者均有多饮、烦渴、多尿。排尿频繁，尿色清淡，夜尿显著增多。一般尿量常大于 4L/日，多在 16～24L 之间，最多有达到 39L/日者。尿比重比较固定，呈持续低比重尿，尿比重小于 1.010，部分性尿崩症在严重脱水时可以达到 1.010。尿渗透压多数<200mOsm/kg H_2O。渴觉中枢正常者摄入水量和水排泄量大致相等。口渴常很严重，喜冷饮。如果饮水不受限制，可影响到睡眠、消化系统甚至引起肾脏的病理

改变，患者常表现为注意力不集中、体力下降、食欲缺乏，乃至工作、学习效率降低。但智力、体格发育接近正常。烦渴、多尿在劳累、感染、月经期和妊娠期加重。

渴感中枢的正常反应保证了患者摄入足够的水分来补偿多尿引起的水分丧失，维持体内的水分平衡，以致不会发生脱水。一般情况下，血清钠和渗透压仅轻度升高。但如果患者因病情和条件所限不能摄入足够的水分，尤其是在儿童，则会发生严重的脱水症状，如皮肤无弹性、失去光泽，患者表现为无力、食欲缺乏、精神异常、虚脱，甚至危及生命。实验室检查伴有严重的高血钠和血浆渗透压的升高。如遗传性尿崩症者常于幼年起病，因渴觉中枢发育不全，可引起严重脱水和高钠血症，常危及生命。肿瘤和颅脑外伤及手术累及渴觉中枢时，也可出现高钠血症，表现为谵妄、痉挛、呕吐等。当尿崩症合并腺垂体功能不全时，尿崩症症状会减轻，糖皮质激素替代治疗后症状再现或加重。头部损伤和颅内手术损伤垂体和下丘脑引起的尿崩症可有三种不同的临床表现：暂时性、持续性和三相性。暂时性尿崩症常在术后第一天突然发生，在几天以内可以恢复，此类型最为常见，占50%～60%。持续性者也于术后突然发生，但持续时间长，可达数周或为永久性。三相性的特征包括：急性期、中间期和持续期。急性期在损伤后发生，尿量突然增多，尿渗透压下降，约持续4～5天；中间期尿量突然减少，尿渗透压增高，约持续5～7天；接着进入持续期，表现为永久性尿崩症。对于三相性表现的病理生理机制一般认为：第一阶段是由于损伤造成神经源性休克，而不能释放AVP，或由受损神经元释放无生物学活性的前体物；第二阶段表现的少尿、尿渗透压增高，是由于AVP从变性损伤的神经元中溢出，使循环中AVP突然增多所致；持续性中枢性尿崩症的出现是产生AVP的神经元永久性损害的结果。无论先天性尿崩症还是获得性尿崩症，都可能存在不同程度的腺垂体功能异常，部分中枢性尿崩症或者可伴有泌乳素增高或泌乳。

肾性尿崩症的症状相对较轻，临床表现多变，尿量波动较大，多伴有原发的肾脏疾病引起的症状，如低血钾、高血钙症状，在原发性疾病治愈后症状会减轻或消失。某些综合征也有肾性尿崩症的表现，如Wolfram（DIDMOAD）综合征除有尿崩症的表现外，还伴有糖尿病、视神经萎缩和神经性耳聋。

【辅助检查】

1. 尿比重　常低于1.005，尿渗透压降低，常低于血浆渗透压。血钠增高，严重时血钠可高达160mmol/L以上。

2. 血浆渗透压和尿渗透压关系的估价　血浆和尿渗透压的关系见图15-2-14。如果一个多尿患者数次同时测定血浆和尿液渗透压值均落在阴影的右侧，则这个患者可能患有中枢性尿崩症或肾性尿崩症。如果对注射血管加压素的反应低于正常（见下述禁水加压试验）或者血或尿AVP浓度增高，则诊断为肾性尿崩症。相反，注射血管加压素后，尿渗透压明显增高、血浆渗透压下降，则诊断为中枢性尿崩症。血、尿渗透压的关系很有用处，尤其在神经外科手术后或头部外伤后，运用两者的关系可以很快鉴别尿崩症与胃肠道外给予的液体过量。对这些患者的静脉输液速度可以暂时放慢，通过反复测量血、尿渗透压，判断二者的关系是否正常。

3. 禁水加压试验　比较禁水后与使用血管加压素后的尿渗透压的变化，是确定尿崩症及尿崩症鉴别诊断的简单可行的方法。

（1）原理：正常人禁水后血浆渗透压升高，循环血量减少，两者均刺激AVP释放，使尿量减少，尿渗透压增高，尿比重升高，而血浆渗透压变化不大。

（2）方法：禁水时间6～16小时不等。中等程度多尿患者的禁水试验可以从夜间开始，中度多尿者的禁水试验应该在白天，在医生严密观察下进行。试验前测定体重、血压、血渗透压、尿渗透压和尿比重。禁水开始后，每小时测定一次上述指标。当连续两次尿量和尿比重变化不大、尿渗透压变化<30mOsm/kg H_2O或体重下降3%时，于皮下注射水剂血管加压素5U，于注射后60分钟测定血、尿渗透压和尿量、尿比重。

（3）结果分析：正常人禁水后体重、血压、血浆渗透压变化不大，而尿渗透压可以超过800mOsm/kg H_2O，注射水剂加压素后，尿渗透压上升不超过9%。原发性多饮（精神性烦渴）患者在禁饮后尿量可见减少，尿比重上升，但不超过1.020。尿渗透压也可上升，但由于这种患者长期多饮造成的水利尿状态，使肾髓质高渗透压梯度降低，使尿液最大浓缩受限，因此禁水后尿渗透压上升幅度较小，但仍存在最大限度内源性AVP释放，表现为应用外源性AVP后，尿渗透压可以继续上升，但上升幅度<9%。完全性中枢性尿崩症患者于禁水后，尿渗透压上升不明显，在给予外源性AVP后，尿渗透压迅速升高，上升幅度可以超过50%。尿量明显减少，尿比重可上升至1.020。部分性中枢性尿崩症者，于禁饮后尿液有一定程度的浓缩，但注射AVP后尿渗透压上升幅度至少达到10%。部分性中枢性尿崩症患者在禁水后，尿渗透压峰值随着进一步禁水而下降，提示原有有限的内源性AVP储存在第一次禁水刺激下释放耗竭，继续禁水时没有内源性AVP释放，使尿渗透压峰值下降。肾性尿崩症患者在禁水和应用外源性AVP后尿渗透压不会升高，尿量不能减少。

（4）试验特点：对原发性多饮患者进行禁水加压试验时，他们有可能做不到完全禁饮（可能会悄悄地饮水），如果没有注意到这种情况，在注射加压素后很容易发生水中毒。完全性尿崩症患者在禁水过程中，如体重下降>3%、严重者出现血压下降和烦躁等表现时，应立即注射水剂加压素，尽快终止试验。

4. 高渗盐水试验　在诊断尿崩症时很少用这一试验。

当需要证明 AVP 释放的渗透压阈值改变时，常采用该试验，并且在分析某些低钠、高钠血症时具有一定的价值。

5. 血浆 AVP 测定　部分性尿崩症和精神性烦渴患者因长期多尿，肾髓质渗透梯度降低，影响肾脏对内源性 AVP 的反应性，故不易与部分性肾性尿崩症相鉴别，此时在作禁水试验同时，作血浆 AVP 测定、血渗透压、尿渗透压测定有助于鉴别诊断。

6. 影像学检查　利用影像学检查对进一步确定中枢性尿崩症患者下丘脑-垂体部位有无占位性病变具有重要价值。垂体磁共振(MRI)T_1 加权影像在正常人可见神经垂体部位有一个高密度信号区域，中枢性尿崩症患者该信号消失，而肾性尿崩症和原发性多饮患者中，该信号始终存在。有时垂体 MRI 还可见垂体柄增厚或有结节，提示原发性或转移性肿瘤。因此，MRI 可作为鉴别中枢性尿崩症、肾性尿崩症和原发性多饮的有用手段。

【诊断与鉴别诊断】

根据上述患者烦渴、多饮、多尿，持续低比重尿的临床表现，结合实验室检查结果，不难作出尿崩症的诊断。尿崩症确立后，必须将中枢性尿崩症、肾性尿崩症、溶质性利尿、精神性多饮和其他原因引起的多尿相鉴别，见表 15-2-19。在临床上的主要问题是对部分性尿崩症与渴感异常和多发性烦渴的鉴别。有两种方法可以应用，一是通过 AVP 的激发试验(如禁水试验和高渗盐水试验)来测定血中 AVP 浓度。是否应用高渗盐水试验取决于患者对禁水试验的反应，如果尿渗透压在血渗透压改变或 Na^+ 浓度改变前出现升高，则给予高渗盐水后再检测血 AVP。另一个方法是在 24～48 小时内给予足够的去氨加压素，如果患者的渴感和水分摄入减少并不出现低钠血症，则 95%的患者为中枢性或部分性中枢性尿崩症，若患者对治疗无反应，则多为肾性尿崩症。如果患者出现低钠血症，则考虑患者为渴感中枢异常性尿崩症或某种程度的多发性烦渴。通常在禁水试验后给予 AVP，完全性中枢性尿崩症患者的尿渗透压会升高超过 50%，而部分性尿崩症或肾性尿崩症患者则少于 50%，而渴感异常所致尿崩症尿渗透压的升高会少于 9%。

表 15-2-19　多尿症群的病因

Ⅰ. 水摄入或排出过多的原发性疾病
- A. 水摄入过量
  - 1. 精神性烦渴
  - 2. 下视丘疾病：炎症、肿瘤、感染、肉芽肿性疾病
  - 3. 药物性多饮：硫利达嗪、氯丙嗪、抗胆碱类药物
- B. 肾小管对水的重吸收减少
  - 1. AVP 缺乏
    - a. 中枢性尿崩
    - b. 药物所致的 AVP 释放受抑制
  - 2. 肾小管对 AVP 无反应
    - a. 肾性尿崩症(先天性和家族性)
    - b. 肾性尿崩症(获得性)
      - ①多种慢性肾脏疾病、尿路梗阻、肾动脉狭窄、肾移植术后、急性肾小管坏死
      - ②低钾、原发性醛固酮增多症
      - ③慢性高钙血症，包括甲状旁腺功能亢进
      - ④药物：锂盐、甲氧氟烷、去甲金霉素
      - ⑤全身多种疾病：多发性骨髓瘤、淀粉样变性、镰刀红细胞性贫血、干燥综合征

Ⅱ. 原发性肾脏溶质吸收不良性疾病(渗透性利尿)
- A. 葡萄糖(糖尿病、高糖负荷后)
- B. 盐类，尤其是氯化钠
  - 1. 各种慢性肾脏疾病，尤其是慢性肾盂肾炎
  - 2. 使用各种利尿剂后

中枢性尿崩症诊断一旦成立，应进一步明确部分性还是完全性；无论是部分性还是完全性中枢性尿崩症，都应该努力寻找病因学依据，可测定视力、视野，脑部检查包括下丘脑-垂体部位 CT 和 MRI 检查。如果确实没有确切的脑部和下丘脑-垂体部位器质性病变的依据，才可以考虑原发性中枢性尿崩症的诊断。重要的是对这部分患者进行长期随访，找不到各种继发因素的时间越长，原发性尿崩症的诊断越肯定。在绝大多数的中枢性尿崩症患者，MRI 表现为神经垂体的亮点消失。但应注意，在 10%～30%的正常人或其他类型的尿崩症也会出现类似表现，所以，该现象并不代表中枢性尿崩症的确诊依据。

先天性肾性尿崩症是一种少见病，由于肾小管对 AVP 无反应所致，常有家族性积聚特点，女性较男性病情较轻，在禁水时可浓缩尿液，用大量去氨加压素治疗有效。其基因突变的位点位于 X 染色体短臂。大多数患者存在 V_2 受体异常，有些患者存在受体后缺陷，这些患者中 V_1 受体功能均正常。

当肾性尿崩症与中枢性尿崩症不能通过渗透压测定来鉴别时，与血浆渗透压相关的血或尿 AVP 浓度的升高可以明确肾性尿崩症的诊断。

原发性多饮或精神性烦渴有时很难与尿崩症相鉴别，有时可能两种形式都存在。长期水摄入过多导致低渗性多尿，易与尿崩症相混淆。但这些患者多饮、多尿常常是不稳定的，且常无夜间多尿。结合血、尿渗透压之间的关系，常可作出鉴别诊断。禁水试验时，患者尿渗透压可以增高，但由于长期饮水造成的肾髓质浓缩功能障碍，使尿液浓缩受限，不能达到正常人禁饮后水平。当禁饮后，尿渗透压稳定时注射外源性血管加压素后，尿渗透压不升高或升高很少。由于长期大量饮水抑制 AVP 释放及长期多尿导致肾脏髓质渗透压梯度丧失，尿渗透压和血渗透压相比可以低于正常。

【治疗】

对各种类型症状严重的尿崩症患者，都应该及时纠正高钠血症，积极治疗高渗性脑病，正确补充水分，恢复正常

血浆渗透压。纠正高渗状态不宜过快，如果原来的高渗透压下降太快，容易引起脑水肿。液体补充的速度以血清 Na^+ 每 2 小时下降 1mmol/L 为宜。究竟补充哪一种液体，可根据以下因素进行选择：有无循环衰竭，高钠血症发展的速度和程度。如果有循环衰竭或严重高钠血症，可输注低渗盐水，意识清醒者可经口服。如不存在循环衰竭仅有高钠血症者，可输注 5%的葡萄糖溶液，输注速度应低于葡萄糖代谢速度，以避免高血糖发生和渗透性利尿。但是对于严重高钠血症伴循环衰竭逐渐发展超过 24 小时者，应补充等渗溶液。其原因有二：其一，等渗溶液也能相对稀释高渗状态时的细胞外液，以减少渗透压下降过快导致的脑水肿；其次，同时等渗溶液也可以有效地恢复血容量。在婴幼儿尿崩症的治疗比较困难，因他们难以摄入足够的水分且治疗会导致水中毒。因此，对于婴幼儿患者在保证足够数量的水分摄入（10～30ml/kg 体重）同时，应减少加压素的应用剂量。

1. 中枢性尿崩症的治疗

（1）水剂加压素：尿崩症可用激素替代治疗。注射剂血管加压素口服无效。水剂加压素皮下注射 5～10U，可持续 3～6 小时。该制剂常用于颅脑外伤或术后神志不清的尿崩症患者的最初治疗。因其药效短暂，可有助于识别神经垂体功能的恢复，防止接受静脉输液的患者发生水中毒。

（2）粉剂垂体后叶粉（尿崩停）：赖氨酸加压素是一种鼻腔喷雾剂，使用一次可维持 4～6 小时的抗利尿作用。在呼吸道感染或过敏性鼻炎时，鼻腔黏膜水肿，对药物吸收减少而影响疗效。

（3）鞣酸加压素（长效尿崩停）：长效尿崩停是鞣酸加压素制剂，需要深部肌肉注射。应从小剂量开始。初始剂量为每日 1.5U，剂量应根据尿量逐步调整。体内 24～48 小时内可以维持适当的激素水平，一般每周注射两次，但有个体差异，每例应做到个体化给药，切勿过量引起水中毒。注射前适当保温、充分摇匀。

（4）人工合成 DDAVP（1-脱氨-8 右旋-精氨酸血管加压素 desmopressin）：DDAVP 增加了抗利尿作用，而缩血管作用只有 AVP 的 1/400，抗利尿与升压作用之比为 4000：1，作用时间达 12～24 小时，是目前最理想的抗利尿剂。该药目前已有口服剂型（如去氨加压素片剂），0.1mg/片，口服 0.1～0.2mg，对多数患者可维持 8～12 小时抗利尿作用。初始剂量可从每天 0.1mg 开始，逐步调整剂量，防止药物过量引起水中毒。该药与经鼻腔用药相比，片剂口服后的生物利用度约为 5%。该药还有注射剂和鼻喷剂，1～4μg 皮下注射或 10～20μg 鼻腔内给药，大多数患者可维持 12～24 小时抗利尿作用。

（5）其他口服药物：具有残存 AVP 释放功能的尿崩症患者，可能对某些口服的非激素制剂有疗效。

氯磺丙脲可以刺激垂体释放 AVP，并加强 AVP 对肾小管的作用，可能增加肾小管 cAMP 的形成，但对肾性尿崩症无效。200～500mg，每日一次，可起到抗利尿作用，可持续 24 小时。该药可以恢复渴觉，对渴觉缺乏的患者有一定作用。另外，因为该药是降糖药，有一定的降血糖作用，因此必须告知服药患者，服药时必须按时进餐，可以避免低血糖的发生。该药其他副作用包括：肝细胞损害、白细胞减少等。

双氢克尿噻的抗利尿机制不明。一般认为是盐利尿作用，造成轻度失盐，细胞外液减少，增加近曲小管对水分的再吸收，使进入远曲小管的初尿减少，而引起尿量减少。该药对中枢性和肾性尿崩症均有效，可使尿量减少 50%左右。与氯磺丙脲合用有协同作用。剂量每日 50～100mg，分 3 次服用。服药时用低盐饮食，忌饮用咖啡、可可类饮料。

氯贝丁酯（安妥明）能刺激 AVP 释放，每日 200～500mg，分 3～4 次口服。副作用包括：肝损害、肌炎及胃肠道反应。

卡马西平（酰氨脒嗪）可以刺激 AVP 释放，产生抗利尿作用，每日 400～600mg，分次服用。因副作用较多，未广泛使用。

继发性中枢性尿崩症应首先考虑病因治疗，如不能根治，可选择上述药物治疗。

2. 肾性尿崩症的治疗　肾性尿崩症对外源性 AVP 均无效，目前还没有特异性的治疗手段，但可采用以下方法控制症状：

（1）恰当地补充水分，避免高渗和高渗性脑病。儿童和成人可以口服，对婴儿应及时经静脉补充。

（2）非甾体类消炎药：吲哚美辛可使尿量减少。但除吲哚美辛以外的该类其他药物疗效不明显。

（3）噻嗪类利尿剂：双氢克尿噻，每日 50～100mg 口服，必须同时应用低盐饮食，限制氯化钠摄入，可使尿量明显减少。该药有明显排钾作用，长期服用时，应定期检测血钾浓度，防止低钾血症。阿米洛利（amiloride）与双氢克尿噻联合应用可避免低钾血症。阿米洛利（amiloride）用于锂盐诱导的肾性尿崩症时有特异疗效。

3. 妊娠期尿崩症的治疗　原有中枢性尿崩症的妇女妊娠时，一般应用 DDAVP 。如果尿崩症是由希恩综合征所致，则在治疗尿崩症的同时，补充腺垂体激素的缺乏。妊娠性尿崩症的治疗中应注意区分 ADH 分泌不足引起的尿崩症和渴感异常引起的尿崩症，后者应用 DDAVP 治疗常可引起水中毒，所以最好测定血中的 AVP 含量来指导治疗。在尿崩症妊娠中没有必要停用药物治疗，相反应适量增加药物剂量。哺乳期也没有必要停用药物，因乳汁中的含量极微。由于妊娠期尿崩症随分娩后自然缓解，分娩后密切注意尿量变化，及时减少剂量和停药，以防止水中毒发生。

参考文献

1. Harrison TR, Wilson JD, Isselbacher KJ, et al. 哈里森内科学. 第12版. 赵月华等译. 北京：人民卫生出版社，1994：1967-1974.

2. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: The McGraw-Hill Co., 2008: 2217-2222.

3. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Co., 2008: 263-275.

第十一节 抗利尿激素分泌不当综合征

杨永年

抗利尿激素分泌不当综合征(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)指体内抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH 或 AVP，即"精氨酸加压素")分泌异常增多或其活性作用超常，并不受血容量和血浆渗透压所制约，从而出现以细胞内水潴留、稀释性低钠血症、尿排钠增多为特征的临床综合征。此综合征由 Schwartz WB 和 Batter FC 等人于1957年首次报告，10年后两人命名此征为 SIADH，并提出诊断标准，故文献上亦称之为"Schwartz-Batter 综合征"，是临床上最常见的一种等容量性低渗性低钠血症，占所有低钠血症的60%。

【病因与发病机制】

绝大多数 SIADH 有 AVP 的分泌增高或因其调节失常而不被抑制。对 SIADH 患者使用高渗盐水治疗，测定其 AVP 活性至少可见下述几种类型：①A 型：约40%患者高水平的 AVP 系肿瘤的异源分泌，血浆 AVP 水平波动甚大，AVP 分泌完全不受渗透压或非渗透压因素所调节，而受一些未明的路径间歇性激发；②B 型：约35%患者 AVP 水平增高与释放阈值降低有关，但仍受渗透压调节，由于某些原因引起容量感受器和(或)渗透压感受器调节障碍，从而导致"渗透稳定"重设置；③约1/5患者血浆渗透压 $<270mOsm/kg\ H_2O$ 时 AVP 仍有少量持续分泌("AVP 渗漏")，可能与抑制性调节部分缺失有关；④少数患者 AVP 水平正常，其调节也无变化，但肾脏集合管主细胞 V_2 受体对 AVP 的敏感性增高。后两者为 AVP 水平不增加的 SIADH，临床表现也相对轻微。AVP 活性增加使集合管、肾小管髓襻升支的上皮细胞水通道开放，自由水因渗透压梯度进入肾间质，形成水的重吸收增加，尿量减少，而钠重吸收抑制，以及肾小球钠滤出增加与继发醛固酮分泌减少，因而尿钠排出增加；同时因血容量增加形成稀释性低血钠。

病因如下：

(一) 肿瘤异源 AVP 分泌 (见"本篇第十三章内分泌伴癌综合征")

(二) 继发 AVP 释放过多

1. 中枢神经系统疾病 颅脑损伤(闭合或贯穿)、各种脑血管疾病(脑血管栓塞、海绵窦血栓形成、脑出血、硬膜下血肿形成、蛛网膜下腔出血)、脑萎缩、感染(脑炎、脑脓肿、结核性或病毒性脑膜炎)、脑积水等疾病，对下丘脑渗透中枢刺激可引起 AVP 过多分泌。

2. 其他精神神经系统疾病 吉兰-巴雷综合征、多发性硬化症、震颤性谵妄、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、周围神经病变、精神病等，可能由于长期卧床与肢体活动极度减少等因素，静脉回流减少，左心房内压力感受器受到刺激，反射性 AVP 分泌增加。

3. 感染性疾病 肺炎(细菌或病毒)、肺曲菌病、肺结核或脓肿、COPD、艾滋病。SIADH 常发生在严重缺氧和呼吸性酸中毒时。

4. 其他 急性间歇性卟啉病、支气管哮喘、气胸，以及胼胝体发育不全、唇(或腭)裂、中线性缺陷等先天畸形。

(三) 药物

1. 可促进 AVP 释放或增强其作用 氯磺丙脲、氨茶碱、氯贝丁酯、烟碱、三环类抗抑郁剂(如卡马西平)、单胺氧化酶抑制剂、选择性5-HT 再吸收抑制剂(如氟西汀)、全身麻醉药、巴比妥类等药物可刺激 AVP 释放，吲哚美辛和阿司匹林等药物由于抑制前列腺素使拮抗 AVP 的作用减弱，增强了 AVP 的活性。噻嗪类利尿剂因其排钠利尿且造成 GFR 下降，同时触发 AVP 分泌，远曲小管对水分再吸收增加，自由水清除率明显下降。抗癌药物如长春新碱、环磷酰胺、塞替派(大剂量)等也可刺激 AVP 释放。也有报道赖诺普利偶可使 AVP 分泌增加。

2. 外源性 AVP 类药物 AVP、去氨加压素或大剂量催产素。

(四) 其他 生理性兴奋增强(如强烈恶心、呕吐)、二尖瓣狭窄分离术后(因左心房压力的骤减刺激容量感受器)和正压呼吸等，为"反应性 AVP 分泌过多"；肾上腺皮质功能减退常因肾钠丢失过多继发 AVP 分泌过多，重度甲状腺功能减退可因 AVP 分泌阈值改变，以及心搏出量下降、肾血流量和 GFR 减少而远端稀释段尿液不足致使 AVP 分泌过多；慢性心力衰竭、肝硬化腹水、肾病综合征等疾病，由于体液过多分布于第三间隙，有效循环血量不足，促使 AVP 分泌；此外，也常见于衰老。这些病因均系反应性或继发性 AVP 分泌过多，实际上与"真性 SIADH"有所不同。少数患者还可能与肾集合管对 AVP 的敏感性变化有关。

【临床表现】

临床表现主要是低钠血症，其轻重固然与 AVP 分泌

有关，但也取决于水负荷的程度。多数患者在限制水分时，可不表现典型症状。但如予以水负荷或水潴留药物则可出现水潴留及低钠血症表现，临床上可有进行性软弱无力、倦怠等神经系统症状，老年人和育龄女性更容易出现症状和严重并发症，因雌激素能促进垂体 AVP 的释放，雄激素则抑制之；对于在低血钠症时可调节脑容量的 Na^{+}-K^{+}-ATP 酶的活性，雄激素可增强之，雌激素则降低之。血钠低于 120mmol/L 或血钠浓度改变的速度快与症状急剧恶化密切有关，可出现脑水肿，表现为躁动、神志模糊，血钠进行性下降时，可有延髓麻痹，呈木僵状态，锥体束征阳性，甚至昏迷（约 1/10 患者）、抽搐，严重者可致死。当 AVP 活性增强血容量扩张到相当程度时，促使心钠肽（ANP）释放增加，后者可抑制血容量扩张，不致引起组织间隙水肿，而因血钠降低而潴留于细胞内的水分，一般不超过 3～4L，故虽有血液稀释和体重增加而无水肿表现。

【实验室检查】

（1）血浆渗透压（P_{osm}）：≤270mOsm/kg H_2O（正常 270～290mOsm/kg H_2O）（随血钠下降而降低）；

（2）血钠：＜ 130mmol/L（正常 135～145mmol/L）；

（3）尿钠：常＞30mmol/d，可达 80mmol/d 或以上（由于尿钠滤过增加和肾小管钠重吸收受抑制）（正常＜20mmol/d），尿渗透压升高，常出现尿渗透压/血浆渗透压＞1（正常＜1）；

（4）血清肌酐、BUN 和尿酸略低于正常值：肾可因轻微血容量扩张，肾小球过滤增加；低钠血症初时可刺激醛固酮分泌，后者引起肾小管泌氢增加、对尿酸重吸收受抑制，也是低尿酸血症的一个原因；

（5）AVP 标记免疫测定：AVP 活性测定有助于诊断和分型（参见上文）；

（6）ANP 水平增强：AVP 活性增高可促使 ANP 的分泌。AVP 和 ANP 两者就是水平衡的病理生理学内分泌拮抗调节反馈系统。

【诊断与鉴别诊断】

诊断主要依据临床和实验室发现，需要除外其他引起低钠血症的原因，诸如心、肾、肝、肾上腺、甲状腺、垂体等疾病，充分地了解药物使用史。无水肿或失水表现。实验室检查，以下各点对诊断更有价值：①低钠血症、血浆低渗透压；②尿钠增加（一般 30mmol/d 以上），高渗尿（尿渗＞100mOsm/kg H_2O）；③低尿酸血症。原发病的诊断须结合临床考虑。

鉴别诊断：须与其他原因所致低血钠鉴别：①慢性充血性心力衰竭与肝硬化失代偿出现的腹水，除原发病表现外，可见尿钠低，尿醛固酮高，水肿明显，或有腹水、肝大。②慢性肾炎也可由于 GFR 减少出现高渗尿，但伴有氮质血症。③失盐性肾炎，也可出现低血钠和高尿钠。④慢性肾上腺皮质功能减退，也可继发 AVP 水平不当地增高（与低血压、低心排量等有关），出现低血钠和高尿钠。如果仅有糖皮质素缺失，文献称之为"SIADH 样综合征"。除了低钠血症外，并无低钾血症和低血容量。患者血和尿皮质醇降低有助于明确诊断。⑤胃肠道失水失钠，可出现有效循环血容量减少，低血压，其脱水呈低渗性，并伴氮质血症。见于呕吐、腹泻、胃肠减压或造瘘。⑥慢性病态细胞综合征（chronic "sick cell" syndrome），长期消耗性疾病，如结核病晚期、肝硬化失代偿、重度营养不良，特别是患者长期卧床不起者，因细胞钠离子泵活性改变或血浆渗透压阈值重设等导致低血钠。

【治疗】

原发病治疗十分重要，药物引起者须立即停药。中枢神经系统疾病、肺部感染等疾病引起的 SIADH 常随着基础疾病的好转而消失。由于恶性肿瘤所致的 SIADH 患者，经手术切除、放射治疗或化学治疗后，SIADH 可减轻或消失（详见"本篇第十三章内分泌伴癌综合征"）。

【预后】

SIADH 的预后取决于基础疾病。由药物、肺部感染、中枢神经系统病变等可逆性病因所致者，经过原发病有效治疗后，SIADH 常可消除，预后良好。由肺癌、胰腺癌等恶性肿瘤所致者，预后不良。

参考文献

1. Ellison DH, Berl T. The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. N Engl J Med, 2007, 356: 2064-2072.

2. Patel GP, Balk RA. Recognition And Treatment of Hyponatremia In Acutely Iill Hospitalized Patients. Clin Ther, 2007, 29(2): 211-229.

3. Robinson AG, Verbalis JG. The Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion//Kronenberg HM, Melmed S, Larsen PR, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Saunders, 2011: 304-315.

第三章　肾上腺病

第一节　概　　述

李益明　俞茂华

肾上腺位于肾脏上方，左、右各一个。右侧肾上腺扁平，呈三角形，左侧肾上腺呈半月形，位置较右侧稍高，体积较右侧肾上腺稍大，各分皮质及髓质两部分。由于这两部分的胚胎起源不同，生理作用各异，临床上所发生的疾患也完全不同；因此虽然解剖上两者紧密接壤，结合成一体，而生理及临床上常分两部分阐述。

一、皮　　质

肾上腺皮质来源于中胚层组织，在胚胎发育的第6周出现皮质细胞，形成原始的胎儿皮质并进化为胎儿带，主要合成雄激素及雌激素前体。胎儿带在宫内最后1个月开始萎缩，出生一年时消失。永久性肾上腺皮质是从胎儿肾上腺的外层细胞发育而来，大约3岁时才发育完全。其重量约占肾上腺总重量的80%～90%。胎儿期肾上腺相对较大，出生后数月内逐渐减小，至成年期每个重约5～6g，光学显微镜下按其细胞排列形态可分为三层。①外层称球状带，位于被膜下，约占肾上腺皮质的15%，细胞排列成球形或环形。分泌盐皮质激素，以醛固酮为主；②中层称束状带，最厚，约占肾上腺皮质的78%，细胞排列成柱状或索条状，这层细胞较大，含脂质多，故称清亮细胞，分泌皮质醇及雄激素；③内层网状带，包绕着髓质，约占肾上腺皮质的7%，细胞内含脂质很少，但含有脂褐质颗粒，称为致密细胞，产生皮质醇及雄激素。束状带及网状带可看为一个整体。

15

二、髓　　质

由皮质所包围，在肾上腺最宽阔部位的中央，仅小部分延伸到肾上腺周围狭窄的部位，约占整个腺体重量的1/10，细胞成堆或成束状包绕在血管周围，由于所含颗粒被铬酸染成棕色，故称嗜铬细胞。肾上腺髓质也含一些交感神经节细胞，它们单个或成群地排列在一起。肾上腺髓质合成分泌儿茶酚胺，包括肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺，以肾上腺素为主。而肾上腺素能神经末梢只释放去甲肾上腺素，中枢神经的某些神经元产生去甲肾上腺素或多巴胺。

肾上腺血液供应主要来自膈下动脉（腹主动脉及肾动脉的分支）的分支，包括上、中、下肾上腺动脉。这些分支在肾上腺包膜下形成动脉丛供应肾上腺皮质。少数分支穿过皮质直接到达髓质。进入肾上腺皮质的小动脉顺着结缔组织形成小梁而形成窦状毛细血管网，然后放射状进入髓质，形成一个类似的门脉系统，最后汇集成小静脉和中央静脉，左侧肾上腺中央静脉较长，流入左肾静脉，右侧流入下腔静脉。

第二节　肾上腺皮质病

一、肾上腺皮质生化、生理概述及疾病分类

李益明　俞茂华

【肾上腺皮质激素的基本结构及分类】

肾上腺皮质激素属于类固醇激素，又称为甾体激素。结构上都有一个共同的四环结构（三个6碳环和一个5碳环），称为17碳环戊烷多氢菲，碳原子依次排列如图15-3-1。C17位有酮基者称17-酮类固醇，C17位有羟基者称17-羟类固醇，C19类固醇中C18、C19位上都有-CH_3（甲基），大多属雄激素。C21类固醇系由C17位上延伸二碳而成（C20，C21），其中C18、C19位上除醛固酮在C18位上有醛基外亦都有甲基，此组属孕酮衍生物，大多具有糖皮质激素或盐皮质激素作用。

肾上腺皮质激素按其生理作用分下列三组。

（一）糖皮质激素　以11β，17α，21-三羟-4-孕烯-3，20-二酮为代表，此激素简称为17-羟肾上腺皮质酮（17-hydroxycorticosterone），或皮质醇（cortisol），商品名为氢化可的松（hydrocortisone或F）。其次为11β，21-二羟-4-孕

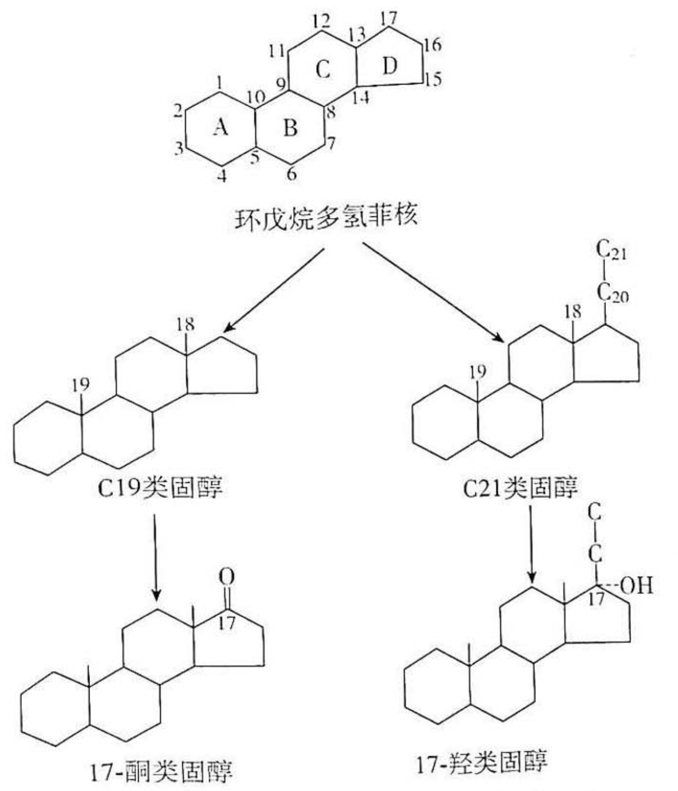


图 15-3-1 肾上腺皮质激素基本结构及其命名

烯-3,20-二酮,简称为肾上腺皮质酮(corticosterone 或 B)或皮质酮。11 位上为羟基的皮质醇具有生物活性,而 11 位上是酮基的皮质素则无生物活性。皮质醇的主要作用为调节糖、蛋白质及脂肪代谢,从而影响全身,尤其是肝、肌肉、心、脑等重要脏器。

(二) 盐皮质激素 以 11β,21-二羟-3,20-二酮-4-孕烯-18 醛,即醛固酮(aldosterone)为代表,其次为 21-羟-4-孕烯-3,20-二酮,简称 11-去氧皮质酮(desoxycortone,DOC),主要作用于钾、钠、氯及水代谢。

(三) 性激素类肾上腺皮质激素 肾上腺皮质分泌的性激素主要是一些弱的雄激素,以 3β 羟-5 雄烯-17 酮,即脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone,DHEA)为代表,其次为 4 雄烯-3,17-二酮(Δ4-雄烯二酮)和脱氢表雄酮硫酸盐(DHEAS)。其中极小部分在肾上腺可转换成活性很强的雄激素睾酮,也可转换生成一部分雌激素。主要作用于肌肉、毛发以及第二性征等,有蓄氮作用。不论男女都有小量孕酮及微量雌二醇,前者属皮质激素合成代谢中间产物。

【肾上腺皮质激素的生物合成】

胆固醇为合成肾上腺皮质激素的前体或原料,它主要来源于血浆低密度脂蛋白(LDL)或高密度脂蛋白(HDL),少量由醋酸盐合成。在血浆中胆固醇以低密度脂蛋白形式转运,到达肾上腺时经与 LDL 受体结合进入肾上腺皮质细胞,以胆固醇酯形式贮存于细胞质中,以游离胆固醇形式被利用。肾上腺皮质中经常由少量游离胆固醇作为快速合成肾上腺皮质激素的原料,当机体受到刺激时,胆固醇酯分解为游离胆固醇,然后进行转化。

由胆固醇转化为皮质激素过程中,需要一系列特异的酶类参与。在线粒体内,胆固醇经胆固醇侧链裂解酶作用生成孕烯醇酮。此系皮质激素的限速反应,一旦合成孕烯醇酮后,在体内将迅速合成皮质激素。以往认为只有腺垂体释放的促肾上腺皮质激素(ACTH)能调节胆固醇利用。近年来发现,类胰岛素生长因子 2(IGF-2)可加快 LDL 进入肾上腺皮质细胞的速度,载脂蛋白 E(ApoE)数量可直接影响胆固醇酯水平,与肾上腺激素合成有关。可见,机体内存在胆固醇转运、贮存及利用的复杂调节机制。

肾上腺皮质激素合成第一步是在肾上腺皮质细胞线粒体内完成的。胆固醇从线粒体膜外向膜内转运是限速步骤。实验已证实一种分子量为 30kDa 的蛋白质——生成类固醇的急性调节蛋白(StAR)在介导这种效应中的重要性。细胞内环磷酸腺苷的增加诱导 StAR 的产生,随后介导 ACTH 与其受体结合,这就是肾上腺类固醇激素合成中首个重要的限速步骤。其他的转运体,如苯二氮䓬类样受体也可能参与该过程。

P450 酶是一组氧化酶的总称。在肾上腺皮质激素的合成酶中,除 3β 脱氢酶以外,均属于细胞色素氧化酶 P450 家族。包括 P450scc、P450c17、P450c21、P45011β、P450aldo、P450arom 分别对应于胆固醇侧链裂解酶,17α-羟化酶,21-羟化酶,11β-羟化酶,18-羟脱氢酶和芳香化酶。

由于球状带中无 17α-羟化酶,孕烯醇酮经 3β-羟脱氢酶脱氢而形成孕酮,再经 21-羟化酶羟化而成 11-去氧皮质酮,又经 11β-羟化酶羟化为皮质酮,经 18-羟化酶羟化为 18-羟皮质酮,终于经 18-羟脱氢酶形成醛固酮。

在束状带及网状带中无 18-羟化酶及 18-羟脱氢酶,故孕烯醇酮经 17α-羟化酶、3β-羟脱氢酶羟化、脱氢后形成 17α-羟孕酮与孕酮,再经 21-羟化酶形成 11-去氧皮质酮与 11-去氧皮质醇,终于经 11β-羟化酶羟基化后形成皮质醇及少量皮质酮。

肾上腺的性激素主要由 17α-羟孕烯醇酮及 17α-羟孕酮在 C17~C20 裂解酶的作用下分别生成脱氢表雄酮及雄烯二酮,前者经 3β-羟脱氢酶而为后者,它们在肾上腺内有一小部分于 C17 位上酮基加氢还原为睾酮。雄烯二酮及睾酮在芳香化酶系及 19-羟化酶作用下转化为雌酮及雌二醇(图 15-3-2)。总之,肾上腺皮质激素合成是一个复杂、有序的过程。从胆固醇到各种激素终产物须经过 11 个步骤的生物转化,任何酶的遗传缺陷将导致肾上腺皮质激素合成障碍。

【肾上腺皮质激素转运】

肾上腺皮质激素绝大部分与血浆蛋白质结合而转运。血浆皮质醇的半衰期为 80~115 分钟,这与其和血浆蛋白质的结合程度及其代谢灭活速度有关。当皮质醇分泌入血

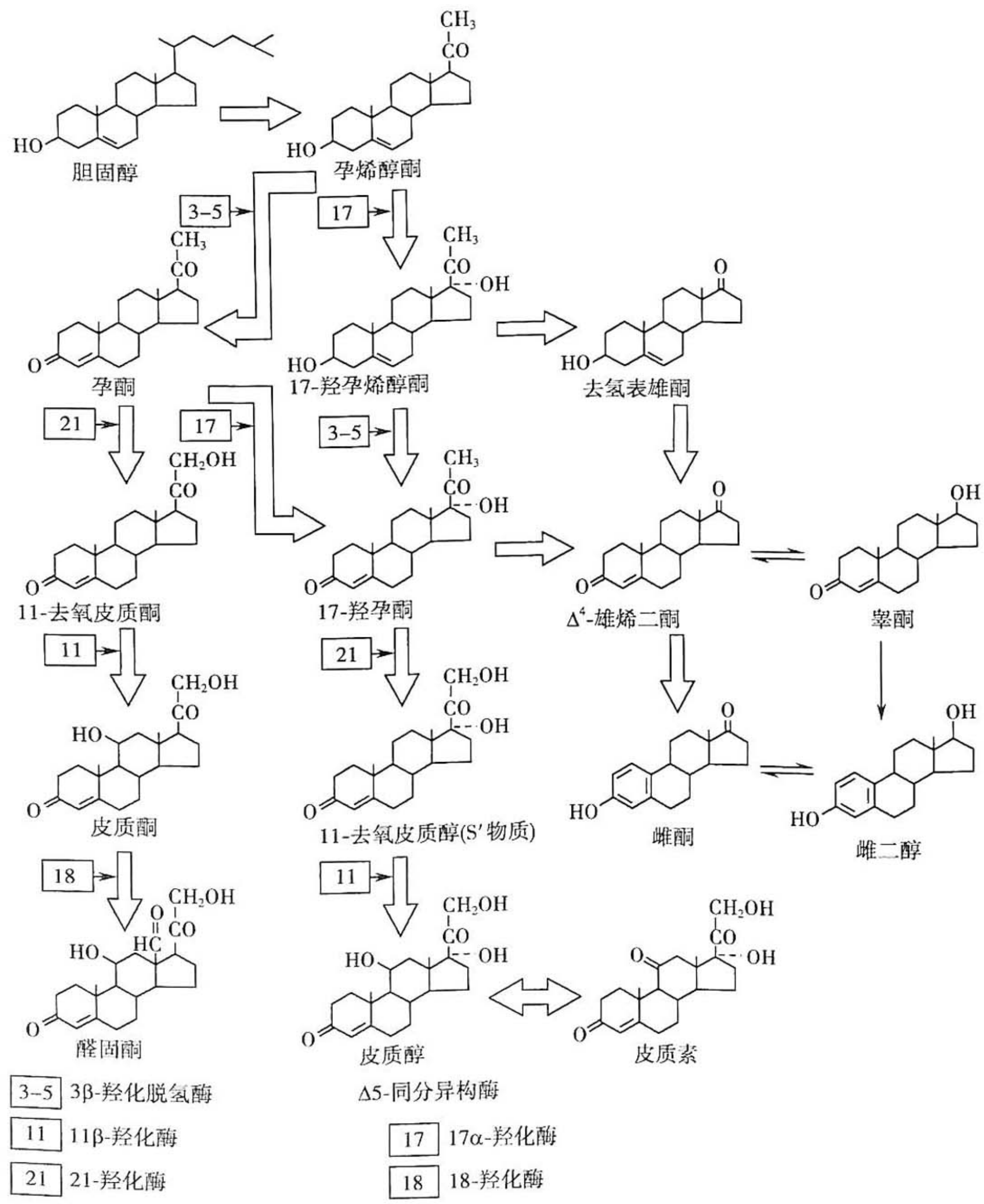


图 15-3-2　肾上腺皮质激素生物合成通路及有关酶系统的作用部位

循环后可有三种形式：①蛋白结合皮质醇，约占血浆皮质醇总量的90%以上，与皮质醇结合的血浆蛋白有两种，一种是高亲和力、低结合容量的 α_2 球蛋白，又称皮质激素转运蛋白或皮质醇结合球蛋白(corticosteroid-binding globulin，CBG)；另一种是低亲和力、高结合容量的白蛋白。正常人每升血浆中的皮质醇结合球蛋白大约结合皮质醇700nmol/L(25μg/dl)。如皮质醇分泌量超过此结合量时则过多的皮质醇一部分与白蛋白结合，而大部分游离于血浆中。血浆CBG水平可受遗传、激素及某些疾病等因素的影响。高雌激素状态下(如妊娠、服用雌激素或口服避孕药等)，CBG水平升高，当血浆蛋白浓度低下时(如肾病综合征、严重肝病等)，CBG水平常降低。当CBG水平升高或降低时，血浆皮质醇浓度相应升高或降低，但游离皮质醇浓度保持不变。因此，这是评估体内糖皮质激素水平的理想指标。皮质醇与CBG结合者约占血浆皮质醇的75%，白蛋白与皮质醇结合能力仅为CBG的万分之一，故血中白蛋白含量虽高，但与皮质醇结合的量极少。结合的皮质醇不具生物活性。②游离皮质醇属生物活性部分，是直接作用于组织的皮质醇形式，正常情况下，血浆游离皮质醇仅占1%～3%。③皮质醇的代谢产物，如四氢皮质醇，与血浆蛋白质结合较少，且无生物活性。

肾上腺皮质醇激素中尚有皮质酮、11-去氧皮质酮、孕酮、醛固酮、睾酮等亦与蛋白结合，但结合量较皮质醇为低。醛固酮与蛋白质结合力远较皮质醇低，其结合亲和力更低，

血浆超滤液中可含约50%的非结合部分。醛固酮与血浆蛋白质的这种有限结合在其代谢中具有重要意义。雄烯二酮、脱氢表雄酮主要与白蛋白结合，但亲和力较弱，睾酮与性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin，SHBG)结合，且结合力强。正常成人24小时内肾上腺皮质激素平均分泌量、血浓度及24小时尿中排泄量如表15-3-1。

表15-3-1　成人24小时肾上腺皮质激素分泌量，血浆浓度及24小时尿内排出量

种类	肾上腺皮质激素	成人24小时分泌量	血浆浓度(RIA)	24小时尿内排出量(RIA)
糖皮质激素	皮质醇(氢化可的松，化合物F)	15～30mg	男320(110～497)nmol/L 女235(55～386)nmol/L	55～276nmol(游离皮质醇)
	肾上腺皮质酮(化合物B)	2～5mg		
盐皮质激素	醛固酮	50～250μg(正常盐摄入饮食)	0.15～0.45nmol/L(直立位)	0.2～0.6μg(游离醛固酮，正常盐摄入)
	11-去氧皮质酮(DOC)	0.01～0.2mg		0.5μg(游离状态)
性激素	脱氢表雄酮	15～30mg		
	雄烯二酮	0～10mg		
	11β-羟雄烯二酮	0～10mg		
	孕酮	0.4～0.8mg		
	雌二醇	微量		

【皮质激素分解代谢与排泄】

肾上腺皮质激素的分解代谢一般称为灭活，由于肾上腺皮质激素的基本核结构未能在体内分解，仅能经加氢还原以及和葡萄糖醛酸结合等反应，使其丧失激素的生理活性，分子的水溶性增加，并失去与CBG结合的能力，而由肾排出。此种氧化-还原过程在许多组织包括肌肉、皮肤、肠、淋巴细胞及成纤维细胞等可进行，但最主要的代谢是在肝脏内进行后经肾脏排泄。按其分类分述如下。

(一)糖皮质激素　皮质醇每日分泌量为15～30mg，有明显的昼夜节律。皮质醇分布的容积大小接近总细胞外液容积，其中90%以上与蛋白质结合，其半衰期为80～115分钟。肝脏是灭活的主要场所，灭活过程可分下列6种。①C11位脱氢而转化为无活性的皮质素，此步骤为可逆反应，可被血循环中甲状腺激素所促进，为调节皮质醇血浓度的一个关键；②A环中C4,5双链加氢还原成二氢皮质醇；③C3酮基加氢还原成α羟基，于是形成四氢皮质醇；④C20位加氢还原形成可妥尔(cortol)、可妥龙(cortolone)；⑤约有5%～10%皮质醇在肝脏中于C20～21位之间分裂而形成11-氧酮类固醇及C6位上羟基化，此最后一步在婴儿及孕妇伴妊娠高血压综合征者更重要，在正常成人中较次要；⑥前述四步所形成的代谢产物均非水溶性，故必须经肝脏与葡萄糖醛酸结合成水溶性化合物后方可从肾脏排泄。临床化验所测17-羟类固醇，主要包括这些代谢产物。在婴儿中则大部分与硫酸基结合而排泄。C6位羟基化后生成的6β-羟皮质醇可单独溶于水而排出。一般成人每日尿中有游离皮质醇约20～100μg，与葡萄糖醛酸结合的可妥尔及可妥龙为3mg，由皮质醇及皮质素形成的17-酮类固醇约1.5mg，在肝脏中的皮质醇代谢如图15-3-3所示，皮质酮的代谢过程大致与皮质醇相仿。

(二)盐皮质激素　正常人在一般饮食条件下，每日分泌醛固酮约50～250μg，血浓度波动于0.15～0.45nmol/L(立位)(5～15ng/dl)之间。由于与蛋白质结合弱，故其分布更广泛(约为35L)。其半衰期为15分钟左右。正常情况下，经肝脏循环一次被灭活约75%，但在肝病或心力衰竭伴肝充血者则灭活较慢。与皮质醇一样，醛固酮的灭活过程也以还原为主，约有50%系由还原A环而成四氢醛固酮，此物仅在肝脏中形成，系非水溶性，因此必须再与葡萄糖醛酸结合而经尿排泄。当尿液pH为1.0时，醛固酮又从这种结合物中分离出去，成为游离状态。因此在尿中与葡萄糖醛酸结合者仅7%～15%。此种酸性不稳定代谢产物大多于肝肾中形成。在普通饮食条件下，24小时尿中排泄的酸不稳定结合物为5～19μg，四氢醛固酮为25～35μg，游离醛固酮0.2～0.6μg。醛固酮排泄与皮质酮相似亦有昼夜周期性改变而以日中排出为主。

(三)性激素类皮质激素　由肾上腺皮质所分泌者主要为脱氢表雄酮及其C3位硫酸酯，每日分泌15～30mg，其余为Δ4-雄烯二酮、11β-羟雄烯二酮及微量睾酮。脱氢表雄酮硫酸酯大部分与蛋白质结合而不易排出，仅可转变为Δ4-雄烯二酮及睾酮，再还原为雄酮、表雄酮等与硫酸盐结合而排出，仅少量与葡萄糖醛酸结合而排出。脱氢表雄酮是尿17-酮类固醇的主要来源，男性尿17-酮类固醇有2/3来自肾上腺雄性激素的代谢产物，1/3来自睾丸分泌的雄激素；女性尿17-酮类固醇几乎全部来源于肾上腺。

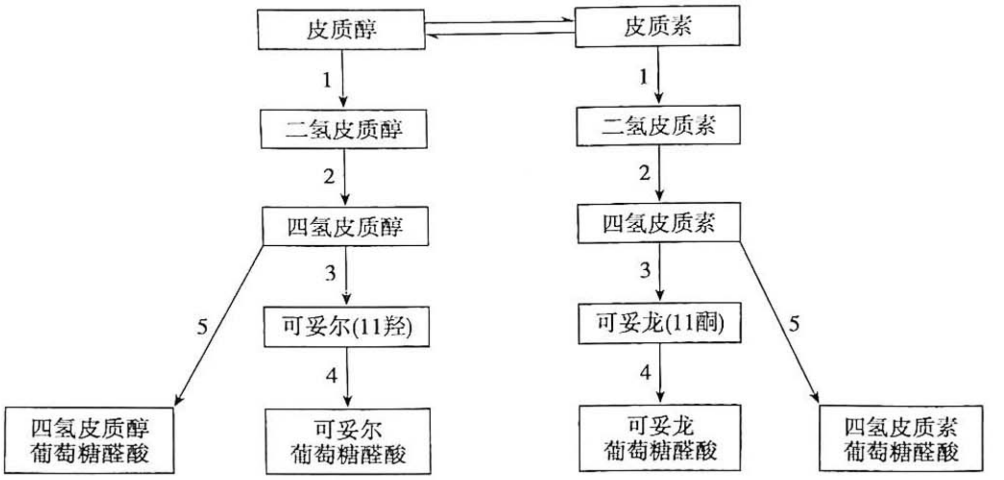


图 15-3-3　皮质醇在肝脏中的分解代谢

1. Δ^4 氢化酶＋NADPH；2. 3α-羟类固醇脱氢酶；3. 20-加氢还原酶；4、5. 3α-葡萄糖醛酸转换酶系统

【肾上腺皮质激素的分泌调节】

肾上腺皮质束状带及网状带分泌的皮质激素，无论是基础分泌或应激状态下的分泌，都受腺垂体分泌的 ACTH 的调节，ACTH 调节肾上腺皮质的生长和激素生物合成的速度。其他的 ACTH 前驱片段及阿片促黑素皮质素原(proopiomelanocortin，POMC)也可能有促肾上腺皮质分泌的作用，抗利尿激素(ADH 或加压素)对刺激激素的生物合成可能也有协同作用。ACTH 促进皮质醇的生物合成有急性和慢性作用之分，前者是使胆固醇转变成孕烯醇酮；后者则表现在促进类固醇激素合成酶的产生和促进肾上腺皮质细胞蛋白质的合成及细胞生长。ACTH 的作用迅速，一般在几分钟内发生，随着 ACTH 脉冲式的释放，导致皮质醇和雄激素在 24 小时内的分泌呈昼夜生理节律形式。此外，应激、外伤、手术、焦虑及情绪失调时 ACTH 也呈反应式释放。在病理情况下如皮质醇血浓度低下状态(如艾迪生病)及皮质醇血浓度或糖皮质激素合成增高时(如库欣综合征或糖皮质激素治疗)ACTH 释放也相应发生改变，前者释放增多，后者减少。ACTH 的分泌受下丘脑促皮质激素释放激素(CRH)的控制，同时亦受血浆游离皮质醇浓度的负反馈调控(图 15-3-4)。而 CRH 分泌又受下视丘神经递质的影响。例如，5-羟色胺能(serotoninergic)和胆碱能(cholinergic)递质刺激 CRH 和 ACTH 分泌；5-羟色胺拮抗剂如赛庚啶可以同时抑制自发和刺激后的 ACTH 释放。但 α-肾上腺素激动剂和 γ-氨基丁酸(GABA)对 CRH 释放的抑制作用实验结果不一致。此外，这些神经递质还可能对垂体有直接作用。另外，糖皮质激素还控制 POMC 信使核糖核酸对 CRH 的反应，并能抑制 CRH 释放，这一控制机制使血浆皮质醇水平成为调控 ACTH 分泌的主要因素。

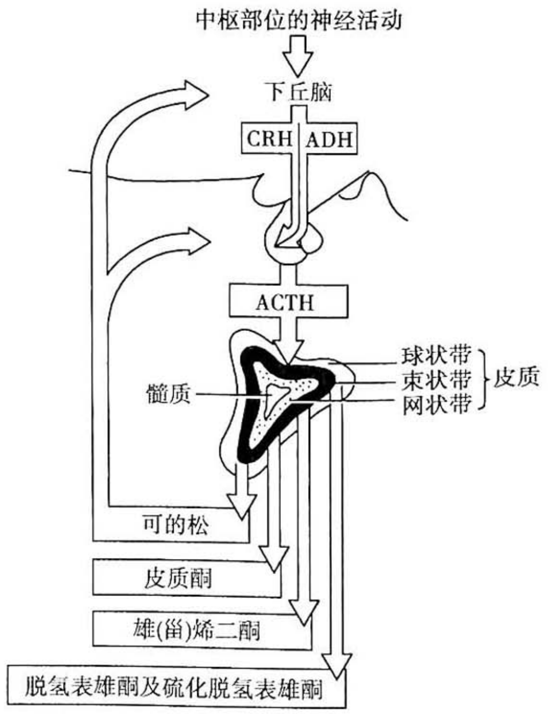


图 15-3-4　神经内分泌对肾上腺皮质分泌激素的调节

近年来发现，神经内分泌系统与免疫系统之间存在着完整的功能性调节环路，主要通过神经肽、激素和免疫分子三者之间相互作用而构成。除了上述下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPAA)相互间的调节外，还有免疫系统对 HPAA 的影响。细胞因子尤其是白介素-1(IL-1)对神经内分泌系统的调节、维持内环境的稳定起重要作用，主要表现为对 HPAA 有显著刺激效应。在哺乳动物，在炎症和免疫应答过程中，由中枢神经系统以外的吞噬细胞和其他免疫相关细胞产生的 IL-1 能直接或间接地作用于 HPAA 的各个水平而使 CRH、ACTH、皮质醇增高。淋巴细胞和巨噬细胞可产生 ACTH 并可为 CRH 所兴奋，为糖皮质激素所抑制。另一方面，免疫细胞上有多种神经递质和内分泌激素受体，来自神经内分泌系统的激素和免疫细胞自身分泌物免疫活性肽，均可与相应的受体结合，发挥有效的调节作用。糖皮质激素、ACTH、CRH 均参与了免疫-HPAA 相互作用的反

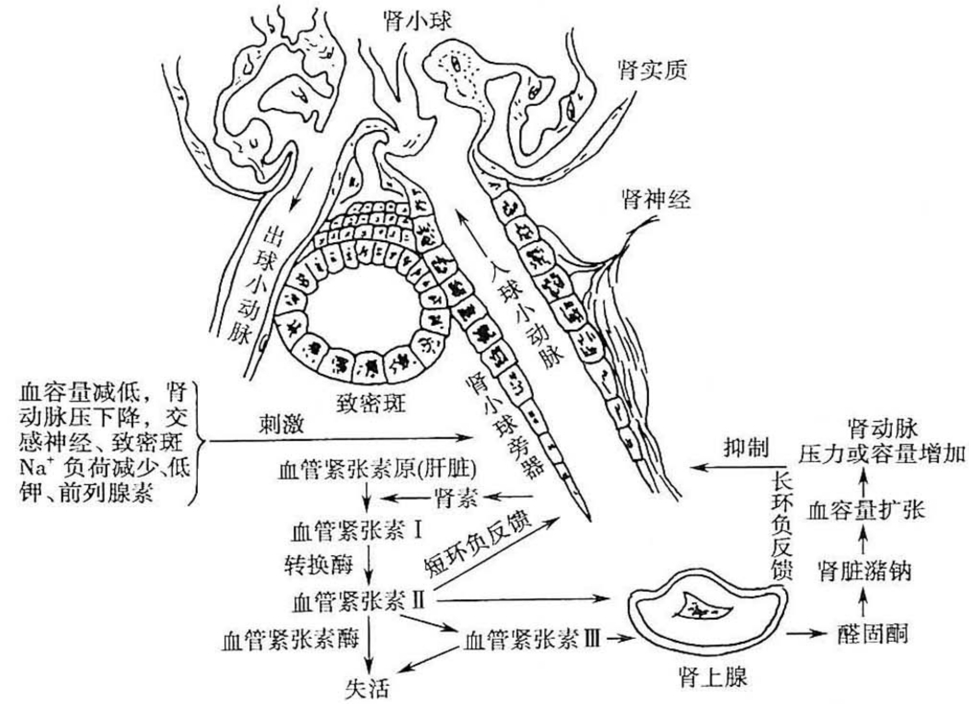


图 15-3-5 肾素-血管紧张素-醛固酮的作用机制

馈抑制。由糖皮质激素介导的、通过HPAA引起的免疫功能下调已成为研究免疫内分泌反馈环的重要内容。

肾上腺皮质球状带分泌的醛固酮主要受肾素-血管紧张素系统以及血清钾的调节。其次，ACTH、生长抑素、心钠素(ANP)、多巴胺和5-羟色胺也参与对醛固酮的调节。肾素是一种蛋白水解酶，由肾小球旁细胞产生，作用于血浆中的血管紧张素原，产生血管紧张素Ⅰ，血管紧张素Ⅰ受存在于许多组织尤其是肺血管内皮细胞中的转化酶催化，形成血管紧张素Ⅱ，血管紧张素Ⅱ是一有效升压物质，直接作用于小动脉平滑肌。另外，血管紧张素Ⅱ作用于肾上腺球状带细胞膜的特异性受体，促进醛固酮的生成。肾素的产生受血浆中醛固酮的调节，血中醛固酮量增高时，肾素的分泌受抑制，而当其量减少时，肾素的分泌增加(图15-3-5)。在生理条件下，血中ACTH浓度对醛固酮的调节不如肾素-血管紧张素及血钾那样重要，血钾增高有直接刺激醛固酮分泌的作用。醛固酮除了上述因素的调节作用外，心钠素有抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统的作用。多巴胺对醛固酮的分泌也有直接的抑制作用。

【皮质激素的生理药理作用】

(一) 糖皮质激素(glucocorticoids，GC) GC对机体内多种组织和细胞有着广泛的作用，调节机体的多种功能，并在临床上广泛应用。此组以皮质醇为代表，其生理药理作用可归纳为下列四个方面。

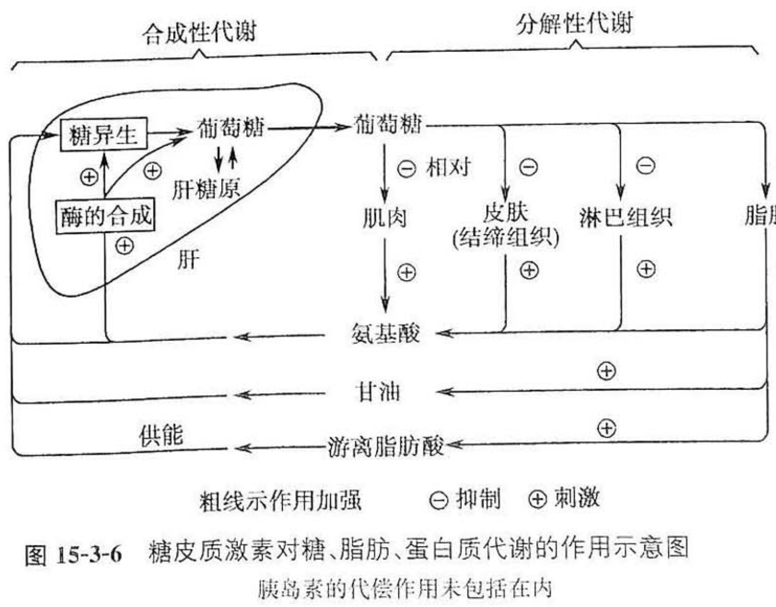


图 15-3-6 糖皮质激素对糖、脂肪、蛋白质代谢的作用示意图

胰岛素的代偿作用未包括在内

1. 对代谢的作用(图 15-3-6)　糖皮质激素对糖、蛋白质、脂肪代谢及多种组织器官均有重要作用,是维持生命的重要激素。

(1) 对糖代谢的作用:目前认为,GC 是体内重要的胰岛素拮抗激素。体内 GC 增高可诱导胰岛素抵抗,可干扰骨骼肌细胞对葡萄糖的摄取和利用,抑制脂肪组织中葡萄糖转运蛋白(GluT4)在胞内的转位及糖转运活性,从而抑制脂肪细胞对葡萄糖的摄取,并可通过调节脂肪细胞因子如脂联素、抵抗素、瘦素等分泌,影响胰岛素的敏感性。此外,还可直接抑制胰岛 β 细胞的功能,使胰岛素分泌减少,并触发胰岛 β 细胞凋亡。另一方面,上述组织的分解代谢被促进,形成较多氨基酸,同时刺激糖异生酶的生成,于是加强肝、肾中糖异生。从脂肪组织中将三酰甘油分解成甘油及游离脂肪酸,甘油可循环至肝,亦可加强糖异生,游离脂肪酸可抑制糖的利用,并经肝再合成脂肪。脂肪酸氧化后产生还原型辅酶Ⅰ(NADH),此酶可抑制丙酮酸脱氢酶系及激活丙酮酸羧化酶,使丙酮酸羧化增加(草酰乙酸增多)、氧化抑制(乙酰辅酶 A 形成减少),而有利于糖异生。同时,皮质醇在肝脏可刺激糖原累积,增加糖原合成和抑制糖原分解。综上所述,当糖皮质激素过多时,血糖升高,可导致继发性糖尿病。

(2) 对蛋白质代谢的作用:促进分解代谢、抑制合成代谢,使蛋白质代谢呈负平衡。

(3) 对脂肪代谢的作用:通过直接作用或对儿茶酚胺、生长激素等的脂解作用起"允许"作用而促进脂肪分解为甘油及游离脂肪酸。其直接作用机制可能为抑制磷酸二酯酶,使 cAMP 转化为 5′-AMP 的作用减弱。糖皮质激素可通过上调苯乙胺-N-甲基转移酶(催化去甲肾上腺素转化为肾上腺素)活性,快速激活脂肪组织的脂解活性,引起游离脂肪酸增高。糖皮质激素促进脂肪分解的作用在诱发胰岛素抵抗中起着重要作用。同时,在人类,糖皮质激素过多可刺激内脏或中心脂肪组织的沉积,这是库欣综合征患者重要体征之一。发生中心性肥胖的原因可能是由于内脏脂肪组织 11βHSD1 表达较皮下脂肪组织增高。

此组激素也有较轻的排钾潴钠作用,并有排水作用,与 ADH 相拮抗。

2. 对脏器作用

(1) 对肝脏的作用:促进肝糖原异生,增加肝糖原合成及沉积。肾上腺切除动物及艾迪生病患者肝糖原减少,给此类激素后数小时即恢复。作用机制如下:①此组激素激活肝(肌)糖原合成酶 α,在尿嘧啶核苷二磷酸葡萄糖(UDPG)存在的条件下促进肝糖原合成,与 cAMP 抑制肝糖原合成酶 α 起拮抗作用;②此组激素引起高血糖而促进肝糖原合成;③通过高血糖灭活磷酸化酶 α 与 cAMP 激活磷酸化酶 α 起拮抗作用;④高血糖刺激分泌胰岛素,后者又与此激素起协同作用促进肝糖原合成(图 15-3-7)。

(2) 对肌肉作用:促进肌蛋白分解为氨基酸,氨基酸经血循环进入肝脏后在此组激素作用下转化为肝糖原(糖异生),但氨基酸进入肌细胞后再合成蛋白质的作用受抑制,导致肌肉萎缩。

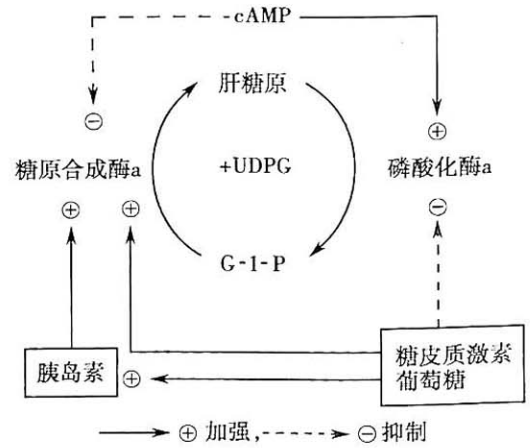


图 15-3-7　肝糖原合成代谢过程中糖皮质激素的作用机制

UDPG:尿嘧啶核苷二磷酸葡萄糖;G-1-P:葡萄糖-1-磷酸;cAMP:环化腺苷酸

(3) 对血液及造血系统的作用:①急性刺激骨髓中粒细胞及血小板入血循环。长期使用激素者血中中性粒细胞常增高。②对淋巴细胞、嗜酸性粒细胞可能因抑制摄取葡萄糖及 DNA 合成使细胞崩解。急性作用时,嗜酸性粒细胞于第 4 小时下降最多,持续应用此激素时,嗜酸性粒细胞可完全消失。③于长期激素作用下或皮质醇增多症中红细胞及血红蛋白增高。可能由于刺激原幼红细胞成熟所致。

(4) 对中枢神经作用:有失眠、欣快感,甚至可发生重度精神病。艾迪生病(Addison)患者呈淡漠及反拗症,皮质醇增多症可发生精神分裂症。脑部有特异性受体,激素浓度最高见于海马(hippocampus),其次为杏仁核及大脑皮质。近年来研究发现,GC 在神经系统存在着非基因组作用,这种作用的表现多样,可能是对神经元离子活动的快速影响而导致电生理活动的快速变化,也可能是对神经递质释放或重摄取快速调控,还可能是对神经细胞内信号转导通路的快速激活或抑制,甚至是引起动物个体行为的快速改变等。

糖皮质激素可阻断致热源对体温调节中枢的作用,有非特异性退热作用。

(5) 对胃肠道的作用:可能通过胆碱能神经刺激胃酸,减少黏液分泌,可引起急性胃及十二指肠溃疡,并可诱发出血、穿孔等并发症。因此,对溃疡病患者,用糖皮质激素应慎重,尽可能用小剂量,并同时应用制酸药等,密切观察胃肠道反应,但库欣综合征患者较少有消化性溃疡。

(6) 对心血管系统的作用:①加强儿茶酚胺作用,增加心肌收缩力,提高左心室射血分数。②增高血压:除上述加强儿茶酚胺作用外还可能由于水钠潴留;增强血管对血管紧张素Ⅱ和儿茶酚胺的反应性,使血压上升。在休克时采

用大剂量皮质醇可获良效。③长期GC治疗可加速动脉粥样硬化病变的进展。GC对心血管平滑肌有直接作用。皮质醇过多可使心肌收缩力降低，使心肌发生退行性变。

（7）对骨骼系统的作用：长期大量激素治疗及皮质醇增多症中有骨质疏松，主要影响脊柱，长骨的疏松较少，妇女绝经期后更明显，对小儿骨骼生长有抑制作用。其机制主要为糖皮质激素抑制成骨细胞的增殖及分化，促进成骨细胞的凋亡，并降低其功能，使骨形成延迟并减少。同时可抑制破骨细胞的产生，但是否影响破骨细胞的活性尚不清楚。另一方面糖皮质激素抑制蛋白质合成，促进蛋白质分解，影响骨基质形成并降低肾对钙和磷的重吸收，促进尿钙排出，使骨骼的矿化不足。

（8）对肺的作用：加强邻苯二酚胺类药物扩张支气管的作用。也可促进胎肺成熟。

（9）与各种激素的相互关系：①反馈抑制ACTH，可能通过下丘脑CRH对垂体分泌ACTH起调节作用。②抑制抗利尿激素释放。③抑制促甲状腺激素从而抑制甲状腺激素的合成及分泌，使甲状腺激素（T_3、T_4）分泌率减慢及摄^{131}I率减低。抑制5-脱碘酶的活性。④与生长激素的合成性代谢作用拮抗，还可抑制生长激素分泌。⑤抑制促性腺激素的分泌，使性激素水平降低。并对雌激素的促进蛋白质合成代谢有拮抗作用。GC通过影响下丘脑-垂体-肾上腺轴上的不同位点来影响性激素的分泌，通过降低腺垂体释放促性腺激素和ACTH而减少性激素的产生，也可直接作用于肾上腺，减少其合成和分泌雄激素。研究发现，GC还可减少卵巢和睾丸上促性腺激素结合位点的数目，而直接导致性激素产生减少。⑥刺激肾上腺髓质苯乙醇胺-N-甲基转移酶，促进去甲肾上腺素转化为肾上腺素。⑦刺激ANP的产生。⑧与胰岛素、胰高血糖素、儿茶酚胺的拮抗与协同作用已如前述。

（10）对肾脏的作用：增加肾小球滤过率及肾小管回吸收钠、排泄钾，于是有增加水清除率及失钾、失氯的倾向，严重皮质醇增多症患者可发生低钾低氯性碱中毒；艾迪生病患者经皮质醇治疗后排尿量有增加。

3. 对炎症的作用　皮质醇类激素有抗炎症的作用，应用于炎症早期可抑制红、肿、热、痛，由于：①减轻血管充血，抑制白细胞及吞噬细胞向血管外移行，同时直接抑制T和B淋巴细胞增殖，抑制NK细胞活性以及单核细胞对抗原的递呈作用，减少炎症浸润性组织反应。②减低微血管壁通透性，减少渗出量。③减少血管活性物质如激肽（激肽是使微血管扩张，通透性增加，造成血浆外渗、导致炎症反应的一种重要的致炎因素）。④减轻毒性反应。

应用于炎症晚期可抑制：①毛细血管增生。②成纤维细胞增生，胶原组织及瘢痕组织的形成。

此类激素对炎症中组成成分有下列作用：①对单核-吞噬细胞：在人体内抑制此组细胞向炎症区血管外移行并抑制其吞噬作用。②对淋巴细胞：加速淋巴细胞凋亡（主要是胸腺细胞）。③对体液中抗体的作用：在人体生理条件下或小剂量GC治疗时并不抑制抗体形成，但在实验条件下或大剂量时可抑制。④抑制补体作用。⑤对溶酶体膜有稳定作用：使溶酶体中水解酶系免于进入细胞质及细胞外而引起分解蛋白质等物质激发炎症反应。⑥对细胞因子和其他炎症介质的作用：生理浓度的糖皮质激素可以直接抑制IL-1、IL-2、IL-3、IL-6、TNF、IFN-α、MCSF的产生和某些细胞因子作用；也可抑制一些主要炎症介质的产生及其活性，包括5-羟色胺、组胺、缓激肽、胶原酶等。

4. 对免疫的作用　糖皮质激素的免疫抑制作用是多方面的，与其抗炎症作用是密切相关的。其药理作用主要表现为抑制T细胞和B细胞增殖，抑制细胞免疫应答和抗体形成，抑制细胞因子的生成，以及抑制前列腺素和白细胞三烯的合成，从而抑制炎症反应和组织损伤。

（1）对免疫成分的影响：此组激素对体液免疫及细胞免疫反应均有抑制作用，但仅在大剂量（药理剂量）治疗时血清免疫球蛋白浓度降低，小剂量则不变。如每日服泼尼松30mg，则IgG分解代谢明显增快，但其血清浓度不变。抗体抗原反应则不受影响。对细胞免疫反应的抑制，也仅见于大剂量治疗时，如每日服泼尼松40mg，可抑制人体皮肤接触反应、结核菌素反应等。糖皮质激素作为免疫抑制和抗炎因子，通过抑制细胞因子产生，拮抗免疫系统过度反应，防止自身免疫性疾病的发生。

（2）对于变态反应中产生的化学物作用的影响：抗原和抗体（不论有无补体）起反应后，常作用于某些细胞，释放出一些有药理作用的化学物，引起各种变态反应。如第一型变态反应中血循环内嗜碱性粒细胞和血管周围的肥大细胞被主要由黏膜下浆细胞合成的IgE抗体（反应素）所致敏，与特异性抗原结合，可释放组胺及慢反应物质A（SRS-A，即leukotriene，白细胞三烯）等血管活性物，前者可使血管扩张、毛细血管通透性增加，后者还可使支气管平滑肌收缩，黏膜分泌增多，临床上出现哮喘等过敏反应，激素治疗有良效。主要由于糖皮质激素能延迟肥大细胞中组胺的合成并减少组织中组胺的贮量，从而减轻变态反应的严重度；还可防止SRS-A所起的反应；加强异丙基肾上腺素对哮喘患者白细胞中腺苷酸环化酶的刺激作用，从而释放cAMP抑制组胺及SRS-A的作用。在哮喘治疗中，此类激素尚有抗支气管痉挛及抗炎症的作用。

（二）盐皮质激素　此组激素以醛固酮为代表均有滞钠排钾作用，以皮质醇为标准时，醛固酮的作用最强，约比皮质醇大400倍，比DOC大20～30倍，比皮质酮大200倍。醛固酮的主要生理作用有二：①调节细胞外液量；②调节钠钾代谢。醛固酮主要作用于肾皮质集合管的上皮，促进钠离子的重吸收和钾离子的排泌，并刺激髓质集合管中氢离子的排泌。醛固酮的滞钠排钾作用还依赖于盐的摄入量，钠的摄入增加使肾小管对钠的重吸收增多而促进钾的排泄。相反，限制钠的摄入则减少尿钾排出。在许多情况

下，醛固酮增多引起的钠潴留是有一定限度的，即所谓的"脱逸"现象。这是由于过多的醛固酮因其滞钠作用而血容量扩张，心房受到牵张而刺激 ANP 分泌，ANP 产生的利钠利水效应使钠代谢恢复相对平衡。醛固酮对于氢离子的转运机制仍不清楚。由于醛固酮在酸化功能上具有十分重要的作用，因此，缺乏醛固酮时可导致酸中毒。而在原发性醛固酮增多症时可出现代谢性碱中毒。此外，醛固酮还作用于皮肤汗腺、唾液腺及胃肠黏膜上皮细胞，呈相似滞钠排钾作用。醛固酮对血压的影响并无直接的、立即的升压作用，但长期醛固酮增高，可因其储钠作用使血容量明显增多而导致高血压。目前已证实醛固酮还存在肾上腺外的合成途径，通过旁分泌和自分泌在局部发挥作用，与组织器官纤维化有关。近年来许多研究提示醛固酮本身可能是介导心、肾疾病进展的原因。

（三）性激素类皮质激素　主要为雄酮类，尤其是脱氢表雄酮(DHEA)、雄烯二酮、11-羟雄烯二酮。其中以雄烯二酮作用最强，约比 DHEA 大 5 倍。睾酮为雄烯二酮在周围组织中的衍化物，较后者作用大 5 倍，DHEA 等为弱雄酮类激素，受 ACTH 调节而非促性腺激素所控制。故当 ACTH 刺激时尿中 17-羟皮质类固醇增高常较 17-酮类固醇明显，此 17-酮类固醇的增加可能部分由于 17-羟皮质类固醇增高后在 C20：C21 侧链中裂解成 17-酮类固醇化合物所致。肾上腺来源的雄酮类明显增高时，外源性糖皮质激素可通过抑制 ACTH 而抑制其合成和分泌，使尿中 17-酮类固醇下降。如先天性肾上腺皮质增生症可以此鉴别多囊卵巢所引起的尿 17-酮类固醇增高和雄性化与多毛症等。

肾上腺雄性激素的生理作用有二：①促进蛋白质合成，使肌肉发达，体力旺盛、精力充沛，在骨骺融合前可促进青少年身材长高。②促进第二性征发育，抑制女性化。如女性发生先天性肾上腺皮质增生症时常有男性化、毛发增生、肌肉较发达、子宫乳房则萎缩、阴蒂肥大、声调低沉、脸有痤疮等；如男性发生时则第二性征明显，外生殖器增大，凡此表现均提示男性化特征与此组激素有关。在胎儿时期发生者则更影响性器官的生长发育，女性者常发生假二性畸形等，后文将论及。

肾上腺皮质分泌雌激素过多时可使男性女性化，临床上极少见；在女性成人中不易发觉，在男性中有乳房增大等，女孩中有子宫阴道提早成熟的表现。

肾上腺皮质分泌的雌激素量虽微小，有时可能与乳腺癌及前列腺癌等恶性肿瘤有关，切除性腺与肾上腺有时可使此种癌肿病情减轻，提示肿瘤细胞质内蛋白质中有雌性激素受体存在。

【肾上腺皮质功能测定】

由于测定的方法或使用的仪器不同，所测定的有关激素的正常值存在一定的差异，故本文提供的参考值仅作参考。应以符合自己实验室要求的正常值为准。

（一）24 小时尿　测定尿中皮质激素代谢产物或其游离状态的含量，常用者有下列 4 种。

1. 24 小时尿中 17-羟类固醇(17-OHCS)　采用 Porter-Silber 生色团鉴定，其中含有苯肼(phenylhydrazine)与皮质激素含有的"二羟丙酮"侧链起黄色反应，即与 C17：C21 上有羟基，C20 上有酮基的激素发生反应。其中包括皮质醇、皮质素、四氢皮质醇、四氢皮质素、11-去氧皮质醇。每日尿 17-OHCS 排出量相当于每日皮质醇分泌量的 25%～40%，可直接反映肾上腺皮质功能。我们曾测定新生儿至 79 岁男女正常人 317 名的尿 17-OHCS，发现尿 17-OHCS 24 小时排泄量随年龄而增高，初生儿为 1.8μmol±1.5μmol(0.53mg±0.45mg)，21～30 岁时达最高峰 27.1μmol±8.2μmol(7.94mg±2.40mg)，男性为 29.3μmol±6.9μmol(8.63mg±2.03mg)，女性为 24.0μmol±8.8μmol(7.06mg±2.58mg)。40 岁后又渐下降。目前测定 24 小时尿 17-OHCS 的方法仍为色谱-分光光度计测定法，正常值为：男性 8.3～27.2μmol，女性 5.5～22.2μmol。目前临床上已较少应用。

2. 24 小时尿 17-酮类固醇(17-KS)　17-KS 指皮质激素及性激素中 C17 位上有酮基者，17-KS 可与 m-二硝基苯起 Zimmermann 反应。其中包括两组：①C11 位上有氧基的 17-KS，有 11-氧原胆醇酮、11-羟原胆醇酮、11-氧雄酮、11-羟雄酮，此组仅由肾上腺分泌。②C11 位上无氧基者包括 DHEA、表雄酮、雄酮、原胆醇酮，可由肾上腺、睾丸和卵巢分泌。17-KS 中男性约有 2/3 来自肾上腺皮质，1/3 来自睾丸。女性主要来自肾上腺皮质，卵巢也产生极少量。我们对 317 名正常人的尿 17-KS 测定结果，24 小时中的排泄量亦随年龄递增，而自出生后渐增，至 31～40 岁达高峰，男性者平均值 50.4μmol±9.02μmol(14.53mg±2.60mg)，女性者 32.7μmol±8.5μmol(9.43mg±2.50mg)，两性的差别约 17.3μmol(5.0mg)，从 40 岁后又渐下降。从本组资料可见尿 17-OHCS 及 17-KS 的正常范围较大，可受年龄、性别、体重、尿量及慢性疾病等许多因素的影响，尚且有昼夜的波动性，在衡量皮质功能状态时必须综合分析。24 小时尿 17-KS 正常值为：男性 35～87μmol，女性为 21～49μmol(色谱-分光光度计测定法)。目前临床上已较少应用。

3. 24 小时尿游离皮质醇　可更精确地反映皮质醇分泌功能，放射免疫法测定正常成人排泄量为 55.2～276nmol(20～100μg)。目前华山医院采用电化学发光法测定，正常值为 30.15～129.13μg。

4. 24 小时尿中醛固酮排出量　在标准饮食条件下(每日钠 160mmol、钾 60mmol，共 7 日)，尿醛固酮排出量为 2～10μg/24h。

（二）血浆

1. 总皮质醇　有多种测定方法，目前多采用化学发光法。呈现明显昼夜周期性波动，以晨 6～8 时最高，此后渐

下降，至午夜 11pm～2am 时最低，呈 V 字形曲线。国内报道最低值约比最高值低 54.92%。目前华山医院改用电化学发光法测定正常成人血浆皮质醇浓度为 8am 为 6.2～19.4μg/dl(170.5～533.5nmol/L)，4pm 为 2.3～11.9μg/dl(63.25～327.25nmol/L)。

2. 醛固酮　在标准钠钾饮食及仰卧位条件下，用免疫发光竞争法测定时正常血浆中含量为 30～200pg/ml。如取直立位时可增加至 80～370pg/ml。

3. 睾酮和睾酮类似物　绝经前女性肾上腺雄激素占其体内雄激素的重要部分(>50%)，男性则主要来自睾丸，仅小部分来自肾上腺皮质，对鉴定肾上腺皮质功能有一定限制。据上海瑞金医院报道女性成年人血浆睾酮正常值为 2.04nmol/L±0.76nmol/L(59ng/dl±22ng/dl)，男性为 19.7nmol/L±5.4nmol/L(570ng/dl±156ng/dl)。华山医院男性为 9.3～37.1nmol/L，女性为 0.2～3.0nmol/L。

4. 孕酮　用竞争性蛋白质结合分析法测血浆中 17-羟孕酮对先天性肾上腺皮质增生病例中 21-羟化酶缺乏具有诊断价值和疗效观察的意义，比测定尿中孕三醇更具特异性。上午 8 时正常含量范围为男性成人 3.2nmol/L±1.4nmol/L(0.103μg/dl ± 0.046μg/dl)，女性卵泡期 1.7nmol/L±1.7nmol/L(0.053μg/dl±0.054μg/dl)，黄体期 15.5nmol/L±9.0nmol/L(0.496μg/dl±0.289μg/dl)。21-羟化酶缺乏者血浆 17-羟孕酮明显增高。

5. 肾素、血管紧张素　在标准钠、钾饮食条件下取仰卧位时，血肾素活性的正常范围为 0.05～0.79ng/(ml·h)，血管紧张素Ⅱ的正常值为 40.2pg/ml±12.0pg/ml。立位时为 85.3pg/ml±30.0pg/ml。

6. ACTH　血浆 ACTH 呈昼夜周期性波动，以晨 8 时最高，午后 4 时半至半夜降至最低水平。华山医院用放射免疫法测定，正常人上午 8 时<46pg/ml。

此外，还可测定皮质醇、醛固酮等的分泌率，用放射示踪激素稀释法可测得正常人 24 小时内分泌皮质醇 15～30mg。但 DHEA 等雄酮可来自肾上腺皮质和性腺，少特异性，且测定技术要求较高，临床上尚少用。

（三）鉴定下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能试验　有下列诸法：

1. ACTH 兴奋试验(ACTH stimulation test)　ACTH 能兴奋肾上腺皮质、刺激其分泌(尤其是束状带分泌皮质醇)，常用以鉴定皮质储备功能，鉴别原发性和继发性肾上腺皮质功能减退(详见"慢性肾上腺皮质功能减退症"章节)，鉴别男性化时雄性激素分泌过多系肾上腺源性或来自性腺等组织(详见"先天性肾上腺皮质增生"章节)。

2. 地塞米松抑制试验(desamethasone suppression test)　利用血浆中糖皮质激素对下丘脑释放 CRH 及垂体释放 ACTH 起反馈抑制作用的原理设计本试验。用于皮质醇增多症的定性与病因诊断。临床上常用者有下列三种：

(1) 二日口服法抑制试验：①小剂量抑制法：皮质醇增多症的定性诊断方法。测定晨 8 点血皮质醇后开始每 8 小时口服地塞米松 0.75mg，连续 2 日，第三天晨 8 点复测血皮质醇。以第三天血皮质醇>50nmol/L(2μg/dl)，为切点，诊断皮质醇增多症的真阳性率 97%～100%，假阳性率小于 1%。②大剂量抑制法：皮质醇增多症定性诊断确立基础上用于病因鉴别诊断。连续 3 天留测 24 小时尿游离皮质醇。第二天早 8 点开始每 6 小时口服地塞米松 2mg，连续 2 日共 8 次。服药第二天的尿游离皮质醇水平较服药前降低 50%以上判断为可抑制。90%库欣病患者可抑制，而肾上腺肿瘤和 EAS 患者不可被抑制。以抑制率 90%为切割点可提高库欣病诊断的特异性。

(2) 午夜一次法：①小剂量 1mg 抑制法：皮质醇增多症筛查方法。午夜口服地塞米松 1mg，服药当日及次日 8 时测血皮质醇。以服药后血皮质醇水平高于 1.8μg/dl 为异常标准，诊断皮质醇增多症的敏感性大于 95%，特异性约 80%。②大剂量 8mg 抑制法：用于皮质醇增多症的病因鉴别。午夜口服地塞米松 8mg，服药当日及次日 8 时测血皮质醇，以次晨血 F 下降 50%以上判断为可抑制。临床意义同上述经典的口服大剂量抑制试验，简单易行，但准确性有所提高。

3. 美替拉酮(SU_{4885})试验(metyrapone suppression test)　美替拉酮可抑制 11-β羟化酶，使皮质醇合成受抑制而停留于 11-去氧皮质醇阶段，且由于皮质醇减少，反馈抑制减弱，ACTH 释放增多而 11-去氧皮质醇增高。一般每 4 小时口服美替拉酮 750mg，连续 24 小时。正常人服药后血浆 ACTH 将升高 2～4 倍；库欣病患者显示血浆 ACTH 明显升高，伴 24 小时尿 11-脱氧皮质醇水平明显升高；异位 ACTH 综合征患者大部分没有反应或反应很小。

4. CRH 兴奋试验　给予外源性 CRH 后，库欣病患者的 ACTH、F 及其代谢产物增高，而肾上腺肿瘤患者或异源性 ACTH 综合征则不受影响。

此外，原发性醛固酮增多症中的有关试验，后文将论及。

【肾上腺皮质疾病分类】

（一）肾上腺皮质功能减退症

1. 慢性　原发性(皮质自身免疫性疾病等)及继发于下丘脑-垂体功能减退者。

2. 急性　急性肾上腺皮质功能减退症或肾上腺危象。

3. 选择性醛固酮过少症

（二）肾上腺皮质功能亢进症

1. 皮质醇增多症(库欣综合征)

2. 原发性醛固酮增多症

（三）先天性肾上腺皮质增生症

（四）肾上腺意外瘤

二、慢性肾上腺皮质功能减退症

张朝云　俞茂华

慢性肾上腺皮质功能减退症(chronic adrenocortical hypofunction)是由于双侧肾上腺因自身免疫、结核等严重感染,或肿瘤等导致严重破坏,或双侧大部分或全部切除所致,也可继发于下丘脑分泌 CRH 及垂体分泌 ACTH 不足所致。本文将重点阐述肾上腺本身原因引起者。本症临床上呈衰弱无力、体重减轻、色素沉着、血压下降等综合征。患者以中年及青年为多,年龄大多在 20～50 岁之间,男、女患病率几乎相等,自身免疫引起者以女性为多,女性与男性之比约为 2～3∶1。

【病因】

可分两大类:

(一) 原发性　系肾上腺皮质本身的疾病所致,又称艾迪生病(Addison disease),其病因又可分为以下两类。

1. 慢性肾上腺皮质破坏

(1) 自身免疫:本病由自身免疫性肾上腺炎引起者,约占 80%。具有显著的遗传易感性。炎症可能局限于肾上腺,也可属于多腺体自身免疫综合征的一部分。后者常伴有性功能衰竭、自身免疫性甲状腺疾病(Graves 病或桥本病等)、1 型糖尿病、白斑病、恶性贫血及甲状旁腺功能减退等。40%～50%的自身免疫性艾迪生病伴有上述一种或多种自身免疫性疾病,称之自身免疫性多内分泌腺功能减退综合征(见"本篇第十四章第二节")。许多病例血循环中发现有与上述疾病有关的抗体,约有 60%患者有肾上腺抗体,45%有抗甲状腺抗体(女∶男为 2∶1),30%有抗胃壁细胞抗体,26%有甲状旁腺抗体,8%有胰岛抗体等。有人发现 21-羟化酶是自身免疫性艾迪生病的一个重要自身抗原,而 17α-羟化酶抗体与侧链裂解酶抗体是自身免疫性艾迪生病同时合并多腺体自身免疫的一种标志。

(2) 肾上腺结核:以往结核是导致国内艾迪生病的主要病因,患者体内多有结核病灶,肾上腺区可有钙化点阴影,可能由于陈旧性结核所致,但目前结核病已渐趋控制,故本症病因以自身免疫病引起者占多数。

(3) 肾上腺转移性癌肿:起源于肺、乳腺、结肠的癌肿常转移至双侧肾上腺,但患者较少出现肾上腺皮质功能减退,只有当 90%以上的腺体组织被破坏时,临床上才出现功能减退的表现。此外,胃癌、黑色素瘤、某些淋巴瘤及白血病亦可能引起本病。

(4) 淀粉样变性等。

(5) 血管病变:如脉管炎、肾上腺静脉血栓形成伴梗死、双侧皮质出血性病变等。

(6) 双侧肾上腺次全或全切除后。

此外,真菌感染、艾滋病末期、结节病、血色病等亦可引起本病。

2. 皮质激素合成代谢酶缺乏

(1) 先天性:缺乏 21-羟化酶、11-羟化酶或 17-羟化酶等(详见先天性肾上腺皮质增生症);

(2) 后天性:可由于某些药物如酮康唑、氟康唑、氨鲁米特(氨基导眠能)和米托坦等抑制酶的活性,偶可导致本病。

3. 肾上腺脑白质营养不良(adrenoleukodyetrophy)和肾上腺脊髓神经病(adrenomyeloneuropathy)　两者均系性连锁隐性遗传性疾病,是一种先天性长链脂肪酸异常而引起的肾上腺皮质功能减退。前者在儿童期发病,以发展迅速的中枢性脱髓鞘病变为特征,表现为癫痫发作、痴呆、皮质盲及昏迷,通常在青春期前死亡。后者一般在青春期起病,以缓慢进展的周围感觉神经和运动神经病变及上运动神经元病变为主,表现为痉挛性瘫痪,伴肾上腺和性腺功能减退直至衰竭。自体脊髓移植有望治疗成功。

引起本病其他罕见的原因还有先天性肾上腺发育不良、先天性肾上腺皮质不应症(先天性 ACTH 效应缺失)和家族性糖皮质激素不足等。

(二) 继发性　系继发于下丘脑分泌 CRH 及垂体分泌 ACTH 不足所致。

1. 内源性　包括下丘脑病(由于各种肿瘤、炎症、细胞浸润、创伤、血管病变等引起)及垂体病(由于产后大出血及产褥热、肿瘤、脑膜炎后遗症等)引起。

2. 外源性　由于长期大剂量糖皮质激素抑制下丘脑垂体所致,停药后有功能减退综合征。

【病理解剖】

本病病理分两方面阐述。

(一) 肾上腺病理　根据常见病因可分为萎缩与结核两类。

1. 萎缩　主要见于自身免疫引起者,其特点是大部分肾上腺皮质细胞被损坏,余留细胞有退行性变,并伴有淋巴细胞、浆细胞与单核细胞浸润,类似慢性淋巴细胞性甲状腺炎的病理改变。肾上腺皮质萎缩,包膜增厚,肾上腺髓质不累及,仅个别病例球状层细胞完整不变。此与垂体功能减退所引起者不同,后者仅束状层及网状层萎缩,球状层病变不明显。

2. 结核　肾上腺结核常两侧同时或先后累及,临床上有明显症状者,腺体破坏至少在 50%以上,严重者腺体破坏常在 90%以上。肾上腺结核单独存在者约占 30%,大多数病例与其他脏器结核病尤其是肾结核或附睾结核同时存在。患结核的肾上腺腺体质韧,灰黄色,有干酪样坏死,皮质、髓质常均被破坏,与单独累及皮质的萎缩不同。切片上有两型:①增生性病变:内含多数结核性结节及成纤维组织。②坏死性病变:以干酪样坏死为主,外围纤维组织,内

有结核性结节、淋巴细胞浸润，部分常已钙化。有时还有内皮细胞、吞噬细胞，坏死组织中偶有结核菌菌落，并有残余正常组织存在。

（二）其他内脏病理 有胸腺及淋巴组织增生与淋巴细胞浸润，散见各内脏，尤以甲状腺中更明显，可能系糖皮质激素减少的征象。垂体内嗜碱性粒细胞显著增加，反映皮质醇减少，对垂体的反馈抑制减弱，促肾上腺皮质激素分泌亢进而细胞数量增多，其中大部分呈透明变性，形成Crocke细胞，嫌色细胞也增多而嗜酸性粒细胞减少，甲状腺及卵巢常萎缩。心脏缩小，心肌有褐色萎缩。肾脏、附睾、肠、胸膜、腹膜、骨、关节等组织可有结核等病灶。皮肤生发层及真皮层和黏膜下有色素沉着。

【病理生理】

当肾上腺皮质功能减退时皮质激素分泌常有不同程度的不足或缺乏，双侧肾上腺皮质破坏90%以上时，才出现肾上腺皮质功能减退的临床表现。引起轻重不等的代谢紊乱与各系统、各脏器的功能失常，发生慢性或急性的皮质功能减退综合征，有时肾上腺皮质试验已反映功能低下，但仍可无明显症状，仅在应激状态下可出现功能减退征象，此型称隐潜性肾上腺皮质功能减退症。根据皮质激素分类，主要病理生理可分下列两组概述。

（一）盐皮质激素不足 可单独发生，引起下列变化。

1. 肾小管再吸收钠不足，尿钠排出增多，水及氯化物相继丧失，而钾、氢离子及铵则排出减少，滞留体内。此外，尚有从肠胃及皮肤失钠失水等相似情况，形成本病中特征性的失钠失水，并伴有酸中毒的倾向。

2. 细胞外液中失钠多于失水，渗透压降低，于是水向细胞内转移。加之皮质功能减退时厌食、恶心、呕吐及腹泻与肠道吸收障碍，更加重了失水。

3. 失钠失水引起有效循环血容量减少、血压下降，如病情发展急剧，可发生虚脱或休克，以致诱发肾上腺皮质危象。慢性病例，则静脉回流及心脏输出量均减少，心脏可小于正常。

4. 血液浓缩，血浆容量减少而血细胞比容升高，加以血压降低，以致血流量减少，尿素氮等代谢产物滞留引起肾前性氮质血症，严重时可继发急性肾衰竭。

（二）糖皮质激素不足 有下列主要病理生理变化。

1. 糖异生减弱，空腹时可出现明显低血糖症，口服葡萄糖耐量曲线低平，或呈反应性低血糖症。对胰岛素敏感性增加，肠道吸收葡萄糖等减弱。

2. 对于电解质及水代谢方面除前述失钠、失水、滞钾等作用外，对去甲肾上腺素等的升压血管活性减弱，肾小球滤过率减低，对水利尿作用减小或丧失。

3. 对机体分泌和释放ACTH及其大分子的POMC反馈抑制作用减弱，以致垂体分泌ACTH增加，血浓度明显上升。ACTH系由39个氨基酸组成，其中氨基端1～13个氨基酸与α-黑色素细胞刺激素（α-MSH）非常相似，可引起皮肤及黏膜下黑色素沉着。如继发于垂体者则ACTH明显减少，而无色素沉着。

4. 皮质醇不足时胃蛋白酶及胃酸分泌减少，影响消化吸收；骨髓造血功能降低以致红细胞及中性粒细胞和血小板相对减少，淋巴细胞、嗜酸性粒细胞相对增多；中枢神经系统处于抑郁状态，引起相应临床症状。

【临床表现】

除因感染、创伤等应激而诱发危象外起病多缓慢，症状在数月或数年中逐渐发生。早期表现为易于疲乏、衰弱无力、精神萎靡、食欲缺乏、体重明显减轻等。病情发展后可有以下典型临床表现。

（一）色素沉着 系原发性慢性肾上腺皮质功能减退早期症状之一，且几乎见于所有病例。但继发于腺垂体功能减退者常无此症状。色素沉着散见于皮肤及黏膜内。全身皮肤色素加深，面部、四肢等暴露部分，关节伸侧面等经常受摩擦之处，乳头、乳晕、外生殖器、肩腋部、腰臀皱襞、下腹中线、痔、瘢痕、雀斑、指（趾）甲根部等尤为显著，色素深者如焦煤，浅者为棕黑、棕黄、古铜色，更浅者如色素较多之常人。脸部色素常不均匀，前额部及眼周常较深。口腔、唇、舌、牙龈及上颌黏膜上均有大小不等的点状、片状蓝或蓝黑色色素沉着（图15-3-8）。极个别病例由于黑色素细胞缺陷，可能不出现色素沉着。患者可偶有小块白斑，见于背部等处。

（二）循环症状 常见者为头晕、眼花、血压降低，有时低于85/50mmHg，可呈直立性低血压而昏倒，危象时可降至零。心浊音界及X线心影缩小，心收缩力下降，曾见一例比正常小29%。心电图呈低电压，T波低平或倒置，PR



图15-3-8 慢性肾上腺皮质功能减退症

脸及舌照片示黑色素沉着

间期、QT时限可延长。

（三）消化系症状　食欲缺乏为早期症状之一。较重者有恶心、呕吐、腹胀、腹痛，少有腹泻。国外报道约有10%自身免疫性艾迪生病患者可合并有乳糜泻。便秘较少见。腹痛位于上腹部，系隐痛，似消化性溃疡。腹泻每日3～8次不等，粪便呈糊状。胃肠X线检查仅示功能失常。少数患者有时呈嗜盐症状，可能与失钠有关。

（四）肌肉、神经精神系统　肌肉无力是主要症状之一，常由于软弱导致明显疲劳。本病伴有高血钾，偶尔合并上升性神经病变称吉兰-巴雷综合征（Guillain-Barre syndrome），可导致下肢软瘫或四肢麻痹。本病另一合并症为肾上腺脊髓神经病变（adrenomyeloneuropathy），表现为痉挛性截瘫和多神经病变，有时伴有性功能减退或性无能和痉挛性疼痛。本病伴神经系统病变的综合征中，中枢神经系统多无异常表现。但均有脑电图异常。此外，常易激动，或抑郁淡漠，或有违拗症，思想不集中，多失眠。有时因血糖过低而发生神经精神症状，严重者有昏厥，甚而昏迷。

（五）其他症状　患者常有慢性失水现象，明显消瘦，体重大多减轻5～10kg以上，女性月经失调，闭经，常过早停经。轻型本病患者可妊娠，由于胎儿及胎盘的皮质激素的保护，患者能正常生育且孕期无病情加重，但产后上述皮质激素来源丧失，可促使危象发生。男性多阳痿，男女毛发均可减少，且少光泽，枯燥易脱，分布稀疏。第二性征无异常。合并其他自身免疫性内分泌疾病时则伴有相应疾病的临床表现。

（六）结核症状　因结核所致者常有发热。有时有腹膜、肾、附睾、关节等结核症状为本病的前奏，有时详细检查时才发现肺、骨骼、睾丸、肠、淋巴结等有陈旧性或活动性结核病灶。肾上腺区平片上常可发现钙化阴影，为诊断本病系结核性的有力佐证。

（七）肾上腺危象（adrenal crisis）　当患者并发感染、创伤，或因手术、分娩，或饮食失调而发生腹泻、失水，或中断皮质素（醇）治疗，或大量出汗，或过度劳累等应激状态下均可诱发危象。有高热、恶心、呕吐、腹泻、失水、烦躁不安等综合征，终于循环衰竭，血压下降，以至于零，脉细微沉弱，不易扪及，心率快，精神失常，继而昏迷。如不及早抢救，生命堪虞。

【辅助检查】

本病轻症早期或属隐性型者（或称部分性皮质功能减退症）往往症状很轻或无症状，实验室发现亦很少，仅于应激状态或经ACTH刺激后才有阳性发现；但晚期重症或典型病例常有下列两组化验资料，可助诊断。

（一）生化检查　可发现：血钠降低、血钾轻度升高（严重高钾血症提示伴有肾脏或其他疾病）、氯化物减低，空腹血糖大多降低，糖耐量试验呈低平曲线及血钙升高。

（二）肾上腺皮质功能测定

1. 24小时尿17-羟皮质类固醇（17-hydroxycorticosteroid，17-OHCS）及17-酮类固醇（17-ketosteroids，17-KS）排出量明显低于正常。17-KS来自于肾上腺和性腺，其中男性17-KS约60%～70%来自肾上腺，而女性则90%来自肾上腺。但常受肝病、营养不良、慢性消耗性疾病等影响而排出降低，有肾功能不全者排出量亦减少，肥胖者或尿量多者可使排出量偏高。鉴于存在上述缺陷，该方法已逐渐被尿游离皮质醇取代。

2. 24小时尿游离皮质醇（24h urinary free cortisol）　常低于正常低限，一般在55.2nmol（20μg）以下。

3. 血皮质醇　皮质醇的分泌存在昼夜节律，因此只有晨起的皮质醇水平对诊断肾上腺皮质功能减退有价值，若≤83nmol/L（3μg/dl），一般可以确诊肾上腺皮质功能减退，若≥495nmol/L（18μg/dl），可以判断为正常肾上腺皮质功能，介于两者之间者须进一步行兴奋试验明确。

但单测17-OHCS或尿、血皮质醇尚不可靠，因为有的亚临床型本病患者，上述测定可在正常范围。故应作最具诊断价值的ACTH兴奋试验。

4. 血浆ACTH测定　原发性者明显增高，继发性者明显降低，接近于零。

5. 促肾上腺皮质激素试验（ACTH stimulation test）　ACTH刺激肾上腺皮质分泌激素，可反映皮质储备功能。方法包括快速ACTH兴奋试验和连续ACTH兴奋试验。①快速ACTH兴奋试验：静注α1-24 ACTH 25U，于注射前及后30分钟、60分钟测血浆皮质醇，注射后正常人血浆皮质醇较基线增加270nmol/L（9.9μg/dl）以上，或绝对值达到550nmol/L（20μg/dl）以上。②连续ACTH兴奋试验：每日给予静脉滴注ACTH 25U维持8小时，连续5天，测定血皮质醇、尿游离皮质醇及尿17-羟皮质类固醇，在原发性肾上腺皮质功能减退较重者，连续刺激2～5日无反应；轻者早期可能有低反应，于5日静滴试验中初3日可有轻度升高，后2日则不但不上升有时反降低，提示皮质功能已受损，经一度刺激后分泌稍增多，但贮备功能有限致连续刺激即无反应。在继发性肾上腺皮质功能减退者则第1、2日反应较小，连续刺激5日时可渐渐恢复，呈延迟反应。故可以用以鉴别原发性或继发性肾上腺皮质功能减退。完全性皮质功能减退者无反应，部分性者有低弱反应，继发性者有延迟反应。

如患者已开始用激素进行替代治疗，却又须进行ACTH试验者，可选用下列方案。停用原替代治疗的药物，给予地塞米松0.5mg，每日2次及9-氟皮质醇（fluorocortisone）0.1mg，每日1次，至试验结束。上述两种药物不干扰内源性类固醇测定。

原替代治疗可能抑制了内源性ACTH的释放，并可导致部分肾上腺皮质的萎缩，故需在上述药物应用24小时后给予长效ACTH 40U每日2次肌肉注射，共3天。或α1-

24 ACTH 每日 8 小时静脉滴注(溶于葡萄糖水中),共 3 天。对比刺激前后的反应,地塞米松和 9-氟皮质醇应用 24 小时后收集次日清晨血及 24 小时尿标本测定皮质醇及 17-OHCS。于 ACTH 注射 3 天后,收集第四日清晨血及 24 小时尿标本,测皮质醇及 17-OHCS。

上述各种肾上腺皮质功能试验可视病情需要选择采用。

危象发生时代谢紊乱较严重,有重度失钠失水者,血液常浓缩,血细胞比容、比重、渗透压、非蛋白氮、肌酐、钾、酸度均增高,血糖、钠、氯化物、二氧化碳结合力显著降低。尿量大减,血沉加速,有轻度贫血。

(三) 血常规检查 常有正细胞正色素性贫血。白细胞除危象时可增高外大多正常或稍低,分类示中性粒细胞减少,淋巴细胞相对增多,嗜酸性粒细胞明显增多。

(四) 影像学检查 结核所致者在肾上腺区 X 线摄片及 CT 检查时可发现肾上腺增大及钙化阴影。转移性病变者亦示肾上腺增大,而自身免疫引起者肾上腺不增大。部分患者头颅 MRI 示垂体增大,可能与 ACTH 细胞增生有关,激素替代治疗后多可恢复正常。

【鉴别诊断】

典型重症病例,根据上述症状、体征及重要化验结果,诊断不难确立。病因诊断,可根据肾上腺是否有钙化点及全身有无结核灶等情况分析判断,手术后发生者,一般诊断亦无困难。其他病因诊断常依赖于病理切片等检查,临床上有时较困难。此外,对于部分性(或不完全性、隐性)功能减退者常用下列筛选和确诊法:①临床上呈色素沉着、体重减轻、疲乏软弱、血压降低者,先测血皮质醇、24 小时尿 17-OHCS、17-KS 或游离皮质醇,如低于正常低限者,有肾上腺皮质功能减退可能。②为进一步确诊并查明系原发或继发性,完全或不完全性功能减退,应进行 ACTH 静滴试验连续 5 日(详见前)。继发性者一般皮肤无色素沉着,临床上常呈苍白无华,且常有其他靶腺功能减退症。必要时可测血浆 ACTH、TSH、FSH、LH 等,继发性者正常低值或低于正常。临床上诊断部分性或轻度功能减退症有时有困难;可与神经症、轻度早期结核、癌症等混淆。有色素沉着者应与慢性肝病(包括肝硬化)、糙皮病、硬化病、黑棘皮病、血色病、慢性金属中毒(铋、铅、砷、汞)等所致的皮肤色素沉着症区别。有慢性腹痛、腹胀、腹泻、低热等全身症状者又须与肠结核、腹腔结核等区别。值得注意的是患者可同时伴有胸、腹部结核或肾及生殖系统结核病。

【防治】

为预防本病发生,需要强调及早治疗结核病。肾上腺切除时应注意补充糖皮质激素。长期使用糖皮质激素者应注意剂量,避免对垂体-肾上腺轴的抑制。

本病治疗有四项原则:①纠正本病中代谢紊乱。②激素替代补充治疗。应激时及时增加激素剂量,有恶心、呕吐,不能及时进食时应及时静脉给药。③病因治疗。④避免应激,预防危象。由于本病属慢性,必须加强宣教,使患者了解防治本病的基本知识,自觉地尽量避免过度劳累、精神刺激、受冷、暴热、感染、受伤等应激,也须避免呕吐、腹泻或大汗所引起的失钠、失水等情况。饮食需要富含糖类、蛋白质及维生素,多钠盐、少钾盐。食物中氯化钠每日摄入量在 10～15g,视各人需要而定,以维持电解质平衡。

本病的最基本疗法除病因治疗外需长期皮质激素的替代补充。目前有下列两类制剂:

(一) 糖皮质激素治疗

1. 可的松(皮质素) 大部分患者每日口服片剂12.5～25mg 已足以维持需要,一般不超过 37.5mg。少数病情较重者,每日可用至 50mg。手术切除全部或大部分肾上腺者须补充较多。小剂量替代治疗者可于早餐后(上午 8 时前)一次服用;剂量较大者,可分两次口服,如上午 8 时服 25mg,午餐后(下午 3 时左右)再服 12.5mg。剂量分配应尽量与皮质醇的昼夜周期变化相符,即晨间较大,午后较小。可的松口服后很易被吸收,吸收后在肝中转化为皮质醇。25mg 可的松相当于 20mg 氢化可的松。

2. 氢化可的松(皮质醇) 一般剂量 10～30mg,服药方法与上述相同。

3. 泼尼松(强的松) 为人工合成的糖皮质激素。于皮质结构 C1～2 位之间去氢后对糖代谢可加强 5 倍,但对盐类代谢则相对减弱。一般每日剂量为 2.5～7.5mg,服药方法同前。

泼尼松的缺点为对水盐代谢较少调节作用,故以前两种药为首选。在人体内必须在肝经 C1～2 位加氢还原成皮质醇后才有活性,可的松也须在 C11 位加氢转化成皮质醇而发挥作用,故在有肝病等情况时予氢化可的松较为理想。

(二) 盐皮质激素治疗 如予糖皮质激素替代治疗后患者仍有明显的低血压,则应加用盐皮质激素。

1. 去氧皮质酮 ①醋酸去氧皮质酮(DOCA)油剂:每日肌肉注射 1～5mg,多数每日仅需 1～2mg,从 1mg 开始,每周添加 0.5～1mg。②长效制剂:三甲基醋酸去氧皮质酮,为微粒悬液,吸收缓慢,一次注射 25～50mg 后其作用可维持 3～4 周,相当于每日 1～2mg 油剂。

2. 9α-氟氢可的松(9-α-fluorohydrocortisone) 一般患者每日上午 8 时口服 0.05～0.1mg 已能维持电解质平衡。但此药易诱发水肿,可测定血浆肾素和血管紧张素Ⅱ来监测此药使用剂量是否适当。此外,临床如出现高血压、低血钾提示应减量,反之应增加剂量。每日口服 9α-氟氢皮质素 0.1mg,约相当于每日肌注 DOCA 2.5mg,或每月注射三甲基醋酸去氧皮质酮 62.5mg。此外,也可试用甘草流浸膏,每次 3～5ml(或用 1:4 稀释液 10～20ml),每日 2～3 次,剂量可酌情调整。甘草流浸膏具有去氧皮质酮的水盐调节

作用，其主要成分是甘草次酸，有保钠排钾的作用，但保钠作用较弱，最好与可的松联合使用。

此组药物之主要指征为在糖皮质激素治疗下虽供应足量食盐尚不能维持其血压、血钠浓度而仍有慢性失水、体重偏低的患者。故并非每一患者所必需。

上述各种激素疗法的剂量系一般患者所需，应用时必须注意个体化。在应激时，须增加糖皮质激素剂量，否则将诱发危象。轻的应激如感冒、拔牙，可将平时替代剂量加倍，应激过后，渐恢复至原剂量。尤其是在发生较重感染、手术等应激情况下，激素剂量必须迅速加大，根据病情每日可给皮质醇 100～300mg，以维持机体应激反应及抵抗力，数日后视病情需要而减至一般维持剂量。

在采用上述激素治疗过程中，尤其在初治阶段剂量未摸清前，必须注意测定出入液量、体重、血压，观察疗效及反应，定期随访血钠、钾、氯、糖等浓度，随时调整剂量。糖皮质激素过量时有欣快、失眠、躁狂等精神异常，甚至出现低血钾反应，应迅速减量。去氧皮质酮过量时有水肿、高血压、心脏扩大、心力衰竭、低血钾发生，即应减量或暂停数日，限制入钠及水量，加用口服利尿剂、氯化钾，后者每日 3 次，每次 1～2g。待体内水、钠过多现象消失后，必要时再用小剂量盐皮质激素。

有活动性结核者，应进行积极抗结核治疗（参见“第十一篇感染性疾病第十章细菌性疾病第二十六节结核分枝杆菌病”节）。糖皮质激素虽有利于结核病灶活动，甚而扩散，但应用适当剂量以补足生理需要，常能改善病情，并非禁忌。

危象发作时处理同急性肾上腺皮质功能减退。

大量维生素 C 长期治疗可使黑色素沉着减退，每日静注 1g（与葡萄糖液混合后用）数周后可逐渐见效。

【预后】

在严格使用内分泌、抗结核等治疗后，患者寿命大大延长，劳动力亦显著恢复，并可争取接近正常人。经随访观察继续治疗 7 年以上者，部分患者可完全停用激素或减至很小维持剂量。个别患者能正常妊娠及生育，但在分娩期应注意防治危象发作。小儿产前、产后生长发育可完全正常。治疗中患者抵抗力较低，易患呼吸道感染、胃肠功能紊乱，甚而导致危象发作，应予注意。

三、急性肾上腺皮质功能减退症

张朝云　俞茂华

【病因】

急性肾上腺皮质功能减退症（acute adrenocortical hypofunction）又称肾上腺危象（adrenal crisis）或艾迪生危象（Addisonian crisis）。这是危及生命的急症，如不立即抢救则可致死，本病常见病因如下。

1. 急性肾上腺皮质出血、坏死　最常见的病因是感染，从而导致肾上腺静脉细菌性血栓形成，严重败血症，最多见于脑膜炎双球菌感染。此外，出血热患者肾上腺严重出血时、肾上腺区域的外伤、高凝状态和严重烧伤均可出现急性肾上腺皮质出血、坏死。新生儿难产也可发生本病。

2. 肾上腺双侧全部切除，或一侧全切、对侧 90% 以上次全切除后，或单侧肿瘤切除而对侧已萎缩者，如术前准备不周、术后治疗不当或激素补给不足、停药过早等均可诱发本症。

3. 慢性肾上腺皮质功能减退者在各种应激状态下如感冒、过劳、大汗、创伤、手术、分娩、呕吐、腹泻、变态反应或骤停糖皮质激素治疗等均可导致本症。

4. 长期大剂量肾上腺皮质激素治疗过程中，由于患者垂体、肾上腺皮质已受重度抑制而呈萎缩，如骤然停药或减量过速，可引起本症。

【病理解剖】

主要病理为程度不等的肾上腺内出血，严重者双侧肾上腺几乎完全形成血肿，较轻者腺内有多处大片出血。新生儿患者有时血液经肾上腺包膜渗溢至腺周及腹腔中。在脑膜炎双球菌败血症并发本病患者肾上腺中常出现大片出血灶或无数小出血点，主要见于网状层及髓质，从而渗及束状层，球状层较少累及。组织中常表现细胞浸润，静脉内有许多血栓形成。

【临床表现】

本病可呈渐进性或突发性出现，不论起病形式如何，其临床表现均相似。

前驱症状有烦躁、头痛、厌食、腹泻、腹痛等。发热或高热，唇、指发绀，严重失水可出现皮肤松弛、眼球下陷、舌干、极度软弱、血压下降、呼吸加速等周围循环衰竭表现。于血压下降的早期，即使血压已很低，患者仍保持意识清醒及有警觉性，之后，血压可降至零，并可出现昏迷或木僵、惊厥等综合征，皮下或黏膜下可见广泛出血，瘀点或瘀斑，毒血症明显，且常并发弥散性血管内凝血。

肾上腺动静脉中血栓形成时，可出现骤起腹痛，酷似急腹症，疼痛位于患侧脐旁约在肋缘下 6.5cm，一般早期无高热、休克与心率及呼吸呈显著加速等表现。

肾上腺切除后发生本症可有两种症群。

（一）糖皮质激素缺乏型　出现于停止补充可的松治疗 1～2 日后，有厌食、腹胀、恶心、呕吐、疲乏嗜睡、肌肉僵痛、血压下降、体温上升等表现。严重者可有虚脱、休克、高热等危象。

（二）盐皮质激素缺乏型　由于术后补钠或摄入不足，加以厌食、恶心、呕吐、失水失钠，往往于症状发生 5～6 日出现疲乏软弱、四肢无力、肌肉抽搐，血压、体重、血钠、血容量下降而发生本症。

初生儿患本症虽无感染，但常有过高热（>41℃），心动过速，呼吸急促，发绀，惊厥，伴以瘀点及出血现象，有时肾上腺血肿巨大甚至可扪及。

原患慢性肾上腺皮质功能减退者，于本病时其色素沉着更为明显。急性起病者，其色素沉着可不明显。

【诊断】

若患有脑膜炎双球菌等败血症伴广泛出血者，经抗感染治疗虽曾一度好转，忽又出现高热、发绀、循环衰竭时，应疑及本症的可能。双侧肾上腺切除后8～12小时骤起高热、休克、昏迷及重度胃肠反应者，或慢性肾上腺皮质功能减退因应激而发生危象者，均应迅速诊断为此症而积极抢救。下列实验室指标有助于诊断：血皮质醇明显低于正常，血糖下降，血钠减少，但很少低于120mmol/L，血钾增高，但很少超过7mmol/L，中度酮症，血浆二氧化碳为15～20mmol/L，周围血嗜酸性粒细胞计数在本病患者常$>50\times10^6$/L（应除外合并寄生虫病及过敏性休克），此与非肾上腺疾病引起的休克时常$<50\times10^6$/L者不同。

应该警惕，在少数病例仅以血钾增高为主，提示急性肾上腺皮质激素缺乏。

在治疗早期应作咽、血、尿、痰细菌培养，如有神经系统症状或瘀点应怀疑脑膜炎双球菌性脑膜炎，并及时作脑脊液检查。

【防治】

对于已经有慢性肾上腺功能减退的患者，应加强宣教，特别强调在出现感染、手术等应激情况下须增加糖皮质激素的剂量。

本症病情危笃，应积极进行以下抢救措施。

（一）糖皮质激素治疗 迅速静脉滴注氢化可的松，初始2～4小时给予100～200mg（溶于5%葡萄糖盐水500ml中），此后根据病情每6～8小时给予100mg。如病情好转，第2、3天可减量为每6小时给予50～100mg，然后逐日减量，直至危象得以控制，病情稳定后可改为口服氢化可的松并逐渐减量恢复到非应激状态下的替代治疗剂量。总过程一般需1～2周，减量过快易导致病情反复恶化。如上述治疗尚未能维持血压，必要时可加用去氧皮质酮，剂量视病情而定。

（二）补液及纠正电解质紊乱 入水总量须视失水程度、呕吐等情况而定，一般第一日须补充5%葡萄糖盐水2500～3000ml以上，第二日后再视血压、尿量等调整剂量。补液时须注意电解质平衡，如失钠明显者，则初治期即采用5%葡萄糖盐水；呕吐、腹泻严重者，补充大量葡萄糖液后，应根据血钾情况适量补充氯化钾，每日可予2～3g。

（三）抗休克 如收缩压在80mmHg以下伴休克症状者经补液及激素治疗仍不能纠正循环衰竭时，应及早给予血管活性药物。

（四）抗感染 有感染者应针对病因予以治疗。

（五）对症治疗 包括给氧、对症治疗药物，必要时可予适量镇静剂，但不宜给吗啡及巴比妥盐类等。

（六）抗DIC治疗 诊断明确后及早采用肝素治疗。

四、选择性醛固酮过少症

张朝云 俞茂华

选择性醛固酮过少症（mineralocorticoid defficiency）即单发的低醛固酮血症（isolated hypoaldosteronism），而皮质醇分泌正常，主要病因包括低肾素性低醛固酮血症、醛固酮合成酶缺陷、药物诱导等。

低肾素性醛固酮过少症患者血浆肾素、血管紧张素低，限制钠的摄入、直立体位不能使醛固酮增高。静滴血管紧张素Ⅱ可使其分泌增多。常见于有轻度肾脏病变的老年患者，75%以上的病因为糖尿病肾病。吲哚美辛及其他前列腺素合成的抑制剂、β肾上腺素能受体阻断药能抑制肾素的释放并导致低肾素性低醛固酮血症。此外，手术切除分泌醛固酮的肿瘤也会导致一过性低醛固酮血症。

醛固酮合成酶（CYP11B2）缺陷是一罕见的常染色体隐性遗传疾病，该酶催化醛固酮合成的最后三个步骤。患者常在新生儿期表现为严重脱水、高血钾、代谢性酸中毒、生长迟缓等，随年龄增长病症往往减轻甚至没有任何临床表现。

【临床表现】

①低醛固酮血症引起继发性的与肾脏病变程度不平行的高钾血症，包括肌无力、心动过缓、心律失常、心脏传导阻滞、意识模糊等。血钾多高于5.5mmol/L。心电图示不同程度的高钾图形。②可发展为低钠血症。患者可有软弱无力、直立性低血压、昏厥等症状。③高氯性代谢性酸中毒。由于醛固酮减少，肾小管中Na^+-H^+交换减少，H^+潴留。此外，肾小管氨的分泌也减少。这种类型的代谢性酸中毒称为第4型肾小管酸中毒。④血、尿醛固酮皆低，皮质醇正常。

【治疗】

包括给予充分的钠盐、限制钾摄入以及使用盐皮质激素，新生儿及幼儿每日给予150μg/m²，成人可每日口服氟氢可的松0.05～0.15mg，剂量根据血钾、血压、体重等调整。部分患者可出现高血压或不易纠正的高血钾，可加用呋塞米（速尿）。

五、皮质醇增多症（库欣综合征）

李益明 俞茂华

15

皮质醇增多症（hypercortisolism），又称库欣综合征（Cushing syndrome），是肾上腺皮质疾病中最常见的一种，系由多种原因引起肾上腺皮质分泌过多糖皮质激素（主要

是皮质醇)所致。主要临床表现有满月脸、多血质、向心性肥胖、紫纹、痤疮、糖尿病倾向、高血压、骨质疏松等。本病多见于女性,男女之比约为 1∶2～1∶3。以 20～40 岁居多,约占 2/3。肾上腺病变可为双侧增生(最为多见)、腺瘤或癌。儿童患者癌较多。

【病因与发病机制】

本病的病因包括垂体或垂体外肿瘤分泌过多 ACTH、肾上腺皮质腺瘤、皮质癌、增生或其他原因导致的糖皮质激素分泌过多(表 15-3-2)。目前通常把本病分为依赖或不依赖 ACTH 的两种类型。前者包括垂体 ACTH 腺瘤(库欣病)、异位 ACTH 综合征,后者包括肾上腺腺瘤或癌、不依赖 ACTH 的双侧肾上腺大结节性增生或小结节性增生。根据相对发病率的高低分述如下:

(一) 垂体分泌 ACTH 过多　导致双侧肾上腺皮质增生。这是本病最主要的类型,约占 70%。继发于垂体瘤或垂体-下丘脑功能紊乱,称增生型皮质醇增多症或库欣病(Cushing disease)。其中以垂体 ACTH 微腺瘤(直径≤10mm)多见,占 80%～90%,大腺瘤(直径＞10mm)较少见,约占 10%。绝大部分垂体 ACTH 腺瘤为良性肿瘤,恶性极少见。相当一部分患者在摘除垂体腺瘤后可治愈,另一部分患者可再复发,可能与下丘脑-垂体功能紊乱有关。少数患者因垂体 ACTH 分泌细胞增生而导致本病,可能是下丘脑 ACTH 释放激素(CRH)分泌过多所致。在过度 ACTH 的刺激下,肾上腺皮质可表现为增生,主要是单纯性弥漫性增生,少数可表现为单侧肾上腺增生。

(二) 原发性肾上腺皮质肿瘤　原发性肾上腺皮质肿瘤包括良性和恶性肿瘤,其中皮质腺瘤约占本病 20%,肾上腺癌约占 5%,此组肿瘤绝大多数是单侧的,原发于双侧肾上腺皮质的腺瘤非常罕见。肿瘤组织自主性地分泌皮质醇,不受垂体 ACTH 的控制,由于大量皮质醇反馈抑制垂体 ACTH 释放,患者血中测不到 ACTH,使瘤外的肾上腺皮质(包括同侧和对侧)萎缩。肿瘤分泌皮质醇不受外源性糖皮质激素的抑制。肾上腺皮质腺瘤大多只分泌皮质醇,故临床上仅有糖皮质激素过多的表现,若临床出现盐皮质激素或性激素过多的表现,应考虑为肾上腺皮质癌。儿童患者癌肿发生率高,几乎占肾上腺癌总数的一半。

(三) 异位 ACTH 综合征　异位促肾上腺皮质激素综合征(ectopic ACTH syndrome)由于垂体-肾上腺外的肿瘤,产生类 ACTH 活性的物质(或类 CRH 活性物质),刺激肾上腺皮质增生分泌过量的皮质醇而发病。最多见的是肺癌,其次为胸腺癌、胰腺癌或胰岛细胞癌,其余为嗜铬细胞瘤、神经母细胞瘤、神经节及副神经节瘤、甲状腺髓样癌、支气管腺癌及类癌,其他包括卵巢、前列腺、乳腺、甲状腺、睾丸及胃癌和急性白血病等(表 15-3-3)。异位 ACTH 综合征的肿瘤,可分为显性肿瘤和隐性肿瘤两类。前者就诊时肿瘤容易发现,一般恶性程度高,病情发展快,自然病程仅数周至数月,都有原发肿瘤征象,多数以色素沉着、低血钾或低血钾性碱中毒为主要临床表现,而较少有典型的库欣综合征的表现。隐性肿瘤一般较小,恶性程度低,发展较慢,就诊时不易发现,病程可较长,患者可有典型的库欣综合征表现。由于临床和激素测定与库欣病很相似,两者有时较难鉴别。大剂量地塞米松抑制试验、岩下窦采血等检查有助于与库欣病作鉴别。

表 15-3-2　库欣综合征病因分类及相对发病率

一、内源性库欣综合征	
(一) ACTH 依赖性库欣综合征	
垂体性库欣综合征(库欣病)	60%～70%
异位 ACTH 综合征	15%～20%
异位 CRH 综合征	罕见
(二) ACTH 非依赖性库欣综合征	
肾上腺皮质腺瘤	10%～20%
肾上腺皮质腺癌	2%～3%
ACTH 非依赖性大结节增生(AIMAH)	2%～3%
原发性色素结节性肾上腺病(PPNAD)	罕见
(三) 假性库欣综合征	
大量饮酒	
抑郁症	
肥胖	
二、外源性库欣综合征	

表 15-3-3　导致异源性 ACTH 综合征的肿瘤类型及发病率

肿瘤类型	发病率
肺癌(小细胞肺癌或燕麦细胞癌)	19%～50%
支气管类癌	2%～37%
胸腺类癌	8%～12%
胰腺肿瘤(包括类癌、胰岛细胞癌)	4%～12%
嗜铬细胞瘤、神经母细胞瘤、神经节瘤、副神经节瘤	5%～12%
甲状腺髓样癌	0～5%
其他肿瘤*	＜1%

注:* 其他有报道可异位分泌 ACTH 的肿瘤有卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌、甲状腺癌、肾癌、唾液腺癌、睾丸癌、食管癌、胆囊癌、阑尾癌;胃肠类癌、肾类癌;急性髓细胞性白血病;黑色素瘤;肛管癌

(四) 不依赖 ACTH 的双侧小结节增生或小结节性发育不良　不依赖于 ACTH 的双侧结节状肾上腺增生,称为

原发色素性结节性肾上腺病(primary pigmented nodular adrenal disease,PPNAD)。系一种罕见的先天性疾病,可伴或不伴 Carney 综合征。多数病例可发现 *PRKAR1A* 基因突变,为常染色体隐性遗传,呈散发或家族性。常见于十几岁的青少年,比一般库欣综合征患者要年轻,临床表现轻重不一,部分患者的症状同一般库欣综合征,另一部分可伴有面、颈、躯干皮肤及口唇色素斑,还可伴有左心房黏液瘤、皮肤黏膜黏液样瘤、神经鞘膜瘤、睾丸肿瘤、垂体生长激素瘤等,称为 Carney 综合征。肾上腺结节可单侧或双侧,大小不等,直径一般<5mm。病理检查肾上腺正常或轻度增大或体积小,含多发小结节,由棕黄色到蓝黑色,结节含巨大的嗜酸性细胞,结节间皮质由萎缩的肾上腺细胞组成。双侧肾上腺切除是治疗的选择。

(五)不依赖 ACTH 的大结节性肾上腺增生(ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia, AIMAH) 尽管大结节性增生通常发生于 ACTH 依赖的库欣综合征的患者中,但不依赖 ACTH 的大结节性肾上腺增生(AIMAH)是库欣综合征独立罕见的病因。目前已发现抑胃肽(GIP)、精氨酸加压素(ADP)、β_2-肾上腺素能受体在肾上腺异常表达可引起 AIMAH。如餐后 GIP 分泌增多,而肾上腺皮质对内源性 GIP 高度敏感,造成进食后皮质醇分泌增多,同时又反馈抑制垂体和下丘脑,患者可表现为典型的库欣综合征,又称食物依赖性库欣综合征。

本病除上述原因外,还有假性库欣综合征(pseudo-Cushing syndrome),可能由于长时间处于应激状态(例如酗酒、抑郁、肥胖),使下丘脑 CRH 分泌增多而导致腺垂体分泌 ACTH 过多,进而引起双侧肾上腺增生和皮质醇分泌过多,临床症状可不明显或呈间歇性皮质醇增多症。去除其根本病因后,类库欣症状可完全消失。

外源性库欣综合征系长期应用较大剂量糖皮质激素引起,又称类库欣综合征,不属本病讨论范围。

【病理】

(一)肾上腺

1. 肾上腺皮质增生 由于 ACTH 增多而引起的库欣病,肾上腺增生一般为双侧性,极少数为单侧性,偶见肾上腺皮质增生合并对侧单发腺瘤者。增生之肾上腺常增大、增重,两侧总重量常在 14~20g 以上(单个重 7~10g 以上),有时可达 50g。切面呈皮质增厚,厚度一般在 1.5~2.5mm 之间,呈黄色或褐黄色。部分患者在增生的皮质中,尚有单个或多个针头大小的黄色结节。光学显微镜下见束状带增厚最明显,其中透明细胞增生肥大,细胞质呈空泡状,细胞核小而圆,多位于中央。细胞排列呈束状或巢状;少数以颗粒细胞增生为主,或两者都有,呈灶性结节状排列。有时束状带和网状带同时增生,球状带受压而萎缩。与 ACTH 分泌无关而可能与内源性抑胃肽有关的患者,常有双侧肾上腺增大伴多个结节,而肾上腺的非结节部位的组织学改变不定,可呈萎缩、正常或增生。患者的肾上腺皮质含许多对 ACTH 高度敏感的细胞。PPNAD 之肾上腺切面呈黑色或棕色,结节无包膜,非结节部分的肾上腺皮质常萎缩。显微镜下结节含大清亮细胞。

2. 肾上腺皮质腺瘤 腺瘤呈圆形或椭圆形,暗赭红色,表面光滑,包膜完整。有时表面附着受压而萎缩的肾上腺组织。腺瘤直径为 2~5cm,重 10~17g,有时可达 6~8cm,重 50~100g(较大有可能发生癌变)。切面呈黄色或褐黄色或淡红色,质致密,均匀状或分叶状。光镜下示透明细胞及颗粒细胞,呈方形或多角形,排列成束状、团状、巢状或片状,大小形态较一致,与原来束状带及网状带相似。有时呈腺管状排列,多数属伊红色细颗粒细胞,少数为空泡状透明细胞,相互交错,形成腺瘤。

3. 肾上腺腺癌 腺癌与腺瘤在形态学上较难区别,因腺瘤细胞往往也有异型和核分裂,因此,不能只根据细胞的形态来决定肿瘤的良、恶性,而必须看肿瘤细胞是否浸润或穿过包膜。腺癌生长较快,体积较腺瘤大,直径在 6~10cm 以上,复旦大学附属华山医院曾见 1~2kg 重者,直径可达 10~15cm,国外报道有大于 4kg 者,往往与邻近脏器粘连或有广泛浸润而不易分离。癌表面往往呈结节状,切面常见出血、坏死,有异型腺癌细胞和核分裂,浸润或穿过包膜,可见癌细胞栓塞于肾上腺静脉,或侵入淋巴结,且可转移至肝、肺及脊柱等组织。腺瘤和腺癌以外的肾上腺组织往往受压或被抑制而萎缩。

4. 大结节样肾上腺增生(MAH) 肾上腺常整体增大,结节可呈分叶状,结节外无包膜,常呈黄色,肾上腺皮质扭曲增厚。结节间的肾上腺组织也增生。

(二)垂体 库欣病患者 80%~90%在垂体内有微腺瘤(直径≤10mm),由分泌 ACTH 细胞组成,约有 10%为大腺瘤(直径>10mm),除分泌 ACTH 细胞外,还可由分泌 TSH、GH 等细胞组成,绝大多数为良性,由于瘤体大,常使蝶鞍扩大。采用电镜观察或免疫荧光细胞鉴定后发现,细胞内有分泌颗粒。双侧肾上腺全切后发生 Nelson 综合征的患者,亦可见垂体瘤(约占 4%),此组腺瘤能分泌大量 ACTH 或其前体,为含有 ACTH 与 β 促脂素(β-LPH)的大分子肽,称阿片促黑色素细胞-促皮质激素原(proopiomelanocortin,POMC)。

(三)其他病理变化 本病中其他较常见的病理变化为骨质疏松,肌肉及纤维组织萎缩,常伴以病理性骨折与脊柱椎体呈鱼骨样或楔形压缩畸形;心肌脂肪变性,左心室肥大,皮下毛细血管及静脉管壁变薄,有渗血倾向;肾小管可出现钙盐沉着及肾结石;胰腺可有局限性脂肪坏死及胰岛增生;卵巢萎缩,部分患者呈多囊卵巢;睾丸常萎缩,生精小管细小,精子生成停止于精原细胞阶段,间质细胞近于消失;肝细胞脂肪浸润,晚期肝大,有时有来自肾上腺皮质癌的转移灶。肾上腺外癌肿引起本病者可有多处转移灶。

【临床表现与病理生理】

本病的临床表现系由于大量皮质醇引起代谢紊乱及多器官功能障碍所致。起病多缓慢，病程较长，尤以增生型发展最慢，从起病到诊断平均约3年余；其次为腺瘤1～2年；腺癌发展快，病程短，一般于1年内可确诊。极少数患者病情可停留于某阶段，甚至自行缓解。临床表现按病理生理分述如下（表15-3-4）：

表15-3-4　库欣综合征的症状和体征

症状或体征	频率（%）
向心性肥胖	79～97
多血质	50～94
糖耐量受损	39～90
乏力及近端肌病	29～90
高血压	74～87
心理异常	31～86
皮肤瘀斑	23～84
女性多毛	64～81
月经稀少或闭经	55～80
阳痿	55～80
痤疮、皮肤油腻	26～80
紫纹	51～71
水肿	28～60
背痛、病理性骨折	40～50
多饮、多尿	25～44
肾结石	15～19
色素沉着	4～16
头痛	0～47
突眼	0～33
皮肤真菌感染	0～30
腹痛	0～21

（一）肥胖　不少病例以肥胖起病。一般有特殊体态，呈向心性肥胖，以面、颈、胸部及腹部较明显，患者面如满月，红润多脂，颈背部脂肪堆积，隆起似水牛背，腹大似球形，四肢相对瘦细。个别患者可有严重肥胖，特别是儿童患者。本病患者肥胖出现早而快为其特征。此种脂肪特异性分布的原因尚未完全明了。皮质醇对脂肪代谢的作用是动员脂肪，促进甘油三酯分解为甘油及脂肪酸，同时抑制脂肪合成，阻抑葡萄糖进入脂肪细胞而转化为脂肪。另一方面，皮质醇抑制葡萄糖利用，促进糖异生使血糖增高，刺激胰岛β细胞分泌胰岛素，而促进脂肪合成。由于全身不同区域的脂肪组织对皮质醇和胰岛素的敏感性可能不同，四肢对皮质醇的动员脂肪作用较面颈部和躯干部敏感，使四肢的脂肪组织动员分解而再沉积于躯干部，加之蛋白质分解使四肢肌肉萎缩，从而形成典型的向心性肥胖。近年来有人认为，这种向心性肥胖可能是由于糖皮质激素过量所致的高胰岛素血症与胰岛素抵抗共存所引起的临床表现（图15-3-9、图15-3-10）。



图15-3-9　皮质醇增多症（脸部照片）
脸色红润多脂，形圆似满月

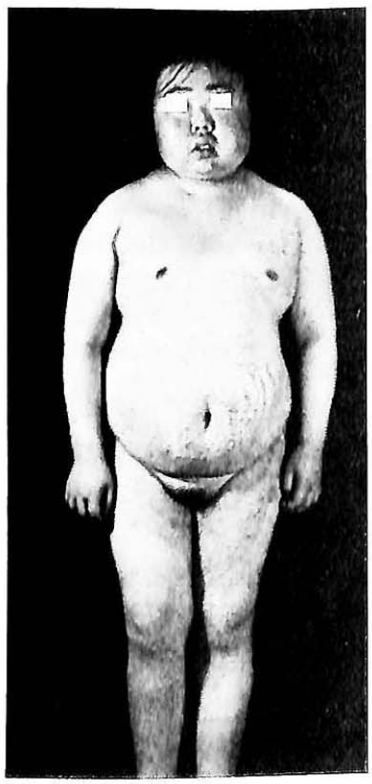


图15-3-10　皮质醇增多症（全身照片）
示典型面貌及向心性肥胖体态，下腹对称性紫纹，四肢相对瘦小

（二）糖代谢紊乱的表现 皮质醇抑制葡萄糖进入脂肪、肌肉、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞及成纤维细胞、皮肤等组织进行酵解和利用。同时还加强肝脏糖原的异生作用，肝内增加糖原异生的酶（葡萄糖-6-磷酸酶和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶）活性促进成糖氨基酸、乳酸、甘油及脂肪酸等在肝内转化为葡萄糖。于是肝糖原增多，肝糖输出也增多。血糖往往增高，60%～90%的患者糖耐量减退，严重者出现继发性糖尿病，占本病中10%～30%，曾称类固醇性糖尿病。糖皮质激素引起的糖尿病其发病过程与2型糖尿病有相似之处，即胰岛素抵抗-β细胞功能受损；但亦有不同之处，糖皮质激素引起的糖尿病发展较快，但具有可逆性。患者对胰岛素治疗往往不敏感，但糖尿病酮症酸中毒较少见，皮质醇增多症被控制后，糖耐量可望恢复正常。

（三）蛋白质代谢紊乱的表现 皮质醇能促使肝外蛋白质分解，形成氨基酸，其中成糖氨基酸经肝脏转化为肝糖原和葡萄糖，使糖异生加强，还能抑制氨基酸被肝外脂肪、肌肉、皮肤、骨骼等组织摄取而合成蛋白质，使机体处于负氮平衡状态，从而影响皮肤、肌肉、骨骼等组织的生长和修复过程。临床上出现蛋白质过度消耗状态。①皮肤：上皮细胞及皮下结缔组织萎缩使皮肤变薄，呈透明样。由于毛细血管脆性增加，轻微皮肤创伤即可引起擦伤、出血及皮下瘀斑。尤其易发生于上臂、手背与大腿内外侧等处。在下腹部、臀外部、大腿内外侧、腋窝周围、乳房等处因皮下脂肪沉积，皮肤紧张而更薄，皮下弹力纤维断裂，可通过菲薄的皮肤透见红色，形成典型的皮肤紫纹，其特征为对称性，中段较宽而两端较细。有此体征者占50%～70%（图15-3-11）。晚期皮肤更薄而松弛，可呈紫红色大理石样花纹。②全身肌肉萎缩，尤以四肢为甚，致使四肢瘦小无力。③儿童患者生长发育受抑制，以致身材矮小羸弱。

（四）高血压 高血压为本病常见的临床症状，约见于75%以上的患者。高血压的严重程度不一，50%以上患者舒张压超过100mmHg。一般在疾病的早期，血压只稍升高。病程长者，高血压的发生率增加，且严重程度也成比例地增加。个别患者早期血压即很高，可高达250/140mmHg。长期高血压可导致心、肾、视网膜的病理变化，心脏可肥大或扩大，严重者可出现心力衰竭和脑血管意外。皮质醇增多症患者引起高血压的机制包括皮质醇激活肾素-血管紧张素系统；增强心血管系统对血管活性物质的正性肌力和加压反应，这些活性物质包括儿茶酚胺和（或）血管加压素和血管紧张素Ⅱ；抑制血管舒张系统，包括一氧化氮合酶、前列环素和激肽-缓激肽系统；糖皮质激素的内在盐皮质激素活性，如除皮质醇外，还分泌中间代谢产物，如11-去氧皮质酮、皮质酮及18-羟去氧皮质酮使体内水钠潴留，并易引起血管痉挛。此外，还可能通过糖皮质激素和盐皮质激素受体作用于中枢神经系统，从而对心血管调节产生增压效应。广泛小动脉硬化，可能是高血压的后果，也可加重高血压。在本病患者高血压发病中，上述各种因素之间的关系尚不清楚。但皮质醇过量是高血压的主要因素。血压的24小时节律变化与皮质醇的分泌水平同步，有80%患者皮质醇水平恢复正常后，血压可有不同程度下降或可能降至正常。久病者常伴有肾小动脉硬化，因而在治疗后血压仍不能降至正常。



图 15-3-11 皮质醇增多症（腹部照片）
示腹部脂肪沉积、粗大棱形对称性紫纹，腹壁皮肤菲薄有体癣

（五）骨质疏松 本病患者约有50%出现骨质疏松，以胸椎、腰椎及骨盆最明显，患者常诉胸、背及腰部疼痛，严重者可出现佝偻畸形，身高缩短，胸骨隆起，肋骨等多处病理性骨折，约有20%可出现脊椎压缩性骨折。引起骨质疏松的主要机制是：糖皮质激素直接作用于成骨细胞，抑制骨形成；减少肠钙的吸收并降低肾小管对钙的重吸收，从而导致低血钙和继发性甲状旁腺功能亢进；间接作用于卵巢和睾丸，抑制性激素的分泌。此外，与大量皮质醇促进蛋白质分解有关，促使胶原和骨基质分解，钙盐沉着困难。以致患者脊椎骨、颅骨、盆腔骨及肋骨等常广泛脱钙。皮质醇可促进尿钙排出，使尿钙明显增多，久病者形成肾结石伴尿路结石症群。

（六）电解质代谢紊乱和酸碱平衡失常 本病患者电解质大多正常。如有明显低钾低氯性碱中毒，提示患肾上腺癌或重症增生型或异源性ACTH综合征可能。腺瘤甚少发生这种情况。极少数患者可因潴钠而有轻度水肿。

（七）多毛及男性化 由于雄激素分泌过多，80%患者有多毛，一般为细毳毛，分布于面部、颌下、腹部及腰背部，多伴有皮脂增多及痤疮。中年以上可有秃顶。肾上腺皮质癌的女性患者约有20%出现男性化（乳房萎缩、阴毛菱形分布、阴蒂肥大），但明显男性化者少见。

（八）性功能异常 过多糖皮质激素对下丘脑-垂体-肾上腺轴的各位点均有抑制作用，不仅可通过抑制垂体促

性腺激素及 ACTH 的释放而减少性激素的产生，而且可直接作用于肾上腺，减少性激素的产生，因此，约有 75%的生殖年龄的女性患者出现月经紊乱、继发性闭经，难以受孕，但少数轻症患者月经可一直正常甚至正常妊娠。部分库欣病患者由于肾上腺雄激素分泌过多，可合并多囊卵巢综合征。男性患者睾酮生成减少，睾丸小而软，阴茎缩小，性欲减退，阳痿及前列腺缩小。

（九）精神症状　约有 2/3 患者有精神症状，轻者表现为失眠、情绪不稳定、烦躁易怒、焦虑、抑郁、注意力不集中、欣快感、记忆力减退等。重者可有精神变态，可发生类偏狂、精神分裂症或忧郁症等。这些症状可能与大量皮质醇减少了 γ-氨基丁酸（抑制性神经递质）的浓度有关。患者大脑皮质处于兴奋状态还与激素对神经系统的直接作用及高血压、动脉硬化、失钾等有关。如本病由垂体大腺瘤所致，患者可发生头痛、视力减退及视野缺损等压迫症，但较少见。

（十）造血与血液系统病变　皮质醇可刺激骨髓，使红细胞生成增多，血红蛋白含量增高，有时分别高达 5.5×10^9/L（550 万/mm^3）和 170g/L 以上，引起多血质、脸红、唇紫和舌质瘀紫等红细胞增多症表现。皮质醇可使骨髓储备池释放中性粒细胞增多，而使血液中白细胞进入组织减少，并使嗜酸性粒细胞脱粒变性，增殖周期延长，促使淋巴组织萎缩，故中性粒细胞增多而嗜酸性粒细胞减少，单核细胞和淋巴细胞也减少。

（十一）对感染的抵抗力减弱　长期皮质醇增高促使蛋白质呈负平衡，抑制体液免疫和细胞免疫，抑制抗体形成与炎症反应。使单核-吞噬细胞的吞噬作用和杀伤能力减弱；中性粒细胞向血管外移行至炎症区者减少，活动能力减低，吞噬作用减弱；皮质醇增高还可使淋巴细胞溶解并抑制其增生，使抗体产生减少；单核细胞（组织中吞噬细胞的前身）到达炎症区者亦减少，不利于消灭抗原。故本病患者对感染的抵抗力明显减弱，容易感染某些化脓性细菌、真菌和病毒性疾病。在皮肤黏膜交界处常有真菌感染，如花斑癣、趾甲真菌病及口腔念珠菌病等。患者感染往往不易控制，甚而发展为败血症和毒血症。加之患者可因皮质醇增多而发热等机体防御反应被抑制，易造成误诊，后果常严重。

（十二）色素沉着　重症库欣病或异位 ACTH 综合征患者因垂体产生大量 ACTH、β-LPH、N-POMC，其内均含促黑素细胞活性的肽段，故患者皮肤色素加深，具有一定的诊断意义。

除上述典型症状外，尚有各种特殊表现，个别患者病情呈周期性或间歇性，在非发作期，临床表现和各种实验室检查可完全恢复正常；儿童患者如有癌肿者可以生长迟缓或性早熟为主要症状；本病女性患者还可合并多囊卵巢和多囊卵巢综合征。

总之，由于本病病因、病理不同，起病年龄、性别不同，病程和并发症等因素，致临床症状错综复杂，除典型症状外，必须注意特殊表现，方可免于误诊和漏诊。

【诊断与鉴别诊断】

本病诊断可分两步进行。首先应肯定有否皮质醇分泌过多的证据，即功能诊断，然后确定病因和肾上腺皮质病理性质与部位，即病因病理诊断。在进行功能诊断前首先须明确外源性糖皮质激素类药物使用史（包括口服、直肠用、吸入、外用、相关中草药等）。在功能诊断时，同时需要与一些可增加皮质醇分泌的生理或病理状态（例如单纯性肥胖、多囊卵巢综合征、代谢综合征、抑郁或其他心理疾病、大量饮酒、未控制的糖尿病、妊娠等）进行鉴别诊断（图 15-3-12、图 15-3-13）。

（一）临床表现　典型临床表现已如前述。本病患者早期往往缺乏特异性表现，应在以下高危人群中认真筛查，以早期检出亚临床、轻型患者：①中心性肥胖伴以下特征之一者：满月脸、多血质、锁骨上窝脂肪垫、瘀斑或紫纹、近端肌病、多毛、皮肤真菌感染、焦虑等精神症状；②代谢综合征，特别是血压、血糖等控制不佳的肥胖糖尿病患者；③多囊卵巢综合征患者；④低促性腺激素的性功能障碍者；⑤不明原因的早发性骨质疏松，尤其是肋骨骨折等患者。

（二）初步检查　对临床高度怀疑皮质醇增多症的患者须进行以下检查中的两项检查：

1. 血清皮质醇昼夜节律　正常人血清皮质醇水平有明显昼夜节律（上午 8～9 时皮质醇水平最高，午夜最低），本病患者血浆皮质醇水平增高且昼夜节律消失，晚上及午夜低于正常不明显，甚而较午后水平高。目前采用的评判标准：睡眠状态午夜血清皮质醇＞1.8μg/dl（敏感性 100%，特异性 20.2%）或清醒状态下血清皮质醇＞7.5μg/dl（敏感性大于 96%，特异性 87%），提示皮质醇增多症可能性大。

2. 24 小时尿游离皮质醇（UFC）　由于 24 小时尿皮质醇每日有波动，一般进行两次及以上，同时测定 24 小时尿肌酐来协助判断留取尿液是否准确。根据检测试剂盒不同，24 小时 UFC 的正常值一般小于 220～330nmol/24h（80～120μg/24h）之间。本病患者 24 小时 UFC 高于正常上限。但在入水量增加（＞5L/天），任何增加皮质醇分泌的生理或病理状态都会使 24 小时 UFC 升高而出现假阳性结果；中重度肾功能不全的患者（GFR＜60ml/min）可出现 24 小时 UFC 降低的假阴性结果。24 小时 UFC 仅是一项筛查检查，在 8%～15%的皮质醇增多症患者可表现为 24 小时 UFC 正常，同时；如发现 24 小时 UFC 升高则需另一项检查阳性才能确诊皮质醇增多症。17-羟皮质类固醇（17-OHCS）、17-酮类固醇（17-KS）由于其受干扰因素多，假阳性及假阴性率均高，目前已很少应用。

3. 午夜唾液皮质醇测定　近年来国外趋向于测定唾液皮质醇（salivary cortisol，SAC）来反映血清游离皮质醇水平。与血清不同的是 SAC 主要以游离形式存在，由于其标本易采集和室温下存放稳定的特点，尤适用于门诊筛查，据

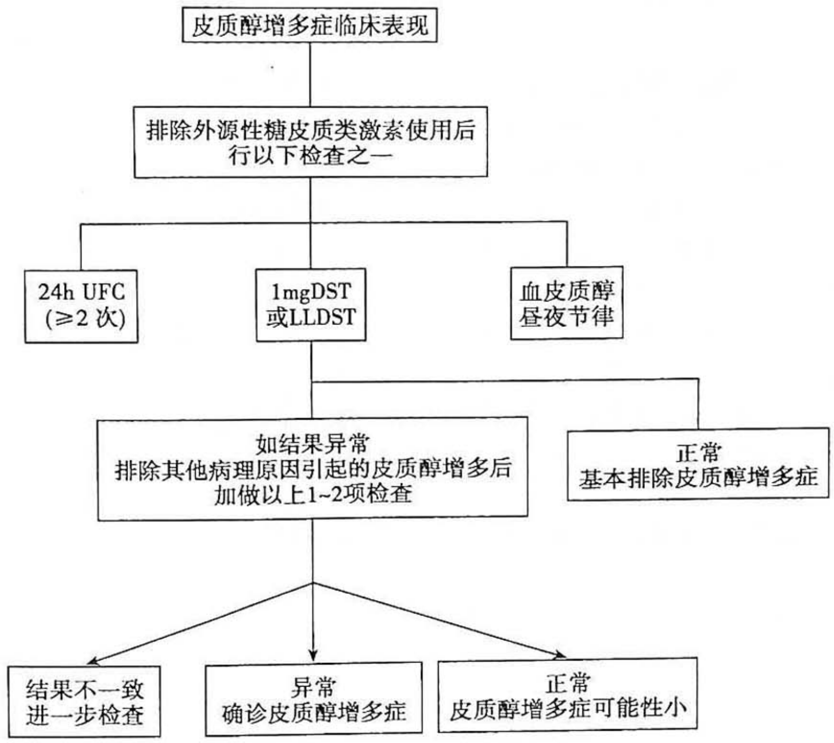


图 15-3-12 库欣综合征诊断流程

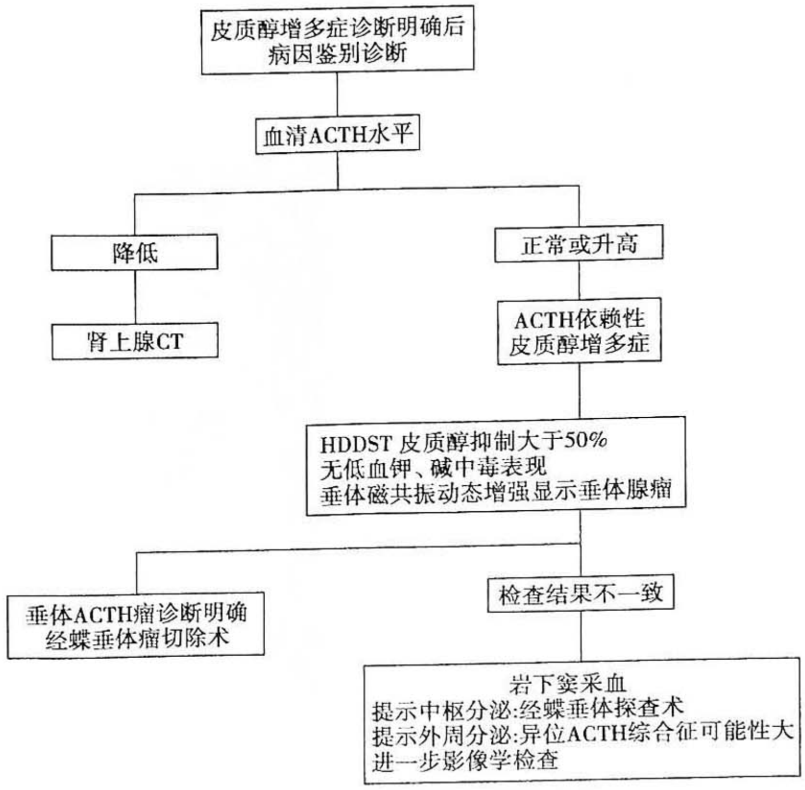


图 15-3-13 皮质醇增多症病因鉴别诊断流程

文献报道其敏感性和特异性在95%～98%之间，国内上海瑞金医院报道其敏感性和特异性可达100%和91.4%。然而目前国内唾液皮质醇检测尚未广泛开展。

（三）进一步检查 当初步检查异常时，行午夜一次法或经典小剂量地塞米松抑制试验来确定是否存在皮质醇增多症。

1. 午夜一次法小剂量(1mg)地塞米松抑制试验(dexamethasone suppression test, DST) 第一天晨8am取血测定基础血清皮质醇后，于午夜23:00～24:00间口服地塞米松1mg，次日晨8am取血测定血清皮质醇。目前国际上采

用的切点为服药后血清皮质醇小于 1.8μg/dl(敏感性大于95%,特异性约 80%)。

2. 48 小时经典法小剂量地塞米松抑制试验(Low dose desamethasone suppression test,LDDST)　与 1mg DST 相比,因其能提高特异性,有些中心倾向于采用该项检查。口服地塞米松 0.5mg,每 6 小时 1 次,连续 2 天,服药前和服药后第二天测定 24 小时尿游离皮质醇,也可服药前后测定血皮质醇进行比较。服用地塞米松第二天 24 小时 UFC 下降至 27nmol/L(10μg/24h)以下,或口服地塞米松 2 天后血皮质醇小于 1.8μg/dl,基本可排除皮质醇增多症。极个别库欣病患者,小剂量地塞米松抑制试验时血皮质醇低于 1.8μg/dl,此时应结合临床表现和其他检查结果进行判断。

(四)皮质醇增多症病因学检查

1. 血浆 ACTH 测定　主要用于鉴别 ACTH 依赖性和 ACTH 非依赖性皮质醇增多症。一般用免疫放射分析法测定。晨 8am ACTH<10pg/ml 提示 ACTH 非依赖性,ACTH>20pg/ml 提示 ACTH 依赖性。如 ACTH 在 10~20pg/ml 之间,建议行 CRH 兴奋试验或 DDAVP 兴奋试验测定 ACTH。

2. 大剂量地塞米松抑制试验(high dose dexamethasone suppression test,HDDST)　目前有几种大剂量 DST 的方法,包括口服地塞米松 8mg/天×2 天(2mg,Q6h)的经典大剂量 DST、单次口服 8mg 地塞米松的过夜大剂量 DST 和静脉注射地塞米松 4~7mg 的 DST。经典大剂量 DST 法为服药前和服药第二天测定 24 小时尿 UFC,过夜大剂量 DST 和静脉注射地塞米松 DST 法为用药前后测定血皮质醇进行比较,较基础值下降大于 50%为切割点。下降不足 50%为不能被抑制(阳性)。垂体 ACTH 腺瘤 90%可能被抑制,而异位 ACTH 综合征和肾上腺肿瘤患者则 90%不能被抑制。

3. 美替拉酮(化学名双吡啶异丙酮,SU4885,metyrapone)试验　此药可抑制肾上腺皮质激素生物合成中所需的 11-β 羟化酶,从而抑制皮质醇、皮质酮等合成,形成多量 11-去氧皮质醇等中间代谢产物,以致尿中 17-OHCS 排量显著增加。750mg 美替拉酮 Q4h 口服 1 天后,库欣病的患者血清 ACTH 明显升高,伴 24 小时尿 17-OHCS 升高。大部分异位 ACTH 综合征的患者没有反应。美替拉酮试验最初是用来区分库欣病和原发性肾上腺性库欣综合征,目前可通过检测血清 ACTH 以及肾上腺 CT 鉴别。采用这个试验鉴别库欣病和异位 ACTH 综合征并不可靠,且国内缺乏该药,临床极少采用此试验。

4. CRH 兴奋试验(CRH stimulation test)　一般认为,给予外源性 CRH 后,库欣病患者的 ACTH、F 及其代谢产物升高,而肾上腺皮质肿瘤或异源性 ACTH 综合征患者则不受影响(Kaye 标准:CRH 刺激后,血 F 升高 20%以上,血 ACTH 升高 50%以上为阳性反应)。目前临床上因缺乏 CRH 试剂,较少应用。

5. 去氨加压素兴奋试验(desmopressin stimulation test)　静脉注射 DDAVP 10μg,用药前及用药后每隔 15 分钟取血测定血 ACTH 和皮质醇,直至 1~2 小时。用 DDAVP 后血皮质醇升高达到或超过 20%,血 ACTH 升高达到或超过 35%判断为阳性。可作为 ACTH 依赖性库欣综合征的诊断与鉴别诊断,但 20%~50%的异位 ACTH 综合征的肿瘤 DDAVP 试验也为阳性,故该检查的敏感性及特异性均不高,目前国内尚未广泛应用于临床。

6. 双侧岩下窦插管取血(bilateral inferior petrosal sinus sampling,BIPSS)　为鉴别垂体 ACTH 腺瘤和异位 ACTH 综合征的金标准。经股静脉插管至双侧岩下窦后,测定外周血及双侧岩下窦血浆 ACTH,血清 ACTH 的岩下窦(IPS):外周(P)比值在基线状态≥2 提示库欣病,DDAVP 刺激后≥3 提示库欣病,反之提示为异位 ACTH 综合征。该项目仅在国内少数几家中心进行。该检查敏感性和特异性可达 95%~99%。

(五)影像学检查

1. 肾上腺及蝶鞍区检查　肾上腺部位检查目前多采用 CT 扫描或磁共振,B 型超声波检查及放射性碘化胆固醇扫描等,肾上腺皮质肿瘤常可显示肿瘤阴影,如肿瘤阴影巨大,直径在 6~10cm 以上者可能为肾上腺皮质癌,增生者常示双侧肾上腺增大。鞍区磁共振动态增强对垂体大小及是否有大小腺瘤颇有帮助(图 15-3-14、图 15-3-15、图 15-3-16)。

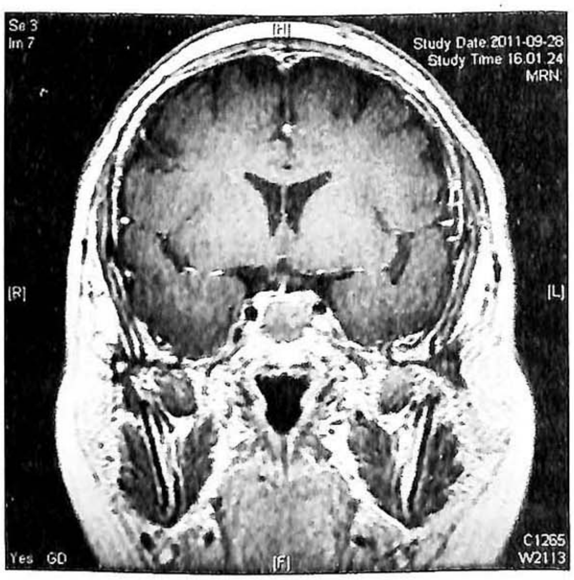


图 15-3-14　垂体 ACTH 大腺瘤

2. 其他 X 线检查　脊柱、颅骨、盆腔骨等明显骨质疏松或病理性骨折,广泛脱钙。小部分增生型患者示蝶鞍扩大。由于大部分引起异位 ACTH 分泌的肿瘤位于胸腔,在临床怀疑异位 ACTH 综合征时,首先行胸部薄层 CT。也可行 PET-CT 或全身奥曲肽扫描明确诊断。

不同病因所致皮质醇增多症的鉴别诊断详见表 15-3-5。

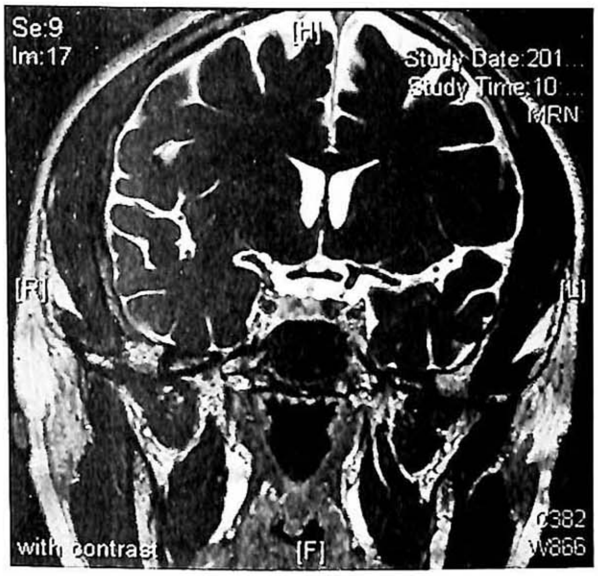


图 15-3-15 垂体 ACTH 微腺瘤

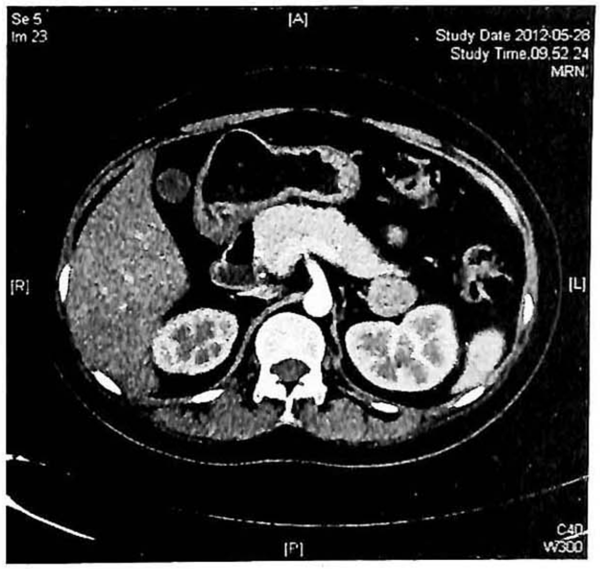


图 15-3-16 左侧肾上腺腺瘤伴对侧肾上腺萎缩

表 15-3-5 皮质醇增多症中四种不同病因的鉴别诊断

	肾上腺皮质增生（垂体 ACTH 腺瘤）	肾上腺皮质腺瘤	肾上腺皮质腺癌	垂体-肾上腺外癌肿（异源性 ACTH 综合征）
（一）临床表现				
起病及临床表现	缓慢	较慢	较快	快
病程	较长（诊断前平均 3 年）	中度（平均 1 年 10 月）	短（<1 年）	短（<1 年）
色素沉着	++	○	○	++→++++
泌乳	○→+	○	○	○
性征异常	○	○	+	○
低钾低氯性碱中毒	○→+	○	常有	常有
（二）实验室检查				
尿 17-OHCS/24h	一般中度增高，>102μmol/L(30mg)	同增生	明显增高，>170μmol/L(50mg)	同癌
尿 17-KS/24h	一般中度增高，>68μmol/L(20mg)	正常或增高	明显增高>170μmol/L(50mg)	同癌
大剂量地塞米松抑制试验	+→○	○	○	○
SU4885 试验	++(2×)	○	○	○→+
血浆 ACTH 测定(pg/ml)上午 8 时	+→++(50～400)	-(<10)	-(<10)	++→++++(400～1000)
血浆皮质醇(nmol/L)				
上午 8 时	828(30μg/dl)	966(35μg/dl)	966(35μg/dl)	1380(50μg/dl)
下午 4 时	690(25μg/dl)	690～966(25～35μg/dl)	966(35μg/dl)	1380(50μg/dl)

续表

	肾上腺皮质增生（垂体 ACTH 腺瘤）	肾上腺皮质腺瘤	肾上腺皮质腺癌	垂体-肾上腺外癌肿（异源性 ACTH 综合征）
（三）影像学检查				
放射性碘化胆固醇肾上腺扫描	两侧轻度增大	瘤侧显像，增大	癌侧显像或不显像	两侧轻度增大
蝶鞍区断层摄片：CT、MRI	少数增大，肿瘤可见	不变	不变	不变
肾上腺扫描：B 超、CT、MRI	两侧显像，增大	肿瘤侧显像，增大	肿瘤侧显像或不显像	两侧显像，增大

【治疗】

在病因治疗前，对病情严重的患者，最好先采取措施对症治疗以改善并发症。例如有低血钾的患者，应适当补钾；有继发性糖尿病者，应进行饮食治疗，必要时予口服降糖药或应用胰岛素，使血糖降至正常。本病所致继发性高血压多为顽固性，通常需要两种以上不同类型的降压药联合应用，如钙拮抗药、血管紧张素转换酶抑制剂、利尿剂等。蛋白质分解过度症状明显者（如肌无力、骨质疏松等），可予苯丙酸诺龙或睾酮治疗，以促进蛋白质合成。骨质疏松明显者可补充钙剂和维生素 D 及二膦酸盐等。有感染时，应及时用抗生素控制感染。病因治疗按病变性质不同可有不同选择。

（一）库欣病治疗　可归纳为手术、放射治疗、药物治疗三种治疗方法。

1. 手术治疗　分垂体及肾上腺手术两种：

（1）垂体手术：有蝶鞍扩大及垂体大腺瘤者须做开颅手术治疗，尽可能切除肿瘤。蝶鞍不扩大者，约有 80%以上垂体存在微腺瘤，可采取经蝶窦垂体微腺瘤切除术的治疗，一旦切除腺瘤，患者的临床症状可获缓解或消失。基本治愈的标准是不需长期糖皮质激素替代治疗和保留一个完整的下丘脑-垂体轴。有资料统计手术治愈率不到 65%。术后可发生暂时性垂体肾上腺皮质功能不足，需短期糖皮质激素替代治疗，直至垂体-肾上腺功能恢复正常（一般需要 9～12 个月）。选择性经蝶窦垂体手术后的严重并发症（如垂体功能低下、脑脊液鼻漏、脑膜炎、视力及动眼神经功能损害）很少见。术后许多患者病情能获长期效果。

（2）肾上腺手术：垂体手术开展前，双侧肾上腺完全切除或次全切除（切除 90%以上）是治疗本病的经典方法。它作用迅速，手术死亡率和术后并发症如肺栓塞和深静脉血栓的发生率较低。双侧肾上腺完全切除的缺点是造成永久性肾上腺皮质功能减退和进行性垂体肿瘤增大而发生 Nelson 综合征（Nelson syndrome）。Nelson 综合征发生率为 5%～10%，儿童发生此症的百分率更高。肾上腺次全切除一般不需替代治疗，也不形成 Nelson 综合征，但复发率很高。不论肾上腺全切或次全切除后，为了避免 Nelson 综合征或复发，应继续以垂体放射治疗；且必须作好手术前准备和术后激素补充替代治疗。目前双侧肾上腺切除术仅适用于其他治疗方法失败且药物治疗不能长期耐受的患者。

2. 垂体放射治疗　由于经蝶垂体手术的广泛开展，垂体放射治疗皮质醇增多症较少应用。分子外照射治疗或立体定向放疗都能够在 3～5 年内使约 50%～60%患者的高皮质醇血症得到控制。垂体放疗后均有可能在短期控制后复发，也可出现全垂体功能减退，须定期随访。

3. 药物治疗　目前对本病的药物治疗虽有不少新的进展，但不少尚处于研究阶段，须进行大量临床试验来证实其疗效。药物治疗的靶点包括抑制 ACTH 的合成和分泌、抑制糖皮质激素的合成和分泌，以及阻断外周糖皮质激素的效应。

（1）抑制垂体 ACTH 合成的药物：目前临床上仍无特效药物能抑制库欣病患者腺垂体分泌 ACTH。既往报道的 5-羟色胺拮抗剂、多巴胺受体激动剂、PPAR-γ 受体激动剂等均效果不显著。已上市的生长抑素类似物（奥曲肽，octreotide 和兰瑞肽，lanreotide）对库欣病无效。近期有研究显示另一新型生长抑素类似物 Pasireotide（SOM230）可有效降低垂体腺瘤分泌 ACTH，改善症状并提高患者生活质量，但仍需进一步三期和四期临床试验进行验证。

（2）抑制糖皮质激素合成的药物：（表 15-3-6）氨鲁米特（氨基导眠能）可抑制胆固醇转变为孕烯醇酮；米托坦（双氯苯二氯乙烷）（O，P′-DDD）是 3β-羟脱氢酶阻断药，对肾上腺有破坏作用；酮康唑（用于治疗真菌感染的药物）能通过抑制肾上腺细胞色素 P450 所依赖的线粒体酶，而阻滞类固醇激素合成。并减弱皮质醇对 ACTH 的反应；美替拉酮为肾上腺皮质 11β-羟化酶抑制剂。

（3）糖皮质激素受体拮抗剂：米非司酮（mifepri-stone，RU486）有助于缓解临床症状，但对垂体、肾上腺病变几乎无作用，用药量为每天 5～22mg/kg，长期应用可使 ACTH

表 15-3-6 抑制肾上腺皮质合成类固醇药物的特点

药物	作用部位	作用机制	每日用量	主要副作用
邻对氯苯二氯乙烷（米托坦）	肾上腺皮质	3β-羟脱氢酶阻断药诱导束状带、网状带坏死	2～4g	恶心、呕吐、腹泻、皮疹、脑部症状、高胆固醇血症
氨鲁米特	肾上腺皮质	3β-羟脱氢酶及 11β-羟化酶阻断药	0.5～1g	恶心、嗜睡、皮疹、肌病
美替拉酮（甲吡酮）	肾上腺皮质	11β-羟化酶阻断药	0.4～4g	胃肠不适、头痛、眩晕、皮疹、高血压、低钾血症
酮康唑	肾上腺皮质	细胞色素 P450 依赖性酶	0.2～1.8g	恶心、腹泻、瘙痒、头痛、转氨酶升高、性功能低下

升高，不良反应可有头晕、乏力、厌食、肌肉和关节疼痛、体位性低血压等，长期使用还有神经性厌食和子宫内膜增厚的危险。

（二）肾上腺皮质腺瘤或癌 对于肾上腺皮质腺瘤可切除患侧腺瘤，效果良好。近年来，采用腹腔镜下手术具有创伤小、出血少、并发症低、恢复快的优点。但对大的肿瘤或转移性肿瘤、有粘连浸润的肿瘤仍须行开放手术。由于有高皮质醇血症，使下丘脑-垂体轴及对侧肾上腺受到长期抑制，故在术中及术后，需要用糖皮质激素治疗，手术后如有危象或休克者应加大皮质醇剂量，并给血管活性药联合应用。术后为了刺激萎缩肾上腺加速恢复，次日起可加用 ACTH 肌肉注射，每日 80U，连续 10 日后减去 10U，直至功能恢复时停用。一般在手术后半年至 1 年萎缩的肾上腺可得到功能上的代偿，但也有少数病例虽经较长期 ACTH 兴奋，仍不能恢复其必需功能，此时需长期用皮质醇替代补充治疗；直至留下的肾上腺皮质恢复正常功能为止。

对肾上腺癌的治疗多不满意，多数患者在确诊时已转移到腹膜后、肝及肺。进行手术治疗不能治愈，但可使肿瘤体积缩小及减轻临床症状。如术后持续有不能被抑制的皮质醇分泌，提示癌已转移或癌瘤未能根除。患者术中及术后糖皮质激素治疗同前，如双侧全切者，每日补充醋酸可的松 25～37.5mg，上午 8 时前给予 12.5～25mg 口服，午后 2 时给 12.5mg。术后通常应用米托坦（双氯苯二氯乙烷）(O,P′-DDD)辅助治疗，一般初用剂量每日 2～6g，分 3 次服用，治疗 1 个月后，大部分患者尿 17-OHCS、17-KS 下降，如疗效不显著，可增大至每日 8～12g，病情好转后可逐渐减至维持量，一般每日 3g，分 3 次口服，继续服用 4～6 个月以上，平均约 4～8 个月后常可见癌肿或转移灶渐缩小，皮质醇分泌量减少而症状暂时缓解，寿命可延长至 2 年以上。但过量时可引起肾上腺皮质功能不全，须适当补充糖皮质激素，又因 O,P′-DDD 对外源性的激素也有影响，故补充量应比正常替代量稍大。

（三）异源性 ACTH 综合征 异源性 ACTH 肿瘤中，只有良性肿瘤（如胸腺瘤、支气管类癌或嗜铬细胞瘤）才能通过手术而治愈。但此组肿瘤多为恶性肿瘤，因有严重的皮质醇增多及肿瘤转移，治疗十分困难，对于在确诊时已有转移而不能手术的患者仅可采用前述抑制糖皮质激素合成的药物，可与其他抗癌化疗联合治疗。类固醇合成阻断药美替拉酮及酮康唑虽有一定疗效，但效果有限。近年来有报道用酮康唑每日 1200mg 成功地治疗小细胞肺癌引起的库欣综合征。隐性肿瘤用量少于 1200mg，分次给药，一般均能控制，需检测肝功能。如果治疗能维持 1 年，有望能找到肿瘤，必要时第 2 年可继续服药，重复寻找，如始终未发现可考虑双侧肾上腺切除。美替拉酮治疗本病需要用大剂量。氨鲁米特偶被使用，成人有效剂量约为 1g/d。一般不使用 O,P′-DDD 治疗。因为此药发挥作用很慢，需几周时间才能控制皮质醇分泌。近年来还有报道类固醇受体拮抗剂米非司酮可改善此病的临床症状，米非司酮治疗还能上调异位肿瘤上生长抑素受体表达，提高奥曲肽扫描的阳性检出率。还有用生长抑素类似物 SMS201-995 成功地治疗由转移性分泌胃泌素的胰岛细胞癌引起的库欣综合征的报道。

（四）Nelson 综合征 本病是采用双侧肾上腺切除治疗库欣病术后垂体瘤进行性生长所致，因此术前和术后常规垂体放疗可防止发生 Nelson 综合征。目前本病诊断标准还不一致，一种观点认为双侧肾上腺切除后垂体腺瘤增大而压迫邻近组织时才可诊断；另一种观点认为只要有 ACTH 高分泌并有色素沉着时即可诊断。总之在术后必须监测血浆 ACTH 水平、蝶鞍大小以便及早诊断。治疗可采用手术及放疗，手术最好在微腺瘤时进行，一般腺瘤越大，效果越差。对于药物治疗效果较差。曾有报道用神经活性药丙戊酸钠治疗获效者，近年来研究发现卡麦角林对本病有一定的疗效。

（五）不依赖 ACTH 的双侧肾上腺增生 应选择双侧肾上腺全切除术治疗，术后不会引起 Nelson 综合征，不需垂体放疗，必须用糖皮质激素终身替代治疗。

【预后】

本病预后以单侧腺瘤经早期手术效果最好，病情一般在术后数月可逐渐好转，以至完全康复。库欣病由于垂体显微手术及定向立体放疗治疗的进展，大多数患者可得到

有效的治疗。若垂体肿瘤很大，则预后稍差。异源性ACTH综合征或肾上腺癌肿已转移者则预后极差。

六、原发性醛固酮增多症

周丽诺　俞茂华

醛固酮增多症可分为原发性和继发性两类。原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)简称原醛症，系一种由于醛固酮不适当升高、相对自主分泌和不被钠负荷所抑制的疾病。可导致心血管损伤、肾素抑制、继发性高血压、钠潴留、钾离子排泄过多乃至低血钾。继发性高血压症占高血压症中0.4%～2.0%。近年来发现肾上腺疾病所致的继发性高血压有上升趋势，有的国外学者提出原醛症已成为继发性高血压中最常见的原因。本病主要由于肾上腺皮质腺瘤或增生分泌醛固酮过多所致。其临床表现有三组特征：①高血压综合征。②神经肌肉功能障碍，以肌无力及周期性瘫痪较常见。③失钾性肾病及血钾过低症。临床生化示醛固酮分泌增多、尿钾增多、血钾过低及血浆肾素活性受抑制等改变，故又称低肾素性醛固酮增多症。

继发性醛固酮增多症(secondary aldosteronism)简称继醛症，系肾上腺皮质以外疾病引起有效血容量减少或肾脏缺血、低钠、高钾等因素刺激肾素-血管紧张素产生过多，兴奋肾上腺皮质球状带分泌醛固酮增多所致，包括肾病综合征、心力衰竭、肝硬化腹水等。本文所述为原醛症。

调查显示，在高血压患者中，原发性醛固酮增多症患病率大于10%，本病确切患病率不详，国外统计女性患病数约占70%，腺瘤组女性稍多，增生组两性相等，确诊前病程从数月至20年不等。

【病因分类】

原醛症可分为醛固酮瘤、特发性醛固酮增多症、原发性肾上腺增生和家族性醛固酮增多症等。

(一) 醛固酮瘤(aldosterone producing adenoma, APA) 主要为肾上腺皮质腺瘤，绝大多数为一侧单个腺瘤，极少数为双侧腺瘤。由于Conn 1955年首先报道，故又称Conn综合征。既往认为此型临床上最多见，约占原醛症的60%～85%。近年来随着对本病筛查手段的改进，发现特发性醛固酮增多症的比例增加，而APA的比例明显降低。醛固酮腺癌极为少见。

(二) 特发性醛固酮增多症(特醛症)(idiopathic hyperaldosterenism, IHA) 近年来发现IHA占PA的比例明显增加，由原来统计的15%～40%上升至70%左右。临床表现和生化改变与醛固酮瘤相似，其肾上腺病变为双侧球状带细胞增生，有时可伴有结节。其发病原因还不明，可能为某种肾上腺外因子[(其化学结构与血管紧张素Ⅱ、ACTH、β促脂素等不同，称醛固酮刺激因子(aldosterone-stimulating factor, ASF)]兴奋醛固酮分泌。也可能与5-羟色胺或组胺介导的醛固酮分泌过度兴奋有关，因5-羟色胺拮抗剂赛庚啶可使本病患者血浆醛固酮下降，而对正常人和醛固酮瘤患者无此作用。可能不明确的醛固酮刺激物质和*CYP11B2*基因(醛固酮合成酶基因)启动子区的异常，导致了IHA患者的*CYP11B2* mRNA过度表达，或*CYP11B2*基因的变异，导致了IAH的发生。还有另一种看法认为发病与肾上腺球状带细胞对血管紧张素Ⅱ的敏感性增加有关，应用血管紧张素转化酶抑制剂可使醛固酮分泌减少，改善高血压和低血钾，而对于醛固酮瘤患者，作用不明显。

(三) 原发性肾上腺增生 此型仅占原醛症的1%，病理变化与特醛症相似，极少数患者可只有单侧肾上腺增生。但病理生理类似醛固酮瘤而不同于特醛症。患者对兴奋肾素-血管紧张素试验及高钠抑制试验均无反应，故有人认为可能为腺瘤的早期阶段，行肾上腺单侧或次全切除手术治疗有效，可纠正临床症状和生化异常。

(四) 家族性醛固酮增多症(familial hyperaldosteronism) 家族性醛固酮增多症可分为三型，其中Ⅰ型为糖皮质激素可抑制性醛固酮增多症(glucocorticoid-remediable aldosteronism, GRA)，又称ACTH依赖性醛固酮增多症。1966年由Sutherland首次报道，经某些手术探查的病例证实为肾上腺皮质呈大、小结节性增生，但亦可为皮质腺瘤。其特征是给予小剂量地塞米松(0.5～1.5mg/d)，1～2周后可改善症状；此外血中皮质醇动态正常，但连续数日投给ACTH时，醛固酮分泌可持续上升。此型的病因是患者存在11β-羟化酶基因和醛固酮合成酶基因不等交换，产生两个基因融合后的新的嵌合基因，导致醛固酮合成酶在束状带异常表达，并受ACTH调控。本病为常染色体显性遗传方式，有家族性发病倾向，但也可散发性，较多见于青少年男性。但亦有报道本病男女比例为5∶7者，平均发病年龄41岁。

1991年首次报道一家族性醛固酮增多症，常染色体显性遗传，其醛固酮分泌受AngⅡ和立位影响，但不受ACTH影响，其醛固酮不能被地塞米松抑制，且基因学检查无融合基因的存在，连锁分析指出与染色体7p22有关，病理类型可为肾上腺腺瘤或增生，或同时存在，称之家族性醛固酮增多症Ⅱ型(familial hyperaldosteronism Ⅱ, FH-Ⅱ)，又称为ACTH非依赖性醛固酮增多症。除了FHⅡ具有家族史外，目前还没有方法将其与非遗传的原发性醛固酮增多症区分。

家族性醛固酮增多症Ⅲ型FHⅢ是2011年刚被发现的家族性醛固酮增多症类型，它由编码内向整流钾离子通道Kir3.4的基因(*KCNJ5*)突变导致。该基因突变导致Kir3.4的选择性丧失，钠电导增加，肾上腺皮质球状带细胞去极化，电压激活Ca^{2+}通道激活，Ca^{2+}内流增加，细胞内钙离子信号通路过度激活，导致醛固酮持续高合成以及肾上腺增生。该基因的临床表现与FHⅡ相似，遗传模式为

常染色体显性遗传。

对 20 岁前确诊的原发性醛固酮增多症，有原发性醛固酮增多症家族史的，和 40 岁之前脑卒中的患者应进行相关基因检测。散发型原醛症中，醛固酮的过多分泌可能起源一个或多个遗传变异(包括基因突变和多态性)。

(五) 其他 偶尔本病由卵巢癌引起，肾上腺皮质正常而卵巢肿瘤组织中可提出醛固酮，属于异源性醛固酮增多症，也有由睾丸肿瘤引起的报道。均不属本节范围，应予鉴别诊断。

【病理】

本病主要病理变化在肾上腺及肾脏。

(一) 肾上腺

1. 腺瘤 单一腺瘤(醛固酮瘤)最多见，占 60%～85%，腺瘤体积小，直径多介于 1～2cm 之间，少有超过 3cm 者，包膜完整，切面呈橘黄色，镜下示肿瘤由大透明细胞组成，在电镜下瘤细胞线粒体嵴呈小板状，显示球状带细胞特征。腺瘤亦可多发性，可单侧两个或左右各一个，或增生伴多个结节，但甚少见。从肿瘤提取液测定可发现醛固酮含量远较正常者为多，可大 10～100 倍。

2. 增生 双侧增生约占 15%～40%，大多为球状带弥漫性增生，偶尔为局灶性增生，可含有小结节，显微镜下见大量透明细胞。ACTH 依赖型中除小球带增生外，也可为束状带增生，而无肿瘤。增生腺体大多增大，约有 6%可正常。

3. 腺癌 仅占 1%，较腺瘤为大，直径多在 6cm 以上，镜下癌细胞有时与腺瘤不易区别，两者均可有分裂像、血管与肿瘤包膜浸润，但腺癌中细胞多坏死，可见多形核与一个以上明显核小体，电镜下癌细胞常无包膜。

(二) 肾脏 主要病变为长期失钾所致。近曲小管上皮细胞空泡形成、水肿变性、颗粒样变及上皮脱落，远曲小管及集合管呈颗粒样变、萎缩扩张。严重者有小管坏死，尤以近曲小管为著，常继发肾盂肾炎。肾小球呈玻璃样变，周围纤维化，引起功能障碍。高血压历时较久者，肾小动脉管壁常增厚，肾小球旁细胞数目减少，颗粒消失。

此外，由于长期失钾，肌细胞蜕变亦明显，横纹不同程度消失；生化测定可证实肌细胞钾含量减低而钠浓度增高。

【病理生理】

本症的主要临床表现是由于大量醛固酮潴钠、排钾所引起。钠的潴留导致细胞外液扩张，血容量增多，血管壁内及血循环钠离子浓度增加；醛固酮还加强血管对去甲肾上腺素的反应，引起高血压。细胞外液扩张到一定程度后(一般体液增加 2～4L，钠潴留约 300mmol)，引起体内排钠系统的反应，使钠、水潴留停止，出现所谓“脱逸”现象，因而避免了细胞外液的进一步扩张和出现水肿。此与血容量升高后，心房受牵张而刺激心钠素分泌有关，升高的血浆心钠素因其利钠、利水效应终致钠代谢相对平衡。

大量醛固酮引起尿路失钾，同时粪、汗、唾液中亦失钾，由于缺钾引起神经、肌肉、心脏及肾脏的功能障碍。细胞内大量钾离子丢失后，钠、氢离子进入细胞内引起细胞内酸中毒，细胞外液氢离子减少，血 pH 上升，呈碱血症。在一般常见的其他原因(如厌食、呕吐、腹泻等)引起缺钾时，肾小管上皮细胞内钾减少，于是肾远曲小管内 Na^+-H^+ 交换占优势，Na^+-K^+ 交换减弱，尿呈酸性。而在原发性醛固酮增多症中，虽然肾小管上皮细胞内缺钾，但在醛固酮作用下，继续失钾潴钠，故 Na^+-K^+ 交换仍被促进，于是尿不呈酸性，而呈中性或微碱性。碱中毒时细胞外液游离钙减少，加上醛固酮促进尿镁排出，可使血镁降低，故可出现肢端麻木和手足搐搦。

由于醛固酮分泌增多，钠潴留导致细胞外液与血容量增多，使肾入球小动脉内压上升而反馈抑制球旁细胞与致密斑细胞分泌肾素，故原醛症又称低肾素性醛固酮增多症，与继发性醛固酮增多症中肾素分泌增多呈一鲜明对比。

【临床表现】

(一) 高血压综合征 为最早且最常见的综合征，可早于低血钾综合征 3～4 年出现。几乎见于每一病例的不同阶段，一般不呈恶性演变，但随着病情进展，血压渐高，大多数在 170/100mmHg 左右，高时可达 210/130mmHg。以舒张压升高较明显，但一般不十分严重，患者诉头痛、头晕、耳鸣等，可有弱视及高血压眼底病变等，酷似一般高血压病，高血压可能是由于钠重吸收增加，细胞外液容量扩张所致，属盐依赖性高血压，对降压药疗效较差，如有肾小动脉硬化症和慢性肾盂肾炎者高血压更严重而顽固。

(二) 神经肌肉功能障碍

1. 阵发性肌无力和麻痹 此症状甚为常见，一般说来血钾越低，肌病越重。诱因有劳累、服失钾性利尿剂(氢氯噻嗪、呋塞米等)、受冷、紧张、腹泻、大汗等多种应激。肌肉软弱麻痹常突然发生，可于任何时间出现，往往在清晨起床时忽感双下肢不能自主移动。发作轻重不一，重者可累及两上肢，以至全身。有时竟累及呼吸肌，发生呼吸肌麻痹，生命堪虞。初发时常伴有感觉异常，如蚁走感、麻木或肌肉隐痛，常继以弛缓性瘫痪，反射常降低或消失，一般系双侧对称性，持续时间可从数小时至数日，甚而数周，多数为 4～7 日。发作自每年几次至每周或每日多次不等，轻者神志清醒，重者可模糊甚至昏迷。一般可自行恢复，但重者必须及早抢救，给予口服或静脉滴注钾剂后，麻痹即暂时缓解。一般脑神经支配的肌肉不受影响。但在原醛症中，仅 9%～37%有低血钾，一半的醛固酮瘤和 17%的特发性醛固酮增多症患者血钾低于 3.5mmol/L。

2. 阵发性手足搐搦及肌肉痉挛 约有 1/3 患者出现手足搐搦及肌肉痉挛，伴以束臂加压征(Trousseau 征)及

面神经叩击征(Chvostek 征)阳性,可持续数日至数周,可与阵发性麻痹交替出现,发作时各种反射亢进。在低钾严重时,由于神经肌肉应激性降低,手足搐搦可比较轻微或不出现,而经过补钾,应激功能恢复,手足搐搦变得明显。此组表现与碱中毒时游离钙降低有关,如伴低镁血症则手足搐搦更明显。

(三) 失钾性肾病及肾盂肾炎　由于长期大量尿路失钾,肾小管功能紊乱,浓缩功能损伤,患者常诉多尿,尤为夜尿增多,以致失水而引起烦渴、多饮、尿量增多,每日可达3000ml,比重偏低,常在 1.015 以下,但对垂体后叶素治疗无效。患者常易并发尿路感染,肾盂肾炎。久病者可因肾小动脉硬化而发生蛋白尿与肾功能不全症。

(四) 心脏表现　由于低钾对心肌的影响,可发生心律失常,以期前收缩、阵发性室上性心动过速较常见,最严重时可发生心室颤动。心电图呈低血钾图形,Q-T 间期延长,T 波增宽或倒置,U 波明显,T、U 波融合成双峰。由于患者合并高血压,故后期常伴心肌肥大、心脏扩大,甚至发生心衰综合征。近年来引人注目的是醛固酮与器官纤维化,尤其是与心肌纤维化的发生、发展有密切关系,有研究发现,本病患者较原发性高血压更易伴随心肌胶原蛋白的沉积的心肌肥厚,更易发生心肌梗死和脑卒中。本病患者的心脏异常除上述因素外还可能有其他因素的参与。

(五) 其他　本病一般不出现水肿,但病程长者可因肾功能不全或伴有心力衰竭而出现水肿。缺钾时胰岛素的释放减少,有时可出现糖耐量减低。儿童患者可因长期缺钾等代谢紊乱而出现生长发育障碍。

【辅助检查】

(一) 血液生化改变

1. 低血钾　大多数患者血钾低于正常,一般在 2～3mmol/L,严重者更低。腺瘤组低血钾往往呈持续性,而增生组可呈波动性,疾病早期血钾可正常。为了确定有无低血钾症,必须在停用一切影响血钾的药物(如失钾性利尿剂等)3～4 周后,须反复多次测定。并同时测定尿钾,以明确是否由于尿路失钾引起低钾血症。

2. 血钠　一般在正常高限或略高于正常,平均值约142.7mmol/L,80%患者轻度增高。

3. 碱血症　血 pH 和 CO_2 结合力偏高,血 pH 可达7.6,CO_2 结合力平均约 30mmol/L(67Vol%),可高达38.9mmol/L(87.1 Vol%),腺瘤组较增生组明显,提示代谢性碱中毒。

4. 其他　血氯化物为正常低值或略低于正常,2/3 患者血氯化物介于 90～100mmol/L 范围内。血钙、血磷大多正常,有手足搐搦者游离钙常偏低,但总钙多正常。

血镁常轻度降低。由于失钾抑制胰岛素释放,约有半数可呈糖耐量减低。

(二) 尿液检查

1. 常规　尿 pH 呈中性或碱性,可示间歇性或持续性蛋白尿,尿量增多,尿比重偏低且较固定,常在 1.010～1.015 之间,少数患者呈低渗尿。并发肾盂肾炎者尿中可有白细胞。

2. 尿钾　在普通饮食条件下,血钾低于正常(低于3.5mmol/L),但每日尿钾仍在 25mmol 以上,提示尿路失钾,为本症特征之一。

3. 尿钠　每日排出量较摄入量为少或接近平衡。

(三) 醛固酮及其他类固醇测定

1. 醛固酮

(1) 尿醛固酮:大部分患者 24 小时尿醛固酮排出量高于正常。尿醛固酮受许多因素影响,波动性较大,测定时应固定钠、钾摄入量(一般一日 Na 160mmol,K 60mmol),须反复测多次才可靠;测定结果与血钾降低程度有关,血钾越低,尿醛固酮增多越不显著。对于尿醛固酮接近正常者必须补钾后再测,这是因为低血钾对醛固酮的分泌有抑制作用,通过补钾使血钾提高后,醛固酮分泌增多又变得明显起来。

(2) 血浆醛固酮:本病患者明显高于正常。但因严重低血钾可抑制醛固酮的分泌,致使部分患者血浆醛固酮水平并无明显增高,故测定前应固定钠、钾摄入量(每日 Na 160mmol,K 60mmol),最好平衡 7 天后测定。正常人上午8 时卧位血浆醛固酮为 3～20ng/dl(免疫发光竞争法),患者明显升高,尤以腺瘤更高。

近来有报告指出少数原醛症患者醛固酮排泄率可正常,并认为年龄可影响醛固酮数值。老年人尿醛固酮排泄和血浆醛固酮浓度可降低,因此,在分析醛固酮测定结果时,应注意到年龄因素的影响。

2. 醛固酮前体　由于醛固酮生物合成加强,其前体如去氧皮质酮、皮质酮、18-羟皮质酮的血浓度升高,于腺瘤患者尤明显。

3. 24 小时尿 17-羟皮质类固醇及 17-酮皮质类固醇　一般为正常,除非有混合性皮质功能亢进者可提高,提示肾上腺癌肿可能。

(四) 血浆醛固酮/肾素活性比值　早在 1981 年 Hiramatsu 首次采用血浆醛固酮/肾素活性比值(aldosterone/renin ratio,ARR)来筛查 PA。近年来研究发现有的 PA 患者血浆醛固酮水平增高不明显,而部分原发性高血压患者呈现低肾素活性,故许多专家推荐采用 ARR 来筛查 PA,进一步提高 PA 的诊出率。

目前对于 ARR 值增高至何范围作为筛查 PA 的指标尚有争论,多认为血浆醛固酮/血浆肾素活性[ng/(ml·h)]>25 为可疑,>50 则可能性大。立位的 ARR 较卧位的敏感性更高些。立位醛固酮/肾素[ng/(ml·h)]比值>25 且醛固酮水平超过 15ng/dl,提示原发性醛固酮增多症可能,比值>50 则可诊断。该比值常作为筛查指标。

值得注意的是部分低肾素活性的原发性高血压患者，其ARR亦可明显增高，尤其是老年人的血浆肾素活性常降低，虽血浆醛固酮水平正常，但ARR可明显增高，因而可出现假阳性。因此，ARR同时结合血浆醛固酮的水平的增高是更为理想的筛查指标。近年来有研究提示ARR结合血浆醛固酮水平对PA的两个主要亚型APA和IHA的鉴别诊断也有一定的意义。服用卡托普利25～50mg 2小时（或1.5小时）后检测ARR可提高其诊断PA的准确性。文献报道，如卡托普利试验后ARR仍＞50则PA可确诊。建议筛选试验阳性者进行确诊试验（表15-3-7）。

表15-3-7 可能影响醛固酮与肾素比值以致导致假阳性或假阴性的因素

因素	对醛固酮水平的影响	对肾素水平的影响	对ARR的影响
药物			
β肾上腺素能阻断药	↓	↓↓	↑
中枢 α_2 受体激动剂（即可乐定，α-甲基多巴）	↓	↓↓	↑
非类固醇性抗炎药	↓	↓↓	↑
排钾利尿药	→↓	↑↑	↓
保钾利尿药	↑	↑↑	↓
血管紧张素转换酶抑制剂	↓	↑↑	↓
肾素-血管紧张素受体阻断药	↓	↑↑	↓
钙拮抗药	→↓	↑	↓
肾素抑制剂	↓	↑↓	↑↓
钾状态			
低钾	↓	→↑	↓
钾负荷	↑	→↓	↑
饮食中钠			
限钠	↑	↑↑	↓
钠负荷	↓	↓↓	↑
年龄增长	↓	↓↓	↑
其他情况			
肾损害	→	↓	↑
妊娠	↑	↑↑	↓
肾血管性高血压	↑	↑↑	↓
恶性高血压	↑	↑↑	↓

引自：Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. the Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008, 93(9): 3266-3281.

本病患者肾素-血管紧张素系统受抑制而使血浆肾素活性降低。测定前应注意停用螺内酯、β受体阻断药、利尿药、钙拮抗药（二氢吡啶类）、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体阻断药等影响测试结果的药物。对高血压严重者停用抗高血压药物有一定风险，可改用α受体阻断药。但近年来有研究提示，除螺内酯外的上述药物只影响原发性高血压患者的血浆醛固酮和肾素活性水平，而对PA患者则影响似乎不大。

（五）确诊试验

1. 口服钠负荷试验　每日摄钠＞200mmol（＞6g）/d，共3天，口服氯化钾保持血钾在正常水平，留第三天早晨至第四天早晨24小时尿，测定醛固酮，如24小时尿醛固酮低于27.7nmol/天，原发性醛固酮增多症诊断不成立，如果大于33.3nmol/天，则很可能是。

2. 钠输注试验　患者卧位输注2升生理盐水，共4小时，上午8:00～9:30分开始，于输注前0分钟至输注后4小时测血醛固酮、皮质醇，血浆钾，输注过程中观察心率和血压。输注后血醛固酮低于5ng/dl不支持原发性醛固酮增多症，如大于10ng/dl则很可能，5～10ng/dl则介于两者之间。

15

3. 氟氢可的松抑制试验　患者口服 0.1mg 氟氢可的松，每 6 小时一次，共 4 天，同时口服缓释氯化钾，每 6 小时一次，保持血钾接近 4mmol/L，进餐时口服缓释氯化钠 30mmol，每日三次以保证尿钠排泄率在 3mmol/kg 体重，第四天 10 时坐位测定血醛固酮和 PRA，7 时和 10 时测血浆皮质醇。第四天上午 10 时直立位血浆醛固酮大于 6ng/dl，PRA 低于 1ng/(ml・h)和血浆皮质醇低于 7 时水平（排除 ACTH 的影响），支持原发性醛固酮增多症。

4. 卡托普利试验　上午 9 点口服卡托普利 50mg，服药前和服药后 90 分钟采血测定醛固酮。正常人至少降低 20%，降至 15ng/dl 以下。原发性醛固酮增多症患者不受抑制。敏感性较强而特异性较差。

（六）在确立醛固酮增多的基础上进一步进行病因诊断

1. 上午立位前后血浆醛固酮浓度变化——立卧位试验　平卧过夜，晨 6 点取血测定醛固酮后保持立位 4 小时后取血测定醛固酮，同步测定血皮质醇。正常人立位后至少较卧位升高 50%；醛固酮瘤患者卧位升高而立位后与皮质醇水平平行降低，特醛症患者升高。

醛固酮瘤的分泌受体位变化（由卧位至立位）和肾素-血管紧张素的影响较小，而与 ACTH 昼夜变化有关。正常人在隔夜卧床，如保持卧位到中午 12 时，血浆醛固酮浓度低于上午 8 时，此与 ACTH、皮质醇的变化情况相一致；如 8～12 时取立位时，则血浆醛固酮高于上午 8 时，此与立位时肾血流量减少，儿茶酚胺活动增强、肾素-血管紧张素增多有关，说明体位的作用超过 ACTH 的影响。醛固酮瘤患者，上午 8 时血浆醛固酮明显升高，如取卧位，到中午 12 时数值也低于上午 8 时，同正常人规律，如取立位，大多数患者在中午 12 时数值不上升，反而下降，此与肾素-血管紧张素受血容量扩张而强烈抑制有关，血浆醛固酮反而下降的原因，与此时血浆 ACTH 按昼夜节律下降有关。增生型患者在站立 4 小时后，血浆醛固酮上升明显超过正常人，此点有别于醛固酮瘤患者，这是因为增生型患者肾素-血管紧张素受抑制不如醛固酮瘤严重，站立后可有轻度增高，此外，增生型的肾上腺球状层对血管紧张素Ⅱ的敏感性增强。

2. 血浆去氧皮质酮、皮质酮及 18-羟皮质酮测定　醛固酮瘤患者上午 8 时血浆去氧皮质酮、皮质酮和 18-羟皮质酮升高显著，而特醛症患者上述类固醇激素为正常或轻度升高，其中以 18-羟皮质酮的鉴别诊断价值最高。血钾愈低，18-羟皮质酮转为醛固酮愈少，增生型血钾降低相对较轻，故影响较少。但立位时增生型者升高。上海瑞金医院建立了 18-羟皮质醇（18-OHF）及 18-氧皮质醇（18-OXOF）的测定方法，可用于原醛症的诊断和鉴别诊断。糖皮质激素可抑制性醛固酮增多症患者尿中 18-OHF、18-OXOF 明显高于正常，腺瘤患者亦高于正常，但较糖皮质激素可抑制性醛固酮增多症者低。醛固酮瘤患者血 18-羟皮质酮明显高于 IHA 患者。

3. 地塞米松抑制试验　口服地塞米松 0.5mg，每 8 小时 1 次，共 3 天，糖皮质激素可抑制性醛固酮增多症患者的血浆醛固酮可被抑制至极低水平（尿醛固酮＜2ng/24h），连续使用 2～3 周，生化异常可恢复正常。

（七）肾功能试验　除浓缩功能差外，内生肌酐廓清试验及酚红试验均可偏低。

（八）放射性碘化胆固醇肾上腺扫描或照相　如一侧肾上腺有放射性浓集，表示该侧为腺瘤，一般腺瘤直径在 1cm 以上者，约 80%～90%能作出正确定位。如两侧皆有放射性浓集，提示为双侧增生。此法对增生型的诊断符合率约为 60%～70%，增生病例有时两侧肾上腺放射性可不对称，一浓一淡，可误诊为腺瘤。

（九）B 型超声波　优点为无创伤性，可探出直径大于 1.0cm 的腺瘤，但较小者和增生型难以明确。

（十）电子计算机 X 线体层扫描（CT）或磁共振成像（MRI）　CT 或 MRI 肾上腺检查为首选，可检出小于 1cm 直径的肿瘤，高分辨率的 CT 可检出小至直径为 5mm 的肿瘤，但对增生型伴结节者也可误诊。对所有诊断原醛症的患者均应作肾上腺 CT 扫描以鉴别其亚型分类及定位，并除外肾上腺皮质癌。磁共振成像（MRI）在原醛症亚型的诊断方面并不强于 CT，且价格贵，分辨率差。

（十一）肾上腺静脉取样血管造影　以肾上腺静脉取样价值较大，并可通过静脉导管分别自左、右侧取血测醛固酮，同时测定肾上腺静脉和外周血皮质醇浓度以判断插管是否成功，肾上腺静脉/外周血皮质醇比值需大于 3：1，持续输注二十四肽促皮质素/未使用二十四肽促皮质素时大于 10：1。在持续输注二十四肽促皮质素情况下，皮质醇浓度校正的肾上腺高浓度侧与低浓度侧醛固酮比值大于 4：1提示单侧醛固酮过多。以鉴别腺瘤或增生，腺瘤侧高于对侧 12 倍以上，增生者双侧均升高，对诊断和定位均有意义。但此项为侵入性检查，要求熟练的插管技术，有一定副作用，如静脉血栓形成、出血等。

对于有高血压、低血钾的鉴别诊断，除本症外，须考虑表 15-3-4 中所列的多种疾病。

【诊断与鉴别诊断】

对同时有高血压和低血钾的患者，要怀疑本症。如有典型的血、尿生化改变，螺内酯试验能纠正代谢紊乱和降低血压，则诊断可初步成立；如能证实醛固酮分泌增高和血浆肾素-血管紧张素活性降低，则可确诊。由于目前大多数增生病例不需手术治疗，而腺瘤患者手术效果满意，故本病确诊后进一步明确病因和病理甚为重要。

1. 原发性高血压　患者服用失钾利尿剂（如氢氯噻嗪、呋塞米等）或伴慢性腹泻而失钾，可根据病史鉴别。

2. 一大组继发性醛固酮增多症　尤其是：①肾源性高血压：如急进性（又称恶性）高血压、肾动脉狭窄性高血压伴低血钾者，一般血压比原醛症更高，发展更快，常伴有明显

视网膜损害；恶性高血压往往于短期内发展至肾功能不全，有尿毒症、氮质潴留和酸中毒；肾动脉狭窄患者约1/3在中上腹部及肋脊角区可闻及血管杂音，肾图、静脉肾盂造影、肾动脉造影常可确诊。这类患者血浆肾素活性高，是鉴别诊断的要点。②失钾性肾病或肾盂肾炎晚期常有高血压伴低血钾综合征，有时与本症不易区别；特别是原醛症后期有失钾性肾病与慢性肾盂肾炎者更不易区别；必须详询病史，肾炎后期往往肾功能损害严重，常伴脱水和酸中毒，低钠试验不能减少尿钾，血钾不升，血压不降。螺内酯试验不能纠正失钾与高血压；血浆肾素活性测定增高证实为继醛症。

3. 肾上腺其他盐类皮质激素分泌过多而引起的高血压与低血钾　包括：①皮质醇增多症，尤以腺癌和异位ACTH综合征所致者，可伴明显高血压与低血钾，但临床综合征可作鉴别；②先天性肾上腺皮质增生症（congenital adrenal hyperplasia）中，有11-羟化酶和17-羟化酶缺陷者都有高血压和低血钾，前者高血压、低血钾系大量去氧皮质酮引起，于女性引起男性化，于男性引起性早熟，后者雌、雄激素与皮质醇均降低，女性性发育不全，男性呈假两性畸形。

4. 先天性11β-羟类固醇脱氢酶（11β-HSD）缺陷　11β-HSD催化皮质醇转化为无活性的皮质素，从而调节皮质醇水平。该酶缺陷可引起明显的盐皮质激素增多症，临床表现近似原醛症。为常染色体隐性遗传性疾病。多见于儿童和青年人。此病用螺内酯治疗有效，用地塞米松治疗也有效。本病之发病机制由于11β-HSD缺乏，肾小管处的皮质醇可与盐皮质激素受体结合发挥盐皮质激素活性，引起盐皮质激素过多的临床表现。本病患者尿17-羟及游离皮质醇明显低于正常，但血浆皮质醇正常。

5. 其他

（1）Liddle综合征（Liddle syndrome）：为先天性肾远曲小管回吸收钠增多引起的综合征（又称肾潴钠过多综合征），系常染色体显性遗传性疾病。此症为家族性，男女均可得病，有高血压、低血钾、碱中毒，但尿呈酸性，醛固酮排量和血浆肾素活性均降低，螺内酯不能纠正失钾，地塞米松治疗无效，氨苯蝶啶治疗有效，剂量为100mg，日服3次，待血钾、血压正常，改用维持量，50mg日服1～2次。

（2）肾素瘤（reninoma）：由肾小球球旁细胞腺瘤分泌大量肾素引起高血压和低血钾，多见于青少年，高血压严重，血浆肾素活性甚高，血管造影、CT、B超等可显示肿瘤，切除肿瘤后可治愈。

（3）Bartter综合征（Bartter syndrome）：由肾小球球旁细胞增生所致，分泌大量肾素，继发醛固酮增高，引起失钾性低钾血症，由于细胞外液容量不足，对血管紧张素Ⅱ反应低下。以不伴有高血压为特征，本病有家族性，常染色体隐性遗传，发病机制不明，有认为肾小管回吸收钠和氯失常所致或由于前列腺素E及血管舒缓素（kallikrein）分泌增高所致，治疗可予高氯化钠饮食、大量补钾及吲哚美辛（消炎痛）等。

（4）药物：甘草制剂、甘珀酸钠（生胃酮）及避孕药等均可引起高血压和低血钾，病史有助于鉴别。

【治疗】

如确诊为单侧醛固酮瘤或单侧肾上腺增生，则应行腹腔镜单侧肾上腺手术切除术。如患者不能手术或为双侧肾上腺增生，则用盐皮质激素受体拮抗剂治疗，螺内酯作为一线用药，而依普利酮作为选择用药。对GRA患者，推荐用小剂量肾上腺糖皮质激素治疗以纠正高血压和低血钾。其他药物如CCB、ACEI、ARB仅有在少数原醛症患者中使用的报告，一般认为它们可降血压，但无明显拮抗高醛固酮的作用，醛固酮合成酶抑制剂在将来可能会被使用。

原醛症的治疗分手术治疗和药物治疗两个方面。腺瘤及癌及早切除为本症根治疗法，增生者手术疗效较差，仅可使血钾纠正而不能满意降压，近年来已趋药物治疗。除非难以确诊为腺瘤或增生须手术探查。

（一）腺瘤（癌）　术前必须作好准备，宜用适当低盐饮食，每日补充氯化钾3～6g，螺内酯120～240mg/d，分3～4次口服，待血钾正常，血压降至正常或接近正常后手术。术前准备约需3～4周。一般腺瘤切除后50%～75%血压可恢复正常。近年来已开展腹腔镜手术使患者获更快的恢复。如术后有持续性高血压者可能由于肾小动脉硬化等肾缺血所致，可进一步予螺内酯治疗。

（二）增生　一般采用药物治疗。螺内酯疗法如前述，由于螺内酯对雄激素和孕酮受体有部分拮抗作用，故长期应用可出现男性乳房发育、阳痿，女性月经失调、乳房胀感等副作用，依普利酮（eplerenone）为螺内酯的衍生物，可选择性作用于醛固酮受体而避免了上述不良反应。也可改用氨苯蝶啶或阿米洛利（amiloride），以助保钾排钠，同时应补钾（氯化钾一日3～6g，分次口服）并加用降压药物，可选择钙拮抗药、醛固酮受体阻断药及α受体阻断药等。对地塞米松可抑制型应予地塞米松治疗，每日1～2mg口服，约2周后即可降压见效。特醛症患者还可用血管紧张素转换酶抑制剂治疗。

【预后】

醛固酮瘤手术效果较好，手术后电解质紊乱可获纠正，临床症状消失，大部分患者血压降至正常或接近正常。特醛症手术后低血钾大多可被纠正，但高血压下降往往不满意。ACTH依赖型需长期地塞米松治疗。总之，本症如能及早诊治，大多患者可获良效。

七、先天性肾上腺皮质增生症

张朝云　俞茂华

先天性肾上腺皮质增生症（congenital adrenal hyperplasia，CAH）是指由于肾上腺皮质类固醇激素合成过程中某个酶的缺陷而引起的一组疾病，为常染色体隐性遗传

性疾病。临床上 90%～95%的 CAH 是 21-羟化酶缺乏造成的。

【病理生理】

正常生理情况下，肾上腺皮质以胆固醇为原料合成皮质醇、醛固酮及睾酮，此生物合成过程需要多个酶的参与，如果由于基因突变而导致某个酶的功能异常，则会引起不同程度的皮质激素合成减少而其前体物质堆积，当酶的缺陷引起皮质醇合成减少，其对腺垂体的抑制作用减弱从而使 ACTH 分泌过多，后者刺激肾上腺皮质增生。临床表现取决于不同的酶缺陷及酶缺陷程度。若酶完全缺乏则相应激素分泌绝对不足，治疗不及时往往导致死亡。若酶缺乏不完全，肾上腺仍能合成一定量的皮质激素，首发症状可在 15 岁以后才出现，称为晚发型。如皮质醇减少可引起肾上腺皮质功能不足表现；雄激素增多可引起男性化、多毛、原发闭经；盐皮质激素过多可引起高血压、低血钾。先天性肾上腺皮质增生常由于下列几种酶缺乏所致：21-羟化酶（P450C21）、11β-羟化酶（P450C11）、3β-羟类固醇脱氢酶、17α-羟化酶（P450C17）、胆固醇侧链裂解酶（P450 cholesterol side-chain cleavage enzyme，P450scc）及类固醇合成快速调节蛋白（steroidogenic acute regulatory protein，StAR）（表 15-3-8）。

表 15-3-8　肾上腺皮质及性腺中酶缺乏所引起的激素分泌异常表现

酶缺陷	影响器官	激素分泌异常		
		分泌减少		分泌增多
		肾上腺皮质	性腺	
C_{21}羟化酶	肾上腺皮质	皮质醇，醛固酮		17-羟孕酮，17-酮类固醇（包括脱氢表雄酮等雄酮代谢产物）
C_{11}羟化酶	肾上腺皮质	皮质醇，醛固酮		11-去氧皮质酮（DOC），11-去氧皮质醇（S）及 17-类固醇（包括脱氢表雄酮等）
C_{18}羟化酶	肾上腺皮质	醛固酮		皮质酮（B）
C_{17}羟化酶	肾上腺皮质＋性腺	皮质醇	17-酮类固醇，睾酮及雄激素	11-去氧皮质酮（DOC），皮质酮（B）
C_{17-18}羟化酶	肾上腺皮质＋性腺	皮质醇，醛固酮	17-酮类固醇，睾酮及雌激素	11-去氧皮质酮，皮质酮
$C_{3\beta}$羟化酶	肾上腺皮质＋性腺	皮质醇，醛固酮	睾酮、雌激素	Δ^5孕烯醇酮，17-酮类固醇
胆固醇侧链裂解酶、StAR	肾上腺皮质＋性腺	皮质醇，醛固酮	17-酮类固醇，睾酮，雌激素	胆固醇

【诊断与治疗】

由于晚发型患者首发症状常为卵巢功能紊乱或多毛等男性化表现，故先天性肾上腺皮质增生须与产生雄激素的卵巢肿瘤、肾上腺肿瘤、多囊卵巢综合征和特发性多毛等相鉴别。肾上腺皮质肿瘤除无功能的以外大多可产生皮质醇或醛固酮，少数可产生雄激素的肿瘤往往只见于女性患者，其 24 小时尿 17-酮类固醇（17-KS）明显升高，地塞米松（2mg/d×7 天）试验能抑制 17-KS 到正常水平或抑制 50%以上提示为增生，否则为肿瘤。地塞米松抑制试验亦有助于鉴别先天性肾上腺皮质增生与多囊卵巢综合征或卵巢肿瘤，因前者血浆睾酮水平可被地塞米松所抑制。且肾上腺原因所致男性化的患者血中脱氢异雄酮含量增高。成年女性患者如 24 小时尿 17-KS 高达 100mg，17-羟类固醇中度升高或正常而临床上男性化较快者可能为癌。癌肿对地塞米松抑制试验和 ACTH 兴奋试验无反应。必须注意临床上腺癌较多见。此外还可通过肾上腺 X 线分层摄片、CT、磁共振（MRI）、B 超、肾上腺核素扫描、静脉肾盂造影、肾上腺静脉造影等方法鉴别肾上腺增生、腺瘤、癌，并予定位。

女性假两性畸形必须与男性假两性和真两性畸形鉴别，可采用口腔黏膜细胞涂片法鉴定染色体检查。性早熟生殖器巨大畸形必须与其他原因的性早熟，如体质性及下丘脑性性早熟相鉴别。本病睾丸小，后两者睾丸大，且尿 17-KS 仅轻度增高为特征（表 15-3-9）。

（一）21-羟化酶缺乏（21-hydroxylase deficiency）　此型最常见，占 90%～95%，在人群中患病率约为 1/10 000 至 1/15 000，男女相等。如近亲结婚则患病率增高。本病临床上可分为经典型（包括单纯男性化型、失盐型）和非经典型，后者更为常见。

表 15-3-9　六种先天性酶缺乏所引起的不同临床表现和尿中激素代谢产物

先天性酶缺乏	肾上腺皮质功能不全	高血压	男性化	性器官发育异常	尿检查发现							
					17-KS	17-OHCS	醛固酮	孕三醇	孕二醇	THS	THDOC	THB
P450 C21(C21-羟化酶)												
失盐型	+(<1/3)	−	+	女:假两性畸形	↑	N-↓	↓	↑	↑	N-↓	↓	↓
不失盐型	−	−	+	男:发育前假性早熟	↑	N-↓	N-↑	↑	N-↑	N-↓	N-↑	N-↑
P450 C11(C11-羟化酶)	− (大多数)	+	+	女:假两性畸形 男:发育前假性早熟	↑	↑	↓	↑	N-↑	↑	↑	↓
C18-羟化酶	失盐+	+	−	C18 羟化酶单纯缺乏,性腺正常 C17,C18 混合缺乏者如 C17	N-↓	N-↓	↓	N-↓	↑	N-↓	↑	↑
P450C17(C17-羟化酶)	−	+	−	女:卵巢功能低下,原发性闭经 男:假两性畸形	N-↓	N-↓	↓-↑	N-↓	↑	N-↓	↑	↑
C3β-羟类固醇脱氢酶	+	−	女性中轻度+	女:正常或轻度假两性畸形 男:假两性畸形	↑ (DHEA↑)	N-↓	N-↓	N-↓	N-↓	N-↓	N-↓	N-↓
P450scc、StAR	+	−	−	女:正常 男:假两性畸形	↓	↓	↓					

注:N:正常;↑:增高;↓:减少;17-KS:17-酮类固醇;17-OHCS:17-羟皮质类固醇;DHEA:脱氢表雄酮;THS:四氢-11-去氧皮质醇;THDOC:四氢-11-去氧皮质酮;THB:四氢皮质酮

15

1. 单纯男性化型(simple virilizing)　21-羟化酶缺乏不完全，尚有一部分活性，尚能合成一定量的皮质醇和醛固酮，可无失盐表现。由于21-羟化酶缺乏，使合成代谢停滞在孕酮及17-羟孕酮水平，于是转化为较多的雄烯二酮及睾酮，又因皮质醇减少，反馈抑制减弱，于是ACTH分泌增多，从而使肾上腺皮质分泌皮质醇和醛固酮功能基本获代偿，并刺激肾上腺皮质分泌更多的雄性激素(包括脱氢表雄酮等)。女性在出生时常表现为假两性畸形，有女性的生殖腺和不同程度的男性外生殖器畸形，如阴蒂增大似男性阴茎，阴唇融合而类似于男性尿道下裂，但没有睾丸。1～2岁以后生长明显加速，身长、体重超过一般同龄儿童，毛发肌肉较发达，音调低沉，出现痤疮，至发育年龄不出现女性青春期变化，无月经。男性在出生时常无症状，易漏诊，1岁左右起可出现外生殖器阴茎部分假性早熟现象，易勃起、肌肉发达、阴毛生长及生长加速等。但因垂体促性腺激素受抑制，故至发育期睾丸仍相对小于正常，无精液和精子。此组患者不论男女，骨骺融合均较早，故患者最终身高较矮。成人期起病者主要为女性男性化(男性女性化极罕见，大多由于肾上腺肿瘤引起，且以癌多见)，女性患者表现为男性变态，性心理及性生理转变为男性，对男性或爱人兴趣减少，性欲消失，性器官乳房、卵巢及子宫均萎缩，月经减少或闭经，肌肉渐发达，喉结增大，音调低沉、皮肤增粗且有色素沉着、体毛阴毛增多，甚至长胡须，阴蒂肥大。本病实验室检查可见血ACTH、17-羟孕酮、睾酮、雄烯二酮增高。由于孕酮及17-羟孕酮可经肝脏代谢形成孕三醇从尿中排泄，故24小时尿孕三醇可达31μmol(10mg)以上[正常＜6.2μmol(＜2mg)]。孕三醇是17-生酮类固醇(KGS)的一种，故24小时尿生酮可升高，24小时尿17-酮类固醇亦增高。

2. 失盐型(salt wasting)　由于21-羟化酶完全缺乏，孕酮及17-羟孕酮的21-羟化作用皆受障碍，醛固酮和皮质醇合成均明显减少，且积聚的孕酮具有拮抗醛固酮作用，使肾脏大量丢失钠。本型除男性化表现外，失盐症状显著，出现失钠、失氯、失水、血钾升高、代谢性酸中毒，血压下降、低血糖、皮肤黑色素沉着等慢性肾上腺皮质功能不全症群，亦可能在出生后第1周即出现症状，患儿拒食、呕吐、腹泻、淡漠、脱水及败血症样表现。在应激情况下可出现急性危象，如不及时治疗常导致死亡。

3. 非经典型　该类型患者的酶活性降低较轻，可为正常人的20%～50%，其临床症状轻微，女性患者可表现为痤疮、多毛、原发性或继发性闭经、不育，类似于多囊卵巢综合征。极少数女性患者可无明显症状，常在行不育症的检查时偶然发现。近年来对非经典21-羟化酶缺陷症引起重视，基础的17-羟孕酮以及快速ACTH兴奋试验是较理想的筛查和辅助诊断手段。本病患者经ACTH刺激后皮质醇的升高幅度显著低于17-羟孕酮。

21-羟化酶缺陷的治疗目标因年龄而异，可采取以下措施：

1. 药物治疗

(1) 糖皮质激素：应及早给予，补充皮质醇分泌不足，并通过对ACTH的抑制使肾上腺皮质分泌雄激素减少。开始5～10天剂量宜较大，以达迅速有效地抑制下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴，1～2周可减至维持量，维持剂量需要精确，过量可抑制生长，而剂量不足最初可致生长加速，但因骨骺过早闭合其最终身高矮小。目前还没有证据支持哪一种糖皮质激素制剂可适用各个年龄段的患者，但是对于青春期前的患者，应选用氢化可的松，剂量一般为10～15mg/m^2，分三次服用，传统用法是在夜间给予最大剂量以达到对肾上腺皮质功能较大的抑制，然而也有报道认为可在早上给予大剂量，可达到同样的抑制效果。使用过程中应监测生长速度、骨龄、血17-羟孕酮、睾酮等。已停止生长的成人可继续使用氢化可的松，或为方便起见，选用泼尼松(5～7.5mg/d)或地塞米松(0.25～0.5mg/d)。

当有应激情况时ACTH释放增多，皮质激素须相应增加2～3倍，如有严重应激，可增加5～10倍剂量。女性患者及失盐型者须终身服药，男性患者主张服药至骨骺完全融合，睾丸发育成熟，但中断治疗存在一定危险性，而且血中ACTH连续过强地对肾上腺不断刺激，有可能诱发肾上腺肿瘤。对于治疗后症状已缓解的非经典型患者，可予停药。

(2) 盐皮质激素：对失盐型须应用盐皮质激素，常用9α-氟氢可的松，出生后第一年的剂量为150μg/m^2，同时需要补充盐。所需氟氢可的松的剂量随年龄增长而降低，到青春期及成人阶段，一般剂量为50～100μg/m^2，甚至部分患者可停药。监测血压和血浆肾素活性来调整剂量，如肾素活性受抑制提示剂量过大。

除上述药物外，目前正在研究中的药物有：CRH拮抗药Antalarmin、雄激素拮抗剂氟他胺(flutamide)、芳香化酶抑制剂睾内酯(testolactone)等，今后是否能用于临床还有待研究结果。

2. 手术治疗　女性假两性畸形须做矫形手术，对于低阴道总汇者，一般于2～4岁时进行，包括会阴重建、阴道成形术及阴蒂肥大修复，手术不宜太早，以免复发，也不宜过晚，以免影响性心理。单阴蒂肥大如经激素治疗后有效，可不切除。如果未能早期手术治疗，可在青春期进行。

本病为常染色体隐性遗传疾病，可在怀孕10～12周进行绒毛膜活检进行胎儿DNA分析作出产前诊断，对于确诊为21-羟化酶缺陷的女性胎儿，是否给予孕妇产前治疗仍有争议，支持者认为产前治疗可以阻止女性胎儿外阴男性化、减少矫形手术及减少男性化所带来的心理影响，而反对者则认为目前还没有足够的证据来判断产前治疗的长期后果。目前，美国内分泌学会的指南建议对于产前治疗仍属于试验性质，应获伦理审批后再进行。

(二) 11β-羟化酶缺乏(11β-hydroxylase deficiency)

11β-羟化酶缺乏症占所有 CAH 的 7%，是 CAH 的第 2 位病因，由编码该酶的 *CYP11B1* 基因突变引起，该基因位于第 8 号染色体上（8q21），突变可发生于全部 9 个外显子上，导致 11β-羟化酶活性的部分丧失或几乎全部丧失，少数病例表现为轻度活性缺失。由于 11β-羟化酶缺乏，11-去氧皮质酮及 11-去氧皮质醇增多，皮质醇、醛固酮减少，ACTH 增加，雄激素增多，以至临床上表现为：①女性患者出现多毛等男性化表现，但仍有正常的月经；②慢性肾上腺皮质功能减退的表现，这是由于皮质醇、醛固酮减少所致；③由于 ACTH 增多，皮肤黏膜等色素沉着；④由于去氧皮质酮及去氧皮质醇具有储钠、增加血容量、排钾作用，故产生高血压、低血钾，并抑制血浆肾素活性，高血压也是该类型 CAH 区别于 21-羟化酶缺陷的特征；⑤由于 11-去氧皮质醇在肝脏代谢形成四氢化合物 S，其 C17 及其侧链有二羟丙酮的结构，故患者尿 17-羟类固醇增多；⑥尿孕三醇增多，这是由于 17-羟孕酮在肝内形成孕三醇随尿排出。

此型用糖皮质激素治疗以抑制过高的 ACTH 分泌和过多去氧皮质酮积聚，可使高血压下降，治疗后血浆肾素活性由抑制转为正常范围，与治疗 21-羟化酶缺陷相比，所需的糖皮质激素的剂量大，在某些病例还需要同时使用抗高血压药物。

（三）17α-羟化酶缺乏（17α-hydroxylase deficiency） 该类型的 CAH 罕见，至今大概有 150 例的报道，是由编码 17α-羟化酶的基因突变造成的。17α-羟化酶在肾上腺皮质和性腺合成类固醇激素的细胞中结合在内质网上，该酶既具有 17α-羟化酶的活性，也具有 C17、C20 裂解酶的活性，其羟化酶活性为合成皮质醇和性激素所必需的，而裂解酶活性仅为合成性激素需要。常见的 17α-羟化酶的基因突变影响该酶的双重酶活性，因此导致肾上腺和性腺功能均低下。

由于 17α-羟化酶缺乏，11-去氧皮质酮、皮质酮的分泌增多，皮质醇分泌减少，雄激素及雌激素的合成均受阻，而 ACTH 增多。临床及实验室检查特点为：①由于皮质醇减少，患者有慢性肾上腺皮质功能不足综合征。②由于性腺合成性激素明显障碍，血睾酮及雌二醇均减少，造成男女性别分化均较差，呈高促性腺激素性性腺功能低下。女性有原发性闭经、第二性征缺如，男性外生殖器呈女性型或假两性畸形，输精管可有不同程度的发育。③由于 11-去氧皮质酮和皮质酮过多，引起潴钠排钾，故患者可有高血压、低血钾、碱中毒，并因此而抑制肾素及醛固酮的分泌。但患者醛固酮水平可高可低，也可正常。凡有原发性闭经、高血压、低血钾，而尿醛固酮减少的患者要考虑 17α 羟化酶缺乏。④尿 17 羟皮质类固醇、17-酮类固醇及 17-KGS 均减少而皮质酮及 11-去氧皮质酮代谢物四氢皮质酮及四氢去氧皮质酮大量增加。⑤孕酮及其代谢产物孕二醇增多而 17-羟孕酮及其代谢产物孕三醇减少。⑥血中性激素水平低下导致腺垂体分泌 FSH、LH 增加。

此型用糖皮质激素替代治疗，可降低血压、恢复血浆肾素活性。在治疗过程中可能产生暂时性急性肾上腺盐皮质激素缺乏症，须及时补充 9α-氟氢皮质素。另外从青春期开始应补充相应的性激素。

（四）3β-羟类固醇脱氢酶缺乏（3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency，3β-HSD） 该类型少见，是由于编码 3β-羟类固醇脱氢酶 2 型的基因 *HSD3B2* 突变造成的，该基因主要在肾上腺和性腺表达，该酶催化肾上腺类固醇激素合成的 3 个关键反应，包括孕烯醇酮转化为孕酮、17-羟孕烯醇酮转化为 17-羟孕酮以及脱氢异雄酮转化为雄烯二酮，因此该酶的缺陷会导致皮质醇、醛固酮及雄激素的合成均受阻。

3β-HSD 的临床表现从轻微至严重，最严重者该酶的活性完全丧失，婴儿期以失盐起病，轻者尚保留部分酶活性，失盐不明显，临床表现可较晚出现，女性因脱氢异雄酮增多，可有男性化，如多毛。男性则生殖器分化发育不全，有尿道下裂、隐睾、乳房发育等。

除临床表现外，3β-HSD 的诊断通常可检测血中的孕烯醇酮、17-羟孕烯醇酮及脱氢异雄酮，该三种激素水平显著升高，可被外源性地塞米松所抑制而 ACTH 刺激后又增高。检测基因型可发现基因突变，部分患者仅有轻微的生化改变而没有基因突变，鉴别时可检测基线及 ACTH 刺激后的 17-羟孕烯醇酮及 17-羟孕烯醇酮与皮质醇的比值。

治疗可给予糖皮质激素、盐皮质激素及青春期开始给予性激素替代。

（五）类脂质性先天性肾上腺皮质增生（lipoid CAH，LCAH） LCAH 非常罕见，属于所有 CAH 中最严重的类型，由胆固醇侧链裂解酶（P450 cholesterol side-chain cleavage enzyme，P450scc）或类固醇合成快速调节蛋白（steroidogenic acute regulatory protein，StAR）的突变造成，前者的缺乏致胆固醇不能转化为孕烯醇酮，而后者的缺乏使胆固醇不能转运进入线粒体，因此在 LCAH，其皮质醇、醛固酮和性激素合成都有障碍并且大量胆固醇沉积在肾上腺皮质。由于正常的 P450scc 和 StAR 对于睾丸和卵巢的性激素合成也是必需的，因此 LCAH 患者的睾丸和卵巢合成功能也受损并出现胆固醇沉积。

LCAH 临床表现包括盐皮质激素缺乏、糖皮质激素缺乏、性激素缺乏以及由于脂质堆积对性腺的损害。XX 女性在出生时性器官分化正常，而 XY 男性性分化异常。

治疗包括给予糖皮质激素、盐皮质激素及青春期开始给予性激素替代。

八、肾上腺意外瘤

张朝云　俞茂华

肾上腺意外瘤（adrenal incidentaloma）是指因与肾上腺无关的疾病或健康检查时行影像学检查而意外发现的肾上

腺肿块,CT、MRI、B超等影像学技术在临床的广泛应用导致意外发现的肾上腺部位的肿瘤越来越多见,通常把直径大于10mm的肿块定义为肾上腺意外瘤。

肾上腺意外瘤的患病率通常由临床研究或尸检资料推算而来,为1%~8.7%,平均为2%。肾上腺意外瘤的患病率随年龄增长而增加,没有性别差异。另外,肥胖、糖尿病及高血压的人群中肾上腺意外瘤也增加。儿童和青少年中肾上腺意外瘤罕见。

80%~85%的肾上腺意外瘤是无功能的良性腺瘤,其他的病变包括嗜铬细胞瘤、分泌皮质醇及醛固酮的腺瘤、肾上腺皮质腺癌、转移癌、错构瘤、囊肿、髓脂瘤等,其中文献报道的肾上腺皮质腺癌约占1.2%~12%。约15%的肾上腺意外瘤表现为双侧肿块,其病因主要为转移癌、浸润性疾病、先天性肾上腺增生、双侧皮质腺瘤以及ACTH依赖的大结节增生。部分肾上腺意外瘤能分泌激素但是不伴有显著的临床表现,其中最主要的是亚临床库欣综合征,有报道认为可占10%~15%。

临床处理肾上腺意外瘤需要明确两点,有无内分泌功能及其良恶性。对于所有肾上腺意外瘤,均应进行相应的内分泌功能筛查,包括:24小时尿儿茶酚胺、24小时尿游离皮质醇、地塞米松抑制试验、血浆醛固酮/肾素比值等。对于有分泌功能并引起临床表现的意外瘤,无论瘤体大小均应采用手术切除,而关于亚临床库欣综合征是否应该手术尚无明确证据。对于没有内分泌功能的意外瘤,应评估其良、恶性。如果患者有肾上腺以外的恶性肿瘤,则意外瘤是恶性的机会增加。通常意外瘤的瘤体大小与良、恶性有关,体积较大的肿瘤恶性机会增加。在小于4cm的意外瘤中,仅有不到2%为恶性,反之大于6cm的肿块中,超过25%为恶性,应手术切除。CT的HU值也有助于鉴别,良性肿瘤的HU常小于10,而恶性肿瘤常大于20。PET/CT也有助于鉴别良恶性意外瘤。在排除嗜铬细胞瘤的情况下,如果考虑为转移癌或其他方法不能明确良、恶性时,则应考虑肾上腺细针活检以确立组织学诊断。

体积较小又无分泌功能的肿瘤可随访观察,包括影像学检查和内分泌激素筛查,影像学检查应在初诊后的3~6月及随后的每年进行,而激素评估应每年一次。如果在随访过程中肿瘤增大1cm以上或出现分泌功能,应予切除。

参考文献

1. Steward PM, Krone NP. The Adrenal Cortex//Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.

2. Young WF. Endocrine Hypertension//Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.

3. Williams GH, Dluhy RG. Disorders of the adrenal cortex//Jameson JL. Harrison's Endocrinology. 22nd ed. New York: McGraw-Hill Companies, 2006.

4. 中华医学会内分泌分会. 库欣综合征专家共识(2011). 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(2): 96-102.

5. 叶蕾, 宁光. Cushing综合征的药物治疗进展. 国际内分泌代谢杂志, 2006, 26(6): 421-423.

6. Newell-price J, Bertagna X, Grossman A B, et al. Cushings syndrome. Lancet, 2006, 367(9522): 1605-1617.

7. Guzansky WS, Lynn JS, Laudenslager ML, et al. Salivary cortisol determined by enzyme immunoassay is preferable to serum total cortisol for assessment of dynamic hypothalamie-pituitary-adrenal axis activity. Clin Endocrinol(Oxf), 2005, 63: 336-341.

8. Low MJ. Neuroendocrinology//Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.

9. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J ClinEndocrinol Metab, 2008, 93(5): 1526-1540.

10. 陈家伦. 原发性醛固酮症的发现及对此综合征的筛查. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22(5): 404-410.

11. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. the Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008, 93(9): 3266-3281.

12. Funder JW. The genetics of primary aldosteronism: chapter two. Hypertension, 2012, 59(3): 537-538.

13. Stowasser M. Primary aldosteronism in 2011: Towards a better understanding of causation and consequences. Nat Rev Endocrinol, 2011, 8(2): 70-72.

14. Cecilia M, William F, Young J. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. Nephrology, 2006, 4(2): 198-208.

15. 张波, 陆召麟, 王玥, 等. 非经典型21-羟化酶缺陷症基因型和临床特征. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21: 43-46.

16. 张惠杰, 杨军, 李小英. 非经典21-羟化酶缺陷症的研究进展. 国际内分泌代谢杂志, 2007, 27: 418-421.

17. 宁光. 提高非经典21-羟化酶缺陷症的诊治水平. 中华内分泌代谢杂志, 2007, 23: 385-387.

18. Glintbong D, Hermann AP, Brusgaard K, et al. Significantly higher adrenocorticotropin-induced cortisol and 17-hydroxyprogesterone levels in 337 consecutive, premenopausal, caucasian, hirsute patients compared with healthy controls. J Clin Endocrinel Metab, 2005, 90: 1347-1353.

19. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(9): 4133-4160.

20. 张炜, 汤正义, 王卫庆, 等. 肾上腺意外瘤中的亚临床库欣综合征. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21(5): 420-422.

21. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol, 2011, 164:

851-870.

22. Aron D, Terzolo M, Cawood TJ. Adrenal incidentalomas. Best Practice and Research Clinical Endocrinololgy and Metabolism, 2012, 26 (1): 69-82.

第三节 肾上腺髓质病

杨叶虹 沈稚舟

一、肾上腺髓质生化、生理概述

【解剖组织】

交感嗜铬系统可分为两部分：①交感神经系统；②嗜铬组织（包括肾上腺髓质）。肾上腺髓质重约1g，占双侧肾上腺总重的1/10左右。起源于神经嵴的外胚层细胞向两侧移行，分化为交感神经细胞和嗜铬细胞。嗜铬细胞向发育中的肾上腺皮质移行并进入皮质内，形成肾上腺髓质，另一部分与交感神经系统的外胚层细胞形成肾上腺以外的嗜铬细胞群。

肾上腺髓质中嗜铬细胞呈不规则排列成团或索状组织。髓质细胞呈多边形，应用含铬盐的固定标本使胞质内呈现黄褐色的嗜铬颗粒，故称嗜铬细胞。髓质细胞据其分泌颗粒中所含的物质可分为两类：肾上腺素细胞和去甲肾上腺素细胞。髓质血供非常丰富，一部分来自皮质流向髓质，另一种来自髓质动脉；前者至网状层时分别形成静脉血窦，再汇集为肾上腺中心静脉。靠近皮质的血液中含有较高的糖（盐）皮质激素浓度，有利于诱导去甲肾上腺素N-甲基移换酶促进肾上腺素合成，其余则仅合成去甲肾上腺素。髓质的神经支配主要来自胸3（T_3）至腰3（L_3）脊髓水平的同侧交感神经节前纤维，少数来自对侧者，尤其是从T_5～T_9大内脏神经的纤维为主，故T_3以上脊髓损伤时血浆肾上腺素大减。此组神经与交感神经节前纤维相似亦接受下丘脑的调节，其余嗜铬组织均受交感神经所支配。

【生物合成、贮藏及分泌】

儿茶酚胺（catecholamine）是由酪氨酸合成而来，后者系由饮食中直接获得或由苯丙氨酸在肝脏内羟基化而来，后经以下几个步骤得以合成（图15-3-17）。

人体内约85%的肾上腺素来自肾上腺髓质。由于去甲肾上腺素N-甲基移换酶依赖高浓度糖（盐）皮质激素诱导激活，故仅有靠近肾上腺皮质的髓质（或获得皮质血液供应的髓质）才能合成肾上腺素，肾上腺以外的组织，仅主动脉旁嗜铬体有此合成功能（脑部亦有此酶活性，可能属非激素依赖性）。去甲肾上腺素主要由交感神经末梢释放，为神经递质亦为神经激素，肾上腺髓质仅分泌少量。

儿茶酚胺贮存在细胞质的颗粒中，当神经兴奋时通过胞溢作用从细胞内释放出来。儿茶酚胺在髓质细胞内的量增加时有自身反馈负调节作用，在通过胞溢作用释放后负反馈作用解除而使激素合成增加。在肾上腺髓质合成儿茶酚胺的过程中，还受两种因素调节：

1. 交感神经冲动可激活 ①酪氨酸羟化酶，促进从酪氨酸合成多巴（DOPA）；②多巴脱羧酶，使多巴变为多巴胺；③多巴胺β-羟化酶，从多巴胺变为去甲肾上腺素；④促进N-甲基移换酶，使去甲肾上腺素甲基化为肾上腺素。

2. ACTH及糖（盐）皮质激素调节 ①ACTH可直接

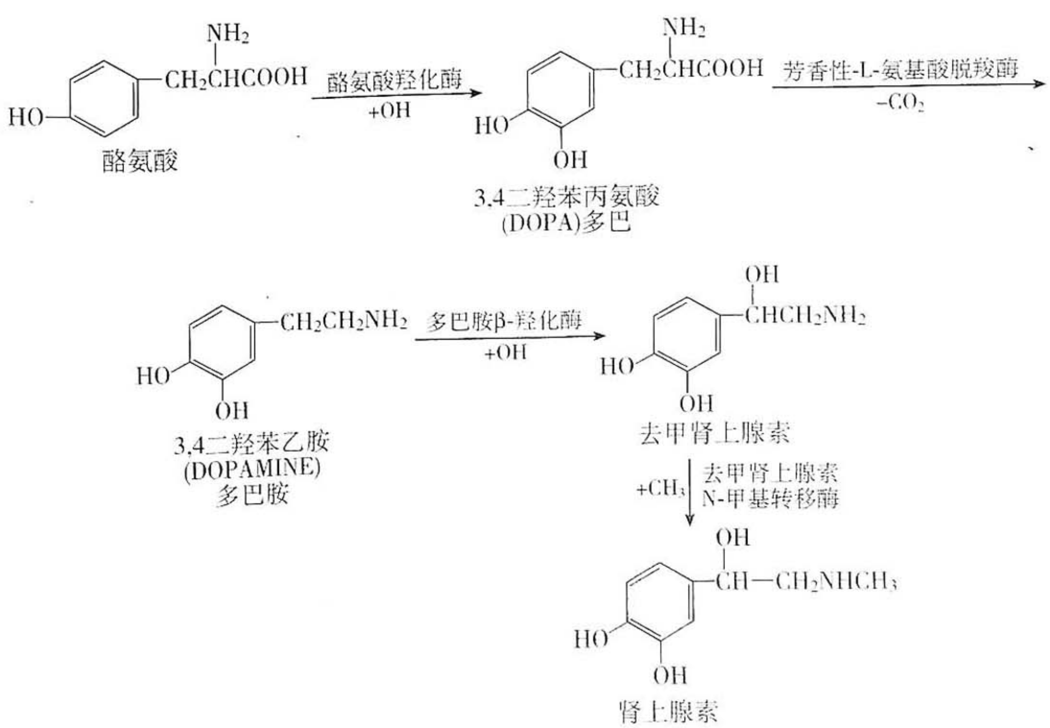


图15-3-17 人体内肾上腺素生物合成代谢过程

作用于酪氨酸羟化酶，促进多巴合成。②也作用于多巴胺β-羟化酶，促进去甲肾上腺素合成。③还通过刺激糖(盐)皮质激素合成而催化肾上腺素合成(图 15-3-18)。在合成这些激素的过程中维生素 C 被利用而含量减少，但去甲肾上腺素及肾上腺素则增多。

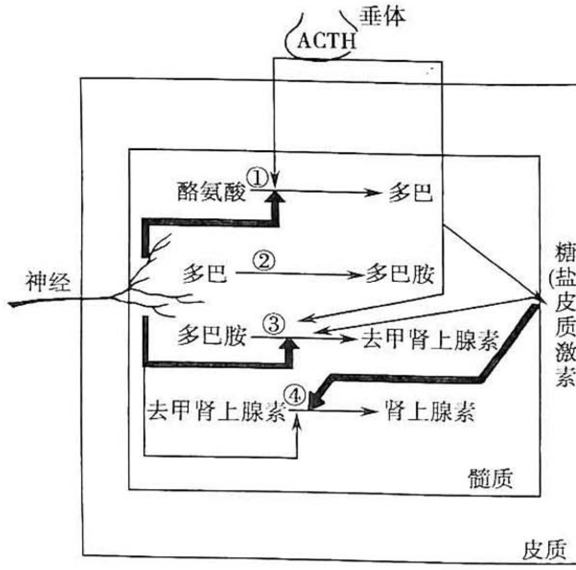


图 15-3-18　邻苯二酚胺在肾上腺髓质中生物合成和神经内分泌调节

①酪氨酸羟化酶；②芳香性-L-氨基酸脱羧酶；③多巴胺-β-羟化酶；④N-甲基移换酶；粗线示主要调节，细线示次要调节

儿茶酚胺合成后与 ATP、Ca^{2+} 及蛋白质(内含多巴胺β-羟化酶)一起储藏于嗜铬细胞的颗粒中，人体髓质含儿茶酚胺总量约 6mg，每天分泌量约为总储量的 2%～14%。

在生理条件下交感神经受刺激而儿茶酚胺类激素合成酶被激活，于是激素合成增多。同时在多种应激(如情绪激动、剧烈运动、低血糖、低血压、缺氧等)条件下通过神经刺激此组激素释放。不少药物如乙酰胆碱、组胺、5-羟色胺、酪胺、利血平及尼古丁等均能直接刺激嗜铬细胞分泌邻苯二酚胺。在释放之初神经末梢释放乙酰胆碱，使嗜铬细胞膜 Ca^{2+} 通透性增高，于是 Ca^{2+} 进入细胞增多，Ca^{2+} 可刺激儿茶酚胺从嗜铬细胞外释——胞溢(exocytosis)。

【分解代谢与排泄】

儿茶酚胺经嗜铬细胞释放后有四条去路：①在交感神经末梢去甲肾上腺素释放后，大部分迅速地被肾上腺素能神经末梢再摄取，再储存于颗粒中，供再利用；②人血循环的儿茶酚胺在周围组织，尤其是肝、肾组织中邻甲基转换酶作用下，变为甲氧基肾上腺素(MN)，或甲氧基去甲肾上腺素(NMN)，在单胺氧化酶(MAO)作用下转化为另一些代谢产物，3-甲氧基-4-羟基苦杏仁酸(VMA)及 3-甲氧基-4-羟基苯乙二醇(MHPG)后，从尿中排出；③部分儿茶酚胺结合于各种靶组织的 α 和 β 受体上起生理效应；④微量部分以游离状态从尿中排出。

儿茶酚胺由两个主要的酶系统降解，即儿茶酚-邻-甲基转移酶(COMT)和单胺氧化酶(MAO)，COMT 将去甲肾上腺素和肾上腺素转化为各自的邻-甲基衍生物，即间位甲氧基肾上腺素(包括间位甲氧基去甲肾上腺素和间位甲氧基肾上腺素)。MAO 将去甲肾上腺素和肾上腺素转化为二羟杏仁酸。这些中间产物可再作为 MAO 和 COMT 的底物，分别转化为中枢神经系统外的儿茶酚胺代谢的最终产物 VMA。

尿中排出的儿茶酚胺代谢产物有 50%左右与葡萄糖醛酸基及硫酸基结合。正常情况下 VMA 约占尿中总儿茶酚胺及其代谢产物的 75%，MN 和 NMN 约占 10%，游离的邻苯二酚胺仅占 1%左右。

【生理作用概述】

儿茶酚胺通过肾上腺素能受体对心血管系统、平滑肌、神经内分泌系统起广泛的生理作用。肾上腺素能受体可分为 α 及 β 两大类。α 受体兴奋时使血管(小动脉及静脉)收缩，消化道及膀胱的括约肌收缩，竖毛肌收缩，瞳孔散大，上睑收缩和中枢神经兴奋等。近年来发现 α 受体有 α_1 和 α_2 两种，α_1 受体位于突触后，兴奋时血管平滑肌收缩，阻力增加，血压升高。α_2 受体位于突触前，兴奋时抑制去甲肾上腺素从神经末梢释出，使血管扩张，血压下降。β 受体使血管扩张，子宫松弛，支气管平滑肌扩张，对心脏可增加心肌收缩力，加快心率等。β 受体也有 β_1 和 β_2 两种。β_1 受体使心脏兴奋、肠管抑制、脂肪分解；β_2 受体使支气管平滑肌扩张，血管抑制、糖原分解。肾上腺素有兴奋皮肤、黏膜、肾脏血管受体的作用，它又有兴奋骨骼肌血管以及心肌 α 受体的作用。肾上腺素可减低周围血管阻力，增加心率、心输出量和脉压，使瞳孔扩大，上睑收缩，血糖及游离脂肪酸上升，氧耗量增加，药理剂量可抑制各种过敏反应，使支气管扩张等。去甲肾上腺素主要是兴奋 α 受体，使皮肤、黏膜、肾、脑、肝、骨骼肌等血管收缩，阻力增加，血压上升。它也能兴奋心肌 β 受体使冠状动脉扩张，血流量增加。

儿茶酚胺兴奋 β 受体的作用是通过膜上腺苷酸环化酶激活，细胞内环腺苷酸(cAMP)增多，作为第二信使起作用的。而 α 受体兴奋时发挥效能的原理还不清楚，可能是改变靶细胞膜对离子(K^+、Na^+、Ca^{2+})的通透性，或是增加环鸟苷酸(cGMP)的浓度，而调节细胞功能的。

二、嗜铬细胞瘤

【概述】

嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma)是起源于肾上腺髓质、交感神经节、旁交感神经节或其他部位的嗜铬组织的肿

瘤。由于瘤组织可阵发性或持续性地分泌多量去甲肾上腺素和肾上腺素，以及微量多巴胺，临床上常呈阵发性或持续性高血压、头痛、多汗、心悸及代谢紊乱症群。嗜铬细胞瘤若能及早正确地诊疗，是完全可以治愈的，但如不能及时诊断或错误治疗则可导致严重后果，乃至死亡。本病是一种较罕见的继发性高血压。高血压中嗜铬细胞瘤的发生率为0.05%～0.1%，随着诊疗水平及医生警惕性的提高，本病的发现已有所增多。女性患病率稍高于男性。本病各年龄均可发生，但以青、中年最多，儿童高血压中嗜铬细胞瘤发生率相对较高。本病有家族史者称为家族性嗜铬细胞瘤，约占5%，为常染色体显性遗传。家族性嗜铬细胞瘤既可表现为单独的嗜铬细胞瘤，也可同时伴有其他异常，如多发性内分泌肿瘤2A和2B，Reckling-hausen神经纤维瘤等。

嗜铬细胞瘤瘤体尚可分泌血管活性肠肽、脑啡肽、ACTH、5-羟色胺、降钙素、甲状旁腺素样激素、神经肽Y和其他物质，故使其临床表现呈多样性和复杂性，诊断难度也相应增加。

嗜铬细胞瘤80%～90%位于肾上腺髓质，髓外主要分布于腹膜后腹主动脉前、左右腰椎旁间隙、肠系膜下动脉开口处主动脉旁的嗜铬体（Zuckerkandl器），更少见的部位尚有肾上极、肾门、肝门、肝及下腔静脉之间、腹腔神经丛、近胰腺处、髂窝或近髂窝血管处、卵巢内、膀胱内、直肠后、胸腔内、脊柱旁（主动脉弓上的主动脉体）、颈部（颈总动脉分叉处颈动脉体）或颅内（迷走神经分支处）等处。

嗜铬细胞瘤大多数为良性，约占90%，有相当数量上是在尸检时发现，恶性仅占10%。

肿瘤的数目，在成人中约80%为单个单侧。单个肿瘤多发生于右侧，其原因难以解释。家族性嗜铬细胞瘤常为双侧性和多源性，家族性肾外嗜铬细胞瘤较为少见。儿童中双侧及肾上腺外嗜铬细胞瘤的发生率较成人多发。肿瘤的直径自1～16cm不等，平均约为5cm。重量自数克至数千克，最重者超过4kg，70%小于70g。一般讲，肾上腺内的肿瘤较肾上腺外的肿瘤多为大，而肾上腺外肿瘤的恶性率较肾上腺内的为高。

嗜铬细胞瘤良性者包膜薄，表面光滑，棕红色，切面呈颗粒状，瘤体中可有坏死、囊性变及出血。显微镜下呈多角形、大小不一的细胞，可有梭形和双核，直径自15～45μm排列紧密，胞质内富含颗粒，苏木精-伊红染色呈蓝红色，其中富含肾上腺素和去甲肾上腺素，易被重铬酸钾染色。瘤细胞外有丰富的血管网。恶性者细胞排列不规则，有细胞分裂象；包膜、肾上腺静脉中有瘤细胞浸润，有时有瘤栓，附近脏器、组织也可有瘤细胞浸润，转移常较早发生，可见于肝、骨、胸膜、肺、肠以及主动脉、肠系膜、纵隔、颈部等淋巴结中。有时单从瘤组织切片上不易区别良、恶性。

髓质增生大多属双侧，也可有单侧者，腺体增大，切片上细胞较正常者大而侵入皮质。

据近年对瘤组织中儿茶酚胺测定表明，不同个体的瘤体分泌激素的质和量不相同。不同患者儿茶酚胺的转化率有一定差异：较小的瘤体儿茶酚胺转化率常甚为迅速，释放大量的儿茶酚胺入血；相反，较大的瘤体，其儿茶酚胺转化率较低，此因有相当数量的儿茶酚胺在瘤体内被先行灭活代谢。在临床上，也常可见到，较小瘤体的患者血浆和尿中游离儿茶酚胺浓度高于较大瘤体者，但后者尿中儿茶酚胺代谢产物浓度则常高于前者。一般讲，由于肾上腺素合成时必须有高浓度糖（盐）皮质激素存在，故位于肾上腺内及主动脉旁的嗜铬细胞瘤可产生较多的肾上腺素，而其他部位者仅能合成去甲肾上腺素，临床上此项检查对定位诊断有帮助。

儿茶酚胺与效应器上的特异性肾上腺素能受体结合，对多种器官和组织发挥作用。α受体的调节反应是通过钙离子及胞膜上的磷脂（PI）来完成；α_2受体则通过活化抑制性G调节蛋白（Gi），进而抑制腺苷环化酶活性起作用。β_1和β_2受体兴奋后刺激腺苷环化酶活性并增加胞内cAMP水平激活蛋白激酶A及其他蛋白激酶而起作用。

【临床表现】

嗜铬细胞瘤的临床表现与肿瘤所分泌的肾上腺素及去甲肾上腺素的量、比例及释放方式（阵发性或持续性）有关。症状常呈突发性，发作常难预料，临床表现多可根据儿茶酚胺的生理和药理效应推测。最常见的症状和体征有头痛、多汗、心悸（伴或不伴心动过速），其他尚有苍白、恶心、震颤、无力虚脱、焦虑、上腹痛、胸痛、呼吸困难、脸红等。

现将有关症状归纳三组讲述。

（一）高血压症群 由于肾上腺素作用于心肌，心搏出量增加、收缩压上升，但对周围血管除皮肤外有扩张作用，故舒张压未必增高；去甲肾上腺素作用于周围血管引起其收缩，促使收缩压和舒张压均升高，此为本病主要症群。临床上根据高血压的发作方式，可分为阵发性和持续性两型。据国外有关材料统计，约50%嗜铬细胞瘤呈持续性高血压，45%为阵发性高血压，余下的5%血压大致正常。阵发性高血压具有特征性，每因精神刺激、弯腰、排尿、排便、按摩、触摸、肿瘤手术检查、组胺试验、灌肠、麻醉诱导等而激发，血压骤然上升，收缩压高者可达300mmHg，舒张压也相应明显升高，可达180mmHg，一般在200～250mmHg/100～150mmHg之间。患者感心悸、心动过速（少数有心动过缓），剧烈头痛、头晕，表情焦虑，四肢及头部有震颤，皮肤苍白，尤以脸部为甚，全身多汗，手足厥冷、发麻或有刺感，软弱无力，有时出现气促、胸闷、呼吸困难，有时伴以恶心、呕吐，中上腹痛，瞳孔散大，视力模糊，神经紧张，濒死感。严重发作时可并发肺水肿、心力衰竭、脑出血或休克而死亡。阵发性高血压发作历时一般为数分钟，大多少于15分钟，但长者可达16～24小时。患者若不及时诊治，随病情发展，发作会越来越频繁，发作时间会越来越长。早期血管并无器质性改变，晚期动脉发生器质性变化，此时血压呈

持续性升高，但仍可有阵发性加剧。

持续高血压者的表现酷似高血压病。发展快者似急进型高血压，不同之处是患者有儿茶酚胺分泌过多的某些表现，如头痛、畏热、多汗、肌肉震颤、消瘦、疲乏、精神紧张、焦虑、心动过速、心律失常、直立性低血压等。

儿童及青年患者常病情发展较快，可似急进性高血压，短期内可出现眼底病变，并可有出血、视乳头水肿、视神经萎缩，以致失明。另外尚可发生氮质血症或尿毒症、心力衰竭、高血压脑病。

嗜铬细胞瘤若得不到及时诊断和治疗，经一定时间（可长达十数年），则可出现诸多高血压心血管系统严重并发症，包括左心室肥大、心脏扩大、心力衰竭、冠状动脉粥样硬化、肾小动脉硬化、脑血管病变等。

（二）代谢紊乱　儿茶酚胺可使体内耗氧量增加，基础代谢率上升可达＋30%～＋100%。发作时可见发热，体温上升1～2℃，多汗者由于散热体温升高可不明显。体重减轻多见，此系糖原分解，胰岛素分泌受抑制，血糖升高，脂肪过度分解所致。由于游离脂肪酸升高、糖耐量降低等代谢紊乱易诱发动脉粥样硬化。

高血钙虽不常见，但已被确认为嗜铬细胞瘤的伴发症，常表明伴有甲状旁腺功能亢进，此时多提示可能为家族性。

由于儿茶酚胺促进钾向细胞内转移及促进肾素、醛固酮分泌，少数患者还可出现低钾血症。

（三）其他特殊临床表现

1. 低血压及休克　少数患者血压增高不明显，甚至可有低血压，严重者乃至出现休克，另外可有高血压与低血压相交替出现现象。直立性低血压较为多见。发生低血压的原因为：肿瘤坏死、瘤体内出血，导致儿茶酚胺释放锐减乃至骤停。大量儿茶酚胺引起心肌炎、心肌坏死，从而诱发严重心律不齐、心力衰竭或心肌梗死以致心排血量锐减，诱发心源性休克。肿瘤分泌大量肾上腺素，兴奋肾上腺素能β受体，引起周围血管扩张。部分瘤体可分泌较多量多巴胺，多巴胺抵消了去甲肾上腺素的升压作用。大量的儿茶酚胺引起血管强烈收缩，微血管壁缺血、缺氧，通透性增高，血浆渗出，有效血容量减少，血压降低。

2. 腹部肿块　嗜铬细胞瘤瘤体一般较大，能在腹部扪及者约有15%，应仔细触诊。触诊时应警惕可能诱发高血压发作。腹部肿块有时可为旁神经节瘤、交感神经母细胞瘤及神经节神经母细胞瘤。

3. 消化道症状　由于儿茶酚胺可使肠蠕动及张力减弱，故常可引起便秘、腹胀、腹痛，甚至结肠扩张，还可引起胃肠壁血管发生增殖性及闭塞性动脉内膜炎，以致发展为肠梗死、出血、穿孔、腹部剧痛、休克、胃肠出血等急腹症表现。儿茶酚胺又可使胆囊收缩减弱，胆道口括约肌张力增高，引起胆汁潴留和胆石症发生。

4. 膀胱内肿瘤　膀胱内的嗜铬细胞瘤罕见。患者每于膀胱尿液充盈时、排尿时或排尿后刺激瘤体释放儿茶酚胺引起高血压发作，有时可致排尿时昏厥。

5. 高代谢综合征　类似甲状腺功能亢进症之表现，可引起发热、消瘦。

6. 高血糖综合征　个别可表现为类似糖尿病，可有血糖升高，但其他症状相对不明显。

7. 低血糖综合征　少见，可能系儿茶酚胺刺激高血糖后引起胰岛素过度分泌所致，或因癌肿转移至肝脏，释放大量胰岛素类似物所致。

8. 红细胞增多症　由于嗜铬细胞瘤体可分泌红细胞生成素样物质，进而刺激骨髓引起红细胞增多。

部分特殊类型嗜铬细胞瘤还有其特点。

家族性嗜铬细胞瘤虽较罕见，但有重要意义。与散发性嗜铬细胞瘤相比，家族性嗜铬细胞瘤的发生大多从肾上腺髓质增生开始，50%患者呈多中心或双侧性。发作性高血压比持续性高血压更常见。同一家族发病者其发病年龄及肿瘤部位常相同。有时伴其他内分泌肿瘤，称为多发性内分泌肿瘤（MEN）综合征。伴发嗜铬细胞瘤的主要为MEN_2。此组患者的前述多种临床表现可不明显，其中高血压可能不是主要表现，其他表现也可极微或缺如。根据受累的腺体不同，又可进而分为A和B两型。

MEN_{2A}型又称西普尔综合征（Sipple syndrome），包括嗜铬细胞瘤（多为双侧肾上腺性，偶见于肾上腺以外组织）、甲状腺髓样癌（MTC）和甲状旁腺功能亢进症。嗜铬细胞瘤有的可产生大量的儿茶酚胺，进而引起相应的症状，但有的患者的症状也可极微，乃至缺如。MEN_{2B}型是指除嗜铬细胞瘤（或肾上腺髓质增生）和甲状腺髓样癌外，尚有发生在唇、舌、颊黏膜等处的多发性黏膜神经瘤，角膜神经增粗，厚唇，腭部软组织前凸，巨结肠症等，甲状旁腺功能亢进症极罕见。多发性内分泌肿瘤伴有甲状旁腺功能亢进时，可有高钙血症。MAN_2与RET原癌基因突变有关。

另外，嗜铬细胞瘤还可与某些疾病发生于同一患者中，如皮质醇增多症、von Recking-hausen病伴神经纤维瘤、Von Hippel-Lindau病（有视网膜血管网状细胞瘤，小脑、延髓、脊髓、血管网状细胞瘤，肺、肝、胰、肾及附睾囊肿及肾上腺样瘤），结节硬化症、Sturge-Weber病、遗传性小脑共济失调伴结膜血管扩张、小脑血管瘤等，均与遗传有关，可能与嗜铬细胞瘤同属常染色体显性遗传。有时肿瘤内包含APUD细胞，能分泌30余种生理活性多肽。

儿童嗜铬细胞瘤起病急，可有急性高血压或高血压脑病之表现，诸如剧烈头痛、视力减退、明显消瘦，可有家族性倾向。儿童嗜铬细胞瘤约占全部嗜铬细胞瘤的10%，与成人相比较，儿童患者持续性高血压较阵发性高血压为多，位于肾上腺外肿瘤，多发性、双侧性及恶性肿瘤机会亦较成人为多。男性小儿嗜铬细胞瘤的患病率为女性小儿的2倍。

恶性嗜铬细胞瘤好发于老年人，有家族倾向。肾上腺嗜铬细胞瘤中恶性约占10%，肾上腺外嗜铬细胞瘤中恶性约占40%。恶性嗜铬细胞瘤临床表现与良性嗜铬细胞瘤

相似。另外可表现为肿瘤复发、转移或瘤栓形成。

静止型嗜铬细胞瘤平时可无任何临床症状，但在严重外伤、感染、手术等应激条件下血压可急剧上升，称为隐匿功能性嗜铬细胞瘤，也可在围术期均无血压波动，称为无功能性嗜铬细胞瘤。

【诊断】

诊断重要的依据必须建立在24小时尿液儿茶酚胺或其代谢产物增加的基础上。对有阵发性或持续性高血压及其他可疑患者适时地、准确地收集24小时尿标本，定量测定常能对诊断提供有力的支持。

嗜铬细胞瘤的诊断依据：血浆或尿中游离儿茶酚胺浓度增高，或尿中儿茶酚胺代谢产物增高；应用适当的影像技术，如CT、MR和^{131}I-间位碘苯甲基胍(^{131}I-MIBG)等技术对肿瘤定位。

由于嗜铬细胞瘤在高血压中不足0.1%，故不可能对每一位高血压患者进行该肿瘤的筛选。

（一）化学测定 包括尿和血液中儿茶酚胺及其代谢产物的测定。最可靠的试验是甲氧基肾上腺素/甲氧基去甲肾上腺素和儿茶酚胺。

1. 24小时尿儿茶酚胺测定　约2%～5%的儿茶酚胺以原形从尿中排出。正常人尿儿茶酚胺排出量在591nmol/24h(100μg/24h)以下，其中约80%为去甲肾上腺素，约20%为肾上腺素。尿中儿茶酚胺排出量大于591～1182nmol/24h(100～200μg/24h)，对嗜铬细胞瘤诊断有意义。分别测定尿中去甲肾上腺素和肾上腺素，有助于判断肿瘤的部位。

2. 血儿茶酚胺测定　血浆儿茶酚胺宜在空腹卧床休息30分钟后采血测定，HPL法测血浆总儿茶酚胺(CA)，正常人应低于1ng/ml(5.91nmol/L)，1～2ng/ml(5.91～1182nmol/L)疑为本病，＞2ng/ml(＞1182nmol/L)可肯定为本病。可疑者在胰高血糖素试验后血浆CA至少升高3倍，绝对值＞2ng/ml。

3. 尿及血甲氧基肾上腺素和甲氧基去甲肾上腺素测定　甲氧基肾上腺素和甲氧基去甲肾上腺素分别是肾上腺素和去甲肾上腺素在肿瘤内的代谢产物，如升高超过正常参考值4倍以上几乎100%的患者可以确诊。

4. 24小时尿3-甲氧基-4-羟基苦杏仁酸(3-metho-xy-4-hydroxy-mandelic acid, VMA)测定　正常值2～6.8mg，按每毫克尿肌酐计为1.5μg(范围0.5～4μg)。本病多超过此值，常在9mg以上，一般在10～250mg/d或5～40μg/mg尿肌酐。与甲氧基肾上腺素和甲氧基去甲肾上腺素测定相比敏感性和特异性偏低。

5. 嗜铬粒蛋白A和神经肽Y　嗜铬细胞瘤患者可检测到血嗜铬粒蛋白A和神经肽Y升高，但特异性较低，准确性不如甲氧基肾上腺素和甲氧基去甲肾上腺素。

在进行儿茶酚胺测定时，应避免摄入有荧光反应的物质，如香蕉、香草类。四环素、氯丙嗪、水杨酸、核黄素，某些降压药如利血平、可乐定、硝普钠，某些阻断药如拉贝洛尔(labetalol)会产生干扰性代谢产物使血浆去甲肾上腺素升高，某些钙拮抗药，须暂停1周以上，并避免精神紧张、过度刺激等影响。

（二）药理试验 可供选用的方法很多，但有不少假阳性和假阴性，且有一定危险性，故有被生化测定取代之趋势，现已较少应用。

1. 激发试验　常于血压正常或较低的发作间歇期进行，如血压超过170/110mmHg则不宜采用。试验前应先作冷加压试验，以资对照。

(1) 胰高血糖素试验(glucagon test)：胰高血糖素一次注射负荷量为0.5～1.0mg。适用于血浆儿茶酚胺相对较低(400～1000pg/ml)及血压低于170/100mmHg者。该剂有刺激瘤体分泌儿茶酚胺的作用，分别采集胰高血糖素注射前和注射后3分钟的血标本。注射后血浆儿茶酚胺浓度若为注射前的3倍或以上，或注射后浓度高于2000pg/ml，诊断则可确立。该剂不会引起明显的升高血压反应，若在试验前60～90分钟口服哌唑嗪或硝苯地平(nifedipine)可阻滞血压升高，试验时备有酚妥拉明，以期在发生显著升压反应时使用，以终止试验。胰高血糖素试验的副作用和假阴性极少，是目前值得推荐的激发试验。

(2) 磷酸组胺试验：磷酸组胺一次负荷量0.025～0.05mg(基质)加于0.5ml生理盐水内经静滴皮管作快速静脉注射，为防止反应过于剧烈，可先试用0.01mg，反应不明显时再用上述剂量。试验前须备有酚妥拉明，以便在升压过剧时使用。注射完后每30秒测量同侧(注射试剂的对侧)血压共10次，以后每2分钟测1次，共10～16分钟，或直至血压恢复基础值。由于该试验有较显著的副作用和一定的危险性，目前已极少应用，被胰高血糖素试验代替。

(3) 酪胺试验：负荷量为1mg/次，亦较安全，假阳性约有3%，家族性嗜铬细胞瘤则有较多假阴性。试验时禁用MAO抑制剂，以防诱发高血压危象。

2. 抑制试验　常用于血压高于160/90mmHg或血浆儿茶酚胺在1000～2000pg/ml可疑嗜铬细胞瘤患者。

(1) 可乐定(clonidine)：通过减少中枢神经系统神经递质CA的产量，可使嗜铬细胞瘤及其他高血压患者血压下降，但不能减少嗜铬细胞瘤瘤体CA的分泌量，故嗜铬细胞瘤患者血、尿中的CA量并无明显减少。血压的下降包括立卧位。试验前48小时内停用肾上腺素能受体阻断药。可乐定负荷量为0.3mg，分别于服药前和服药后采血测定血浆儿茶酚胺。若其浓度降至500pg/ml以下，则可排除嗜铬细胞瘤；若其浓度不下降，可确诊。

(2) 酚妥拉明：系肾上腺素能受体阻断药，可使本病患者血压迅速下降。负荷量每次1～5mg(初试可用1mg)。先测定基础血压，待血压稳定后，予酚妥拉明稀释后静脉注射。注射后起初2～3分钟内每30秒测血压1次，以后每

1～2分钟测血压1次，共15～30分钟，直至血压恢复至基础值。如注射后2分钟内血压迅速下降，其幅度＞35/25mmHg，且持续时间为3～5分钟，可判为阳性。如一度下降后又迅速回升则为假阳性。正常人及其他高血压患者收缩压下降不超过30mmHg。试验前8～10天停用镇静剂、麻醉剂及降压剂（如利血平等），以免出现假阳性。病程较长者如存有肾动脉硬化，注射后血压下降可不明显，可呈假阴性。

（三）定位诊断　可供选择的检查有电子计算机X线体层摄片（CT）、B型超声波及磁共振（MR）等。肾上腺外肿瘤定位更不容易，可选用胸、腹、颈部X线平片、CT、B型超声波检查、MR及核素等。膀胱镜可发现膀胱内的肿瘤。肿瘤较大者在扪触及按压时可有升压反应，须加注意。如尿中肾上腺素明显增高时，肿瘤多位于肾上腺内；如去甲肾上腺素或VMA排出量明显增高，而肾上腺素增高并不明显者，则多见于肾上腺外的交感神经节瘤、交感神经母细胞瘤。肾上腺髓质增生者双侧肾上腺均可增大。^{131}I-MIBG（间碘苄胍）可被嗜铬细胞瘤体组织特异性地摄取，但不能被正常嗜铬组织所摄取，故有助于瘤体的显影。^{131}I-MIBG阴性患者也可试用生长抑素受体扫描和PET/CT检查。不能满足单个瘤体的检出，要警惕多发性腺瘤之可能。

（四）基因检测　*VHL*、*RET*、*SDHB*、*SDHD*、*SDHC*等基因突变可能与嗜铬细胞瘤相关。可根据情况选择分子遗传诊断实验室检测。

【鉴别诊断】

嗜铬细胞瘤的鉴别诊断主要应与其他继发性高血压及高血压病相鉴别（表15-3-10），包括急进性高血压、间脑肿瘤、颅后窝肿瘤（小脑及脑干肿瘤）、卒中（卒中后2～3个月内有血压波动、尿VMA值升高）等引起的高血压。特殊病例尚须与甲状腺功能亢进症、糖尿病、更年期综合征等相鉴别。值得强调的是，表15-3-10中所列的疾病中绝大多数不伴有血浆总儿茶酚胺、游离儿茶酚胺以及尿中其代谢产物值的上升。部分原发性高血压患者血压波动大，有头痛、出汗等类似嗜铬细胞瘤的表现，但是尿中儿茶酚胺与VMA测定含量多正常或轻度升高，药物激发试验与阻滞试验均为阴性，普通降压药物治疗效果较好。甲状腺功能亢进症患者也可伴血压增高，其高代谢症群也可与嗜铬细胞瘤表现相似，但一般以收缩压升高为主，脉压增大，且高血压增高程度较嗜铬细胞瘤轻，血甲状腺功能及甲状腺影像学检查可资鉴别。更年期妇女有时也可有血压波动、出汗、心悸等表现，应与嗜铬细胞瘤相鉴别，但嗜铬细胞瘤患者在发作时多面色苍白，而更年期妇女发作时多面色潮红是主要表现，雌激素水平下降及促性腺激素水平升高可提示患者处于更年期，儿茶酚胺及VMA含量测定可有助于与嗜铬细胞瘤鉴别。

表15-3-10　嗜铬细胞瘤的鉴别诊断

焦虑、惊恐、精神神经功能性疾病、紧张
甲状腺功能亢进症
阵发性心动过速
高动力性-肾上腺素能循环状态
更年期综合征
血管扩张性头痛（偏头痛和压束性头痛）
冠状动脉供血不足
急性高血压脑病
糖尿病
肾实质性或肾动脉疾病伴高血压
局部脑动脉供血不足，脑血管炎
颅内损伤（伴或不伴有颅内压升高）
自主性反射过强
间脑癫痫发作，间脑性高血压综合征，多巴胺过量释放
妊娠高血压综合征
高血压危象并用单胺氧化酶抑制剂
类癌
低血糖症
着色性荨麻疹
家族性自主神经功能障碍
肢痛症
神经母细胞瘤，神经节神经母细胞瘤，神经节神经瘤
急性感染性疾病
神经纤维瘤（伴或不伴有肾动脉疾病）
罕见的阵发性高血压（肾上腺髓质增生、急性血卟啉症、铅中毒）
脊髓痨危象，脑炎，可乐定撤停，低血容量症伴血管过度收缩
肺动脉纤维肉瘤，吉兰-巴雷综合征
循环中存有刺激嗜铬细胞瘤的物质

【治疗】

应用药物长期控制嗜铬细胞瘤高血压是困难的，且其中恶性约占10%，故手术治疗是首选。要获得满意的手术效果，须内、外科密切配合，术前应用药物控制血压减少心脑血管并发症，术后仍有高血压的患者也需要降压治疗。

（一）内科处理　控制嗜铬细胞瘤高血压的药物有非选择性α肾上腺素能阻断药、选择性α_1肾上腺素能阻断药、钙拮抗药、血管扩张剂、儿茶酚胺合成抑制剂和血管紧张素转换酶抑制剂等（表15-3-11）。非选择性α肾上腺素能阻断药可能引起直立性低血压和反射性心动过速等不良反应，近年来使用选择性α_1肾上腺素能阻断药可减少或避免这些副作用，并且因为半衰期短，剂量调节较灵活。β肾上腺素能

阻断药有时可用于治疗心律不齐和心动过速，但应在α肾上腺素能阻断药已起作用的基础上方可使用，此因仅阻滞有扩张血管作用的β_2受体而不同时阻滞有收缩血管作用的α_1受体可引起高血压，特别是在高儿茶酚胺血症情况下。

表 15-3-11 嗜铬细胞瘤高血压的治疗药物

药物	给药途径	剂量	评价及注意点
α肾上腺素能阻断药			
非选择性			
酚妥拉明	静脉	5～15mg 静注，或 0.5～1mg/min 持续静滴	一次注射常用于术中发作性高血压的控制
苯氧苄胺(酚苄明，phenoxybenzamine)	口服	10～40mg，每天 2 次或 3 次	副作用包括鼻塞、头痛、心动过速、心悸、直立性低血压。先给予较小剂量试用，以防直立性低血压
选择性			
哌唑嗪	口服	1～10mg，每天 2 次	
特拉唑嗪(terazosin)	口服	1～20mg，每天 1 次	
多沙唑嗪(doxazosin)	口服	1～16mg，每天 1 次	
α/β肾上腺素能阻断药			
拉贝洛尔(labetalol)	口服	50～200mg，每天 2 次	可引起发作性高血压
	静脉	20～80mg 静注，或 2mg/min 静滴	
钙拮抗药			
尼卡地平(nicardipine)	口服	10～20mg，每天 3 次	控制心动过速优于α_1受体阻断药，可单独应用或与α_1受体阻断药并用，控制心动过速优于α_1受体阻断药
	口服	20～40mg，每天 3 次	
盐酸维拉帕米	口服	120～240mg，每天 1 次	
血管扩张剂			
硝普钠	静脉	0.3～10μg/(kg·min)	用于控制术中发作性高血压
硝酸甘油	静脉	5～10μg/min	
儿茶酚胺合成抑制剂(酪氨酸羟化酶抑制剂) α-甲基酪氨酸	口服	250～1000mg，每天 4 次	主要用于转移性或不能手术嗜铬细胞瘤的高血压及控制症状，副作用包括嗜睡、结晶尿、帕金森样症状和腹泻
血管紧张素转换酶抑制剂			
卡托普利	口服	12.5～50mg，每天 3 次	主要用于体内肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性增加者，更适用于嗜铬细胞方面并发左心衰者
依那普利	口服	5～20mg，每天 2 次	
赖诺普利	口服	5～40mg，每天 1 次	

其他药物包括儿茶酚胺合成抑制剂(甲基酪氨酸)、生长抑素、生长抑素类似物和生长抑素受体拮抗剂等。

在恶性嗜铬细胞瘤，有报道使用 CVD 方案即环磷酰胺、长春新碱、达卡巴嗪联合化疗以及口服化疗药替莫唑胺(temozolomide)和血管生成抑制剂沙利度胺(thalidomide)治疗可取得一定疗效。

当骤发阵发性高血压症群时，应立即予以抢救，主要措施有：给氧，静脉注射酚妥拉明 1～5mg(用 5% 葡萄糖溶液稀释)，同时严密观察血压、心率、心律，并以心电图监护，继以酚妥拉明 10～50mg 溶于 5% 葡萄糖生理盐水缓慢静滴，

同时观察以上各指标，一般病例约需40～60mg可控制。如有心律不齐、心力衰竭、高血压脑病、脑血管意外和肺部感染等并发症时，应及时对症处理。

（二）手术治疗 切除肿瘤为本病的根治措施，如为增生则应作次全切除。

为了避免在麻醉诱导期、手术剥离、结扎血管和切除肿瘤时的血压波动以致诱发高血压危象和休克，应在术前2周及术中作好准备工作。1992年之后，腹腔镜手术已逐渐替代传统的开放手术应用于大部分嗜铬细胞瘤的治疗，手术须人为造成气腹，可能对肿瘤产生机械压迫效应诱发高血压危象。常用药物如下。

1. 酚苄明(phenoxybenzamine) 为非竞争性α受体阻断药，对α_1受体作用较α_2受体强100倍，半衰期长。初始常用剂量每12小时10mg，以后每隔数天递增10～20mg，渐增至每天40～100mg或以上，直至血压正常或接近正常。由于该剂作用时间较长，其作用常呈累加，故应警惕直立性低血压，因此，增加剂量应在仔细监测立、卧位血压的前提下逐步进行。副作用有鼻黏膜充血、直立性低血压、心动过速等。术前用药至少10～14天。同为肾上腺素能受体阻断药的酚妥拉明由于作用时间短、副作用多，仅用于功能试验及危象抢救。

2. 哌唑嗪 为α_1受体选择性阻断药，作用时间相对较短。首次剂量1mg，以后渐增至6～8mg/d维持之，副作用有直立性低血压，低钠倾向等。

3. 盐酸普萘洛尔 为非选择性β受体阻断药，可在α受体阻断药应用后心律失常或心动过速（P>100次/分钟）时使用，但它阻断β受体后使α_1受体敏感性增加，有时可导致严重肺水肿、高血压，故不宜于α受体阻断药应用前单独使用，且应用剂量不宜过大，每次10mg，每天3～4次，当心率过快确须进一步控制时再谨慎增加。

4. 其他 在上述药物降压效果不佳时，也可试用尼卡地平、卡托普利等。

选择适当麻醉剂，并禁用阿托品，以防诱发心动过速、心律失常等。麻醉及开放手术方式一般可采用硬膜外麻醉加静脉滴注镇静剂，作胸腹联合切口。肿瘤巨大者以硫喷妥钠为诱导，继以乙醚麻醉，也可用氟烷，但必须供应足量氧气。能引起心率加速、心律不齐的各种麻醉剂如环丙烷、氯乙烷、三氯乙烷等不宜使用。近来，腹腔镜手术因其创伤小、术后恢复快等优点而得到越来越多的应用。

在术中及时调节酚妥拉明静滴速度，以便调整血压及血容量（因儿茶酚胺类使血管收缩，瘤体切除后血管扩张引起血容量不足）。在剥离肿瘤时如血压骤升，可静推酚妥拉明1～5mg，再继以静滴，待血压稳定时再钳夹肾上腺静脉，使瘤内含有的大量激素不再进入体循环，再切除肿瘤。如钳夹静脉或肿瘤切除后血压骤降，立即停用酚妥拉明滴注，并可静推小量去甲肾上腺素，继以静滴每5%葡萄糖盐水溶液500ml中含去甲肾上腺素4～8mg。如无效或疗效不佳时可用间羟胺50～100mg，或去氧肾上腺素（苯福林，苯肾上腺素）、血管紧张素Ⅱ和甲氧明（methoxamine）等药物。如单用无效时，可试以联合治疗，还可加用皮质醇。如药物无效时，还可输全血或血浆以补充血容量。术后血压稳定24～36小时后，可逐渐撤除此组药物。如有肾上腺皮质功能不足危象时，则应按双侧肾上腺全切除术中同样处理。

手术后高儿茶酚胺血症仍可维持数天，应在手术后至少10天以上复查血、尿儿茶酚胺及其代谢产物是否恢复正常。如术后高儿茶酚胺血症持续存在，建议复查MIBG扫描寻找远处转移灶。此时可能发现因术前原发灶高代谢活性而被掩盖的转移病灶。

对有癌肿转移及不能手术者，可采用甲基对位酪氨酸，此为一种酪氨酸羟化酶抑制剂，可减少多巴胺合成，初始剂量500～1500mg/d，以后3～4g/d，分3～4次，口服，可抑制50%～80%儿茶酚胺的合成，使患者血压、VMA排出量降至正常，症状有所改善、寿命也可延长。应争取早期使用，晚期疗效较差。副作用有嗜睡、焦虑、腹泻、口干、溢乳、精神失常、震颤等。恶性嗜铬细胞瘤发生肝转移时可给链佐星（链脲霉素）2g/次，加入0.9%生理盐水500ml中，每个月1次静滴，2个月后瘤体可缩小50%左右。也可用栓塞疗法或间位^{131}I-MIBG治疗，可缩小瘤体，减少儿茶酚胺产量。

参考文献

1. 宁光. 重视嗜铬细胞瘤临床规范，提高诊治和研究水平. 上海医学，2009，32(2)：89.

2. Young WF Jr. The adrenal medulla, catecholamines, and pheochromocytoma//Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine. 24th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 2012: 1470-1475.

3. Young WF Jr. Conventional imaging in adrenocortical carcinoma: update and perspectives. Horm Cancer, 2011, 2(6): 341-347.

4. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, et al. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. Endocr Relat Cancer, 2007, 14(4): 935-956.

第四章　糖皮质激素的内科临床应用

俞茂华　杨永年　叶红英

人体生理性糖皮质激素(glucocorticoids,GCs)主要是指由肾上腺皮质束状带细胞合成和分泌的皮质醇(cortisol),成人每日分泌量为10～20mg。其作用详见本篇第三章。临床常用GCs制剂包括与皮质醇结构相同的氢化可的松,以及其他人工合成、结构与氢化可的松有异的泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼松龙、地塞米松、倍他米松等。它们的结构见图15-4-1。每种制剂结构各不相同,作用强度、作用时间和临床应用各有差异(表15-4-1)。

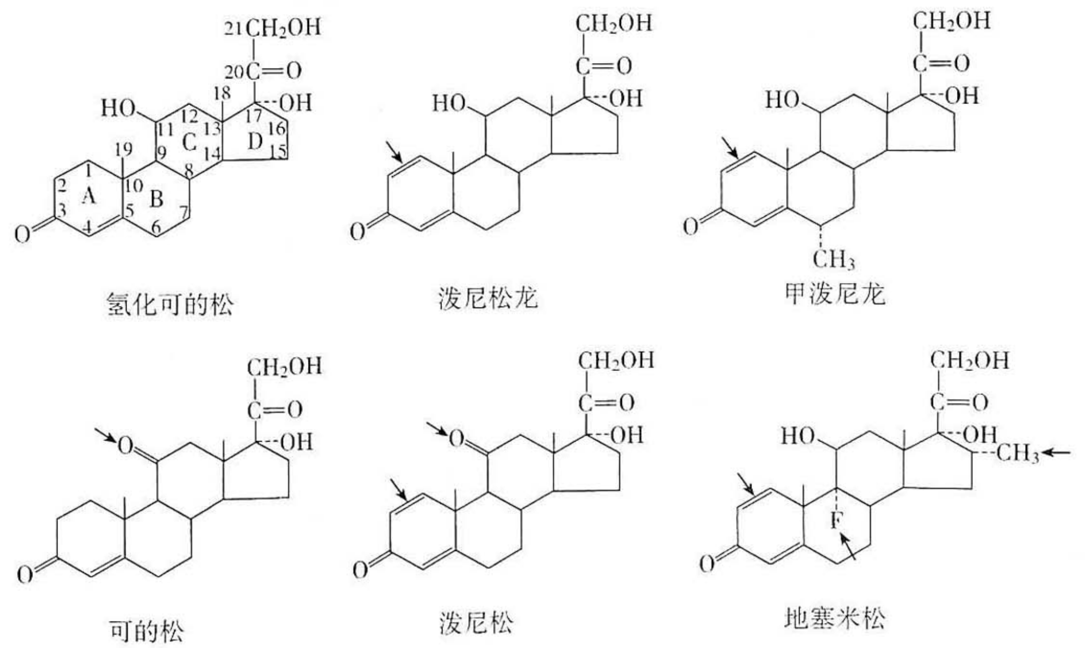


图15-4-1　糖皮质激素的结构

由于药理剂量GCs具有显著抗炎、抗过敏和免疫抑制等作用,广泛应用于临床已有半个多世纪,取得了许多成功的治疗经验。但与生理替代治疗(replacement therapy)不同,上述治疗并非病因治疗,且用药剂量远超过生理剂量,易产生副作用,如不严格掌握适应证而应用不当,对患者则利少弊多,甚至导致严重后果。为规范GCs的临床应用,卫生部已于2011年2月颁发《糖皮质激素类药物临床使用指导原则》。本章主要纲要地阐述GCs应用于内科疾病的重要原则,某一特定疾病的GCs具体使用可参见相应的章节。

【适应证】

(一) 内分泌系统疾病

1. 肾上腺皮质功能减退症(原发性肾上腺皮质功能减退症以及继发性如腺垂体功能减退症等)　需用生理剂量GCs补充内源性分泌的不足,称为"GCs替代疗法"。此类患者在感染、外伤、手术等应激情况时应增加GCs替代剂量,必要时视情况使用应激剂量。

2. 先天性肾上腺皮质增生症　应用GCs治疗补充体内GCs分泌不足,并抑制ACTH分泌,以减轻肾上腺皮质激素代谢异常及其临床症状。

3. 黏液性水肿昏迷　用甲状腺激素进行抢救时,机体对GCs的需求增加,而患者肾上腺皮质的反应减弱,故须联用GCs。

4. 甲状腺功能亢进危象　GCs可抑制甲状腺激素的释放,并抑制外周T_4之转化,和纠正肾上腺皮质功能的相对不足。

5. 中重度 Graves 甲亢突眼症　活动期可选用 GCs 作免疫抑制治疗，缓解充血水肿等症状。

6. 亚急性甲状腺炎　轻者可单用非甾体类抗炎药，重者可用 GCs 治疗，有助于疾病恢复。

（二）呼吸系统疾病

1. 支气管哮喘　GCs 是最有效的抗变态反应药物，主要用于控制该病的发作，也用于巩固治疗和预防。吸入型 GCs 成为哮喘长期治疗的首选药物。急性发作可短期口服或静注 GCs。

2. 慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）　GCs 气雾吸入适用于稳定期 1 秒用力呼气容积（FEV_1）＜50％预计值（Ⅲ级和Ⅳ级 COPD）并有临床症状者或反复急性加重者，联合长效 β_2-受体激动剂效果更佳；COPD 急性加重期可全身用药，但不推荐长期口服 GCs 治疗。

3. 严重急性呼吸综合征（severe acute respiratory syndrome，SARS）　除对症支持治疗外，严重中毒症状持续高热不退、X 线胸片显示多发或大片阴影，进展迅速等重症患者使用 GCs 可减轻肺的渗出、损伤和后期的肺纤维化，并改善肺的氧合功能。

4. 结核性胸膜炎　渗出性结核性胸膜炎用 GCs 治疗对高敏反应和多量渗出有抑制作用并促进积液吸收，减少粘连。但不作为常规治疗，仅在积极抗结核治疗、积极抽积液后，视情况使用。

5. 其他　特发性间质性肺炎、结节病、变态反应性支气管肺曲菌病、急性呼吸窘迫综合征等。

（三）肾脏病变

1. 急进型肾小球肾炎　使用大剂量 GCs 可抑制炎症反应，减少抗体生成，是治疗的有效措施。常选用大剂量泼尼松龙静脉冲击治疗后改口服治疗，常联用环磷酰胺等免疫抑制剂。

2. 肾病综合征　原发性肾小球疾病用 GCs 治疗可减轻急性炎症渗出，减轻肾间质炎症改变，降低毛细血管通透性而抑制尿蛋白的漏出，可抑制多种细胞因子及炎症介质的合成和分泌，起到免疫抑制效应。

微小病变肾病、局灶阶段性肾小球硬化、膜性肾病、膜增生性肾小球肾炎、系膜增生性肾小球肾炎等不同病理类型均可使用 GCs，但使用剂量和疗程、联合用药各有差异。有时可联合免疫抑制剂。

3. 间质性肾炎　常在肾活检明确病理诊断的基础上结合病因和临床特点决定是否 GCs 的使用和疗程。

（四）造血系统疾病

1. 自身免疫性溶血性贫血　GCs 可抑制抗体产生、降低抗体对红细胞膜抗原的亲和力、抑制巨噬细胞受体与致敏红细胞的结合。GCs 为治疗温抗体型的首选药物。可单用或联合其他免疫抑制剂。用法须结合临床病情。急性溶血发作或伴溶血危象者首选静滴甲泼尼龙或地塞米松，疗程 7～14 天，病情稳定后可换用泼尼松早晨一次服用法。慢性起病、病情较轻者首选泼尼松口服。

2. 过敏性紫癜　GCs 可抑制抗原-抗体反应，改善毛细血管通透性，故可减少出血和减轻症状。

3. 特发性血小板减少性紫癜　GCs 为治疗本病的首选药物。主要作用为抑制单核-吞噬细胞系统的吞噬功能，延长与抗体结合的血小板寿命并抑制抗体生成，减少血小板破坏，同时降低毛细血管脆性。

4. 其他　急性淋巴细胞性白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、慢性嗜酸性粒细胞白血病及高嗜酸性粒细胞综合征、再生障碍性贫血等详见专文。

（五）风湿免疫性疾病　GCs 抑制下列疾病的免疫性炎症反应。

1. 系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）　应根据病情程度治疗个体化，轻型 SLE 治疗可选择性地用小剂量 GCs；中型 SLE 治疗需用 GCs，联用其他免疫抑制剂；重型 SLE 的治疗主要分两个阶段，即诱导缓解和巩固治疗，并需大剂量 GCs 联合免疫抑制剂。

2. 系统性硬化症　早期患者，皮肤处于肿胀期，GCs 可改善和阻止皮肤硬化的进展，常用小剂量、短期治疗。有重要脏器受损如肺间质病变、肾脏受累、肝脏受累者可酌情采用中剂量的 GCs。出现肺间质病变应使用中到大剂量的 GCs 联合环磷酰胺治疗。

3. 多发性肌炎或皮肌炎　在病情活动期，宜及早应用 GCs 治疗。

4. 结节性多动脉炎　GCs 为首选药物，及早使用可改善预后。

5. 干燥综合征　出现系统损伤时，如急性重度免疫性血小板下降、干燥综合征脑病、脊髓急性病变、肢端坏疽时，可应用甲泼尼龙冲击治疗。

6. 其他　白塞病、系统性血管炎、韦氏肉芽肿病、混合性结缔组织病、重叠综合征等也可视情况使用 GCs。

（六）消化系统疾病

1. 克罗恩病　中、重度患者宜采用 GCs 治疗诱导缓解，结肠型者联合抗生素。但 GCs 治疗不能维持缓解。

2. 溃疡性结肠炎　氨基水杨酸类和 GCs 是控制本病最有效的药物。GCs 特别适合中重度结肠炎，但不宜用作长期维持治疗和用于慢性活动性复发病变。

3. 急性出血性坏死性肠炎　GCs 可减轻中毒症状，抑制过敏反应，对纠正休克亦有帮助。但有加重肠出血和促发肠穿孔的危险，一般应用不超过 3～5 天。

4. 重症急性胰腺炎　GCs 可抑制炎症介质和改善微循环。重症急性胰腺炎患者合并肾上腺功能减退、严重呼吸困难、有休克加重或中毒症状特别明显者，可早期、短程使用 GCs。

此外也视情况使用于其他疾病，如嗜酸细胞性胃肠炎、药物性肝病、自身免疫性肝炎等。

（七）神经系统疾病

1. 急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病（即吉兰-巴雷综合征）　首选血浆置换或免疫球蛋白治疗，但急性期使用

GCs 可减轻神经根水肿，缓解症状。

2. 多发性硬化 GCs 主要用于急性发作期和复发，能缩短急性期和复发期的病程，但无远期作用。

3. 重症肌无力 GCs 可用于重症肌无力的各期，可与胆碱酯酶抑制剂、其他免疫抑制剂联用。

4. 视神经脊髓炎 急性期大剂量短疗程使用 GCs 可促进病情缓解，无效者可选用血浆置换或大剂量免疫球蛋白治疗。

5. 其他 血管源性脑水肿，首选地塞米松。

（八）循环系统疾病

1. 病毒性心肌炎 主要用于伴高度房室传导阻滞或与自身免疫因素有关（高抗体滴定）的患者，GCs 可改善心功能，有助控制心律失常。

2. 急性心包炎 主要用于风湿性心包炎、非特异性心包炎，GCs 可促进积液吸收并减轻心包粘连。

3. 多发性大动脉炎 GCs 可减轻非特异性动脉炎症反应。

（九）其他

1. 过敏性休克 脱离过敏源外，大剂量 GCs 冲击可配合肾上腺素进行急救。

2. 感染性休克 除积极的扩容补液、抗感染和对症支持治疗外，可酌情使用 GCs 以改善血管加压药治疗反应和患者的一般情况。

3. 其他 如输血反应、重症流行性出血热、重症肝炎伴急性或亚急性黄色肝萎缩、成人 Still 病、重症传染性单核细胞增多症、器官移植排斥反应、脑水肿以及血清病、花粉症、荨麻疹、血管性水肿等变态反应性疾病等。

【禁忌证】

包括对肾上腺皮质激素类药物过敏、未治疗的皮质醇增多症、有严重的精神病史或癫痫病史、活动性消化性溃疡、近期胃肠吻合术后、严重骨质疏松或骨折未愈合前、青光眼或角膜溃疡、未能用抗菌药物控制的细菌、病毒、真菌感染、水痘或牛痘接种、妊娠期（特别是在妊娠初期 14 周内）和产褥期、严重的高血压（SLE 引起的狼疮危象例外）、严重的低钾血症、严重的糖尿病等均为禁忌证。

如有 GCs 的适应证和禁忌证并存时，应认真地权衡其治疗作用与危害性。一般而言，在应用 GCs 挽救患者的生命时，首先考虑 GCs 的适应证，在积极治疗原发疾病、严密监测上述病情变化的同时，慎重使用 GCs；而在慢性疾病，则应慎重考虑 GCs 的禁忌证。

【GCs 的制剂及其选择原则】

（一）常用制剂 根据人体自身合成的可的松，一系列人工合成的糖皮质激素类衍生物相继推出并于临床使用，其化学结构图见图 15-4-1。

根据作用时间的长短 GCs 可分为短效（可的松、氢化可的松）、中效（泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙、曲安西龙）和长效（地塞米松、倍他米松）。长效 GCs 的抗炎效力强，作用时间长，对下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制较严重。而短效 GCs 抗炎效力较弱，作用时间短，对下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制较轻，中效 GCs 介于两者之间（表 15-4-1）。各种制剂对 GCs 受体亲和力不同，且对水盐代谢、糖代谢和抗炎作用有较大差别（表 15-4-1）。

表 15-4-1 常用 GCs 作用的比较

类别	药物	对糖皮质激素受体的亲和力	水盐代谢（比值）	糖代谢（比值）	抗炎作用（比值）	等效剂量（mg）	血浆半衰期（min）	作用持续时间（h）
短效	氢化可的松	1.00	1.0	1.0	1.0	20.00	90	8～12
	可的松	0.01	0.8	0.8	0.8	25.00	30	8～12
中效	泼尼松	0.05	0.8	4.0	3.5	5.00	60	12～36
	泼尼松龙	2.20	0.8	4.0	4.0	5.00	200	12～36
	甲泼尼龙	11.90	0.5	5.0	5.0	4.00	180	12～36
	曲安西龙	1.90	0	5.0	5.0	4.00	>200	12～36
长效	地塞米松	7.10	0	20.0～30.0	30.0	0.75	100～300	36～54
	倍他米松	5.40	0	20.0～30.0	25.0～35.0	0.60	100～300	36～54

注：表中水盐代谢、糖代谢、抗炎作用的比值均以氢化可的松为 1 计；等效剂量以氢化可的松为标准

GCs 剂型繁多，根据给药途径，可分为口服、气雾吸入、注射（肌肉、静脉、皮肤局部或关节）、外用（皮肤、黏膜）、灌肠等，用于不同的临床治疗目的。

（二）不同制剂的选择 在 GCs 的临床应用中合理选择其制剂种类非常重要。短效 GCs 虽然对下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制较轻，但其抗炎作用较弱且作用时间短，故不宜用于慢性自身免疫性疾病的治疗。临床上主要用于原发性或继发性（垂体性）肾上腺皮质功能减退症的替代治疗；或以短程疗法用于抗休克及危重病例的抢救。长效 GCs 虽然抗炎作用最强，作用时间最长，但对下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制较严重，故不宜作为长疗程治疗用药。一般严重过敏反应、支气管哮喘严重发作以及严重的外伤性或恶

性肿瘤脑水肿常选择长效 GCs 短程治疗，多选用地塞米松静脉滴注。

临床上治疗自身免疫性疾病主要选用中效 GCs，其中最常用的是泼尼松或泼尼松龙，前者进入体内后须在肝脏代谢为泼尼松龙才发挥生物活性，故对于肝功能严重受损者应选用泼尼松龙或甲泼尼龙。

GCs 口服片剂可经胃肠道迅速吸收，生物利用度高，应用方便，故应用广泛。有氢化可的松、可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙、曲安西龙、地塞米松等片剂；GCs 静脉制剂有氢化可的松、甲泼尼龙、地塞米松等，主要用于各种危重病例的抢救，如严重过敏反应、休克、哮喘持续状态等，氢化可的松还用于肾上腺危象、垂体危象的抢救；局部应用的 GCs 有软膏、栓剂和气雾剂等。局部用药有效者应首先考虑使用，如支气管哮喘或 COPD 用气雾吸入剂疗效确切，用药量明显减少，减少副作用；对轻型溃疡性结直肠炎病变部位较低者，可用栓剂或氢化可的松琥珀酸钠保留灌肠，以减少全身副作用。

【GCs 的使用方法】

应严格掌握 GCs 治疗适应证及选择适当用药方法和疗程，尽量避免药物不良反应。GCs 治疗尤其是拟中大剂量、中长疗程使用时，必须在治疗前详细告知患者及家属 GCs 治疗的必要性和多种不良反应的可能性，及其监测和预防方案，并需其签署知情同意书。对需要长期替代治疗的患者应加强宣教，告知长期替代治疗的必要性和安全性，告知应激状况下须适当增量。

（一）替代治疗

1. 长期替代　适用于原发性或继发性肾上腺皮质功能减退症。替代剂量以正常情况下皮质醇的每日分泌量为基础。临床常用醋酸可的松 12.5～25mg/d，部分患者需 37.5mg/d，与患者肾上腺皮质功能减退程度、体重及伴随疾病等因素相关。具体参见肾上腺皮质功能减退的治疗。垂体功能减退患者若同时有肾上腺合并甲状腺功能减退患者应注意先开始可的松治疗后进行甲状腺激素替代治疗。

2. 肾上腺皮质功能减退者应激替代　应激情况下应增加剂量。具体剂量和使用方法因应激程度而不同。轻度应激且能口服者，只须增加口服剂量；重者静脉或肌注给药，病情稳定后改为口服并逐渐减量到非应激状态下的替代治疗。

3. 先天性肾上腺增生症时抑制替代　GCs 的治疗剂量必须个体化。成年患者可选泼尼松或地塞米松治疗，初诊者剂量泼尼松 5～7.5mg/d，1/3 于早餐后服用，2/3 于睡前服用，以达到对 ACTH 的较大抑制。若由泼尼松改为地塞米松者，可从 0.75mg/d 开始，稳定后改为维持量 0.25～0.75mg/d，服药时间以每晚睡前为佳，以期最大限度抑制 ACTH，但若服药后兴奋、失眠，可将服药时间提前。

（二）抗炎、抗过敏和免疫抑制治疗　GCs 的抗炎、抗过敏和免疫抑制作用在临床上可用于多种疾病治疗，如应用得当，对某些重危患者往往可起到“起死回生”的作用。随着各种不同人工衍生物的出现，其药物副作用亦相应减少，但必须根据循证医学原则来决定 GCs 剂量和疗程；对于同一疾病，由于病情不同，GCs 具体用药方案也可不同，也可选择性联合使用其他免疫抑制剂如环孢素、环磷酰胺等，具体参见各相应疾病的治疗。GCs 的临床应用常有以下几种方法：

1. 治疗疗程

（1）冲击疗法：适用于危重患者的抢救，如狼疮性肾炎、狼疮性脑病、急性血管神经性水肿、器官移植急性排斥反应等。一般 GCs 的剂量较大，疗效短，最长时间不超过 5 天，根据病情可停用或继以口服 GCs 治疗。

（2）短程疗法：适用于毒性症状严重、机体变态反应较强者，应用 GCs 的目的是减轻毒性症状，减轻机体的免疫反应和炎症反应，降低器官损害的严重程度。应用 GCs 的疗程常不超过 1 月。

（3）中程疗法：适用于某些病程较长伴有多脏器损害的疾病，如急性风湿热等，GCs 的疗程＜3 个月。

（4）长程疗法：适用于反复发作的自身免疫性疾病，如系统性红斑狼疮、肾病综合征、血小板减少性紫癜等，GCs 疗程＞3 月。

2. 给药频率　口服 GCs 可有数种方法，如每日分 2～3 次给予，每日上午 8 时前 1 次给予，隔天 1 次给予等。如何选择合理的给药方式对于提高治疗效果和减少 GCs 的不良反应是非常重要的。如何合理选择给药频率应视病情和所选用激素的药效学、药代学特点而定，以达到最佳的治疗效果和减少的不良反应。中长疗程治疗停药前的给药方案（方法和剂量）则必须妥善考虑尽可能减少对垂体-肾上腺轴的抑制作用。

【不良反应及其防治】

GCs 在临床上广泛用于急性和慢性炎症的非特异性治疗迄今已逾 50 年，伴随其卓越的抗炎作用其众多的不良反应也屡见不鲜，其中也有严重而不可逆转的，往往使抗炎治疗功亏一篑，大大限制了其应用。近来随着 GCs 的分子作用机制研究进展，已经明确由 GCs 受体（GR）介导的转录激活（transactivation，TA）和转录抑制（transrepression，TR）是 GCs 对基因转录作用的两种机制，GCs 抗炎作用主要是通过 TR 介导的，而其不良反应则是由 TA 所介导的，这种分子途径及其作用的强弱决定了它们的疗效和各种不良反应，随着对此类药物的研发，预期将来可以提供不具有 TA 机制的新一代 GCs。GCs 的不良反应与其种类、剂量、疗程、给药方式（全身与局部以及给药时间）以及患者的病情、年龄等因素有关。长期生理性替代一般不引起不良反应。所需剂量超出生理需要量即为药理剂量（即 TR 作用的放大）。由于机体反应性以及各种疾病状态的特殊性其药理学剂量-效应在临床上可有明显不同，所以必须注意个体化给药。通常当危重患者需要短期应用 GCs 抢救生命

时，尽管存在 GCs 治疗的反指征，但权衡得失 GCs 仍可奏效，而其不良反应或可被克服或随疾病过程的好转而消失。但对于慢性疾病需 GCs 长期较大剂量治疗时，必须高度重视和密切随访其各种不良反应，予以及时积极地应对。

GCs 的不良反应实际上是 TA 的放大，不同于一般药物的副作用；严重的不良反应可引起死亡，细菌和真菌的感染是其主要原因，其次是心血管并发症、消化道病变出血、穿孔以及胃肠吻合口穿破。以下分别叙述其主要的不良反应及其防治。

（一）感染与免疫抑制 由于 GCs 具有较强的免疫抑制作用，因此，长期应用可使患者对感染的抵抗力明显降低。易发生细菌、病毒、真菌和寄生虫等各种感染，或使原来处于潜伏状态的感染加重或病灶扩散。常见结核病、化脓性感染（常为肺、膈下、腹腔、尿路、肛周等）和真菌感染等。值得注意的是感染症状有时可能被 GCs 的抗炎作用所掩盖，而 GCs 本身又可使白细胞总数和中性粒细胞增高，故感染有可能被忽视。因此，在 GCs 治疗前应常规寻找是否有潜在的感染病灶。一般来说，小剂量 GCs（泼尼松 10mg/d 或以下）对机体抗感染的免疫功能影响不大，剂量愈大，疗程愈长，导致感染的危险性愈高。在应用 GCs 治疗期间一旦出现感染，首先必须明确感染的性质，选择敏感的抗感染药物，并予足量有效治疗，以期尽快控制感染，同时撤减 GCs 的用量。对于已有感染而尚未控制的患者应禁忌使用 GCs，除非在病原菌已明确并已予以有效抗感染药物治疗，而有强烈使用 GCs 的指征时，才可审慎地使用（如感染性休克）。此外 GCs 可促进卡氏（Kaposi）肉瘤的发展，现已并不鲜见。

（二）类固醇溃疡和肠道出血 长期大剂量 GCs 治疗可能诱发消化性溃疡，称为“类固醇溃疡”，也可使原有消化性溃疡复发恶化，常常导致出血或穿孔，其机制与应激性溃疡相同，即大剂量 GCs 可促进胃酸和胃泌素分泌，降低黏膜修复能力。为此，对于长期大剂量 GCs 治疗的患者，尤其是有溃疡病史者应同时给予制酸剂和质子泵抑制剂等。出血穿孔也见于炎症性肠病，现推荐使用肠道局部药物浓度高的制剂——布地奈德（budesonide，16-α 羟泼尼松龙）治疗克罗恩病，剂量可减少。

（三）医源性皮质醇增多症（即“医源性库欣综合征”） 长期应用 GCs 可引起此综合征，其临床表现与内源性皮质醇增多症类同。但高血压、多毛、月经失调、阳痿等症状多见于内源性，特别是库欣病；而青光眼、后囊下白内障、良性颅内高压、骨无菌性坏死、胰腺炎等多见于医源性，罕见于内源性皮质醇增多症。为避免或减少医源性皮质醇增多症的发生，有时可采用局部用药，如支气管哮喘患者可使用气雾制剂，风湿样关节炎患者可使用关节腔内注射制剂，以减少对全身的影响。

（四）对糖脂代谢以及心血管系统的不良影响 长期 GCs 治疗可以诱发与加重高血压、胰岛素抵抗、血脂蛋白紊乱（尤其是高甘油三酯血症）、高血糖、血液高凝状态与代谢综合征，并加速动脉粥样硬化病变的进展和促使血栓形成，冠心病和心血管事件发病率增高。值得重视的是 GCs 停药后上述心血管疾病的危险因素依然存在。GCs 引致水钠潴留可加重心衰。

GCs 可抑制葡萄糖利用并促进糖的异生作用，故长期较大剂量 GCs 治疗可引起糖耐量减退或导致“类固醇性糖尿病”，多见于儿童和老年人。GCs 治疗也可使糖尿病患者病情恶化，故糖尿病是 GCs 治疗的禁忌证。但如因病情需要必须 GCs 治疗者应密切监测血糖，并应用胰岛素强化治疗。

（五）对水、电解质平衡的影响 氢化可的松、可的松、泼尼松等 GCs 具有轻度盐皮质激素样作用，长期大剂量应用可能引起水钠潴留和低钾血症，患者可出现肌无力，甚者发生低钾性麻痹、心律失常等，故在 GCs 治疗期间应测定电解质，注意补充钾盐和低钠饮食。

（六）对眼的不良影响 长期接受 GCs 治疗者可引起眼内压增高，甚者发生“类固醇性青光眼”。一般在口服泼尼松半年至 1 年时发生，而局部用 0.1% 地塞米松滴眼可在数周至数月即有眼内压增高，往往多见于 40 岁以上或糖尿病等患者。GCs 引起的眼压升高与 GCs 的种类、剂量、疗程及给药方式有关，眼局部用药的反应较全身用药大，地塞米松、倍他米松、泼尼松、泼尼松龙较氢化可的松、可的松易引起眼压升高。为防止发生类固醇性青光眼，在使用 GCs 期间应经常测定眼压。GCs 所致的眼压增高一般是可逆的，必要时 GCs 须停用或减量，并使用相应药物降低眼压。患青光眼未获有效处理者应禁忌使用 GCs。

GCs 还可致白内障，多发生于儿童，据报道儿童肾病综合征应用激素治疗约有 20% 发生不可逆性晶状体混浊，且停药后可继续发展。故长期使用 GCs 者应定期眼科检查。有报道 GCs 气雾吸入治疗一般不易引起白内障。

（七）对胎儿和儿童的影响 在妊娠早期（14 周前）接受大量 GCs，胎儿可发生唇裂、腭裂；妊娠中后期则可引起流产或早产。故妊娠早期 14 周内应避免应用 GCs，中后期应尽量减少剂量。

由于 GCs 分解蛋白质的作用，以及抑制生长激素的分泌，故儿童较长期应用 GCs 可引起生长迟缓，影响身高和器官发育，一般在停药后可望逐渐恢复。为避免影响患儿生长发育，应尽早规划采用隔日疗法或改用不抑制生长激素分泌的 ACTH。

（八）肌肉萎缩、肌无力以及伤口愈合不良 GCs 能促进蛋白质分解代谢，抑制成纤维细胞的增殖和瘢痕形成，致使伤口愈合迟缓或不良。为克服此不良反应，可以增加蛋白质摄入，必要时使用蛋白同化激素。GCs 治疗引起的肌肉萎缩和肌无力常累及上臂屈肌和肩胛肌，其组织学改变为肌纤维萎缩，文献称之为“类固醇肌病”。多见于长期使用 GCs，特别是地塞米松或曲安西龙等长效制剂。减量或采用局部给药，肌无力症状可获好转。

（九）对骨骼的不良反应 长期 GCs 治疗是继发性骨质疏松的常见病因。大剂量 GCs 可引起骨质吸收加速、抑

制成骨细胞活力，以及负氮平衡和负钙平衡，形成骨质疏松。在 GCs 治疗 6 个月后影像学或实验室检查就可能发现骨质疏松，如泼尼松＞20mg/d 治疗，持续 1 年以上，可出现明显的骨质疏松，应注意的是 GCs 长期气雾吸入，或是较小剂量全身用药者也易发生骨质疏松，尤以绝经期妇女、老年人和儿童易患。因此长期使用 GCs 者，无论剂量大小，均应进行有关检查，并常规补充钙盐及维生素 D 制剂，对有高风险骨折的患者需要考虑使用特立帕肽(teriparatide)或二膦酸盐制剂。

与 GCs 治疗相关的无菌性骨坏死，常见于股骨头(单侧或双侧)，也可发生在肱骨头、膝关节的长骨端，与长期大剂量 GCs 引起血管脂肪栓塞、血管炎以及抑制血管生成有关。此一过程常长达数月至数年，故易于漏诊，宜加强警惕早诊早治。

(十) 精神失常 人体处于各种应激状态下，如运动、饥饿、酗酒、焦虑、抑郁等情况下，血皮质醇水平均可增高。说明人体的精神与行为状态与 GCs 密切相关。GCs 可增加大脑的兴奋性，GCs 药理剂量可诱发癫痫；有精神病史者如使用 GCs 病情易复发，文献报告 GCs 给药期间精神失常发生率为 10%，多见于女性，早期以欣快症为最常见，表现为兴奋、多语、失眠、轻躁狂，也有表现为抑郁、焦虑，甚至有自杀倾向者。有的患者表现为欣快和抑郁交替；此外也可以出现妄想、幻觉、木僵等症状。其发生常与剂量有关，泼尼松剂量常在 80mg/d 以上，GCs 减量或停药后症状可渐恢复。对有上述情况的患者又须长期用 GCs 治疗者可加用免疫抑制剂以减少 GCs 剂量。

(十一) 撤药症群和肾上腺危象 为了减少 GCs 对下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal, H-P-A)轴的抑制作用，应按 GCs 治疗的适应证选用短效和中效激素，能不用长效激素则尽量不用，并须注意视情况及时减量或停用，无必要时不予维持治疗；如须长期应用时，则应将维持量减至能控制病情的最小剂量。局部用药有效者应首先考虑局部用药，尽量减少全身用药的剂量。但必须指出，对 GCs 的各种局部应用也须注意其不良反应，切不能滥用。为防止 GCs 停药后由于 H-P-A 轴受抑制而发生肾上腺危象(参见下文)，应强调长期使用 GCs 后，绝不可突然停药，应逐渐减量后谨慎撤停。同时应反复告诫患者如自行减量或停用 GCs 的严重后果。

(十二) 其他 长期外用 GCs 可出现局部皮肤萎缩变薄、毛细血管扩张、色素沉着、继发感染等；面部长期使用可出现口周皮炎、酒渣鼻样皮损等。吸入型 GCs 可引起声音嘶哑、咽部不适和口腔念珠菌感染。GCs 对极少数特异性过敏体质患者也可具有致敏性。有报告特异性过敏体质者无论初次或再次注射地塞米松等时，偶可产生速发变态反应，甚者可引起过敏性休克。故须明确过敏病史审慎给药，有时需要在用药后严密观察以备应急。

【GCs 的减量与撤停】

经长期 GCs 治疗后 H-P-A 受抑制，如须减量必须坚持缓慢减量的原则并根据病情逐渐撤停。下面以泼尼松为例，介绍减量和撤停方法，供参考。

(一) 逐渐减量 病情稳定后每周减少泼尼松 5mg；减至泼尼松 20mg/d 后，每 1～2 周减少 2.5mg/d；减至 10mg/d，每月减少 1.25mg/d；当减至 5～7.5mg/d 时，减量更缓慢，如每月减少 0.625mg/d 至完全停用，也可改为隔日疗法后再逐渐撤停。

(二) 隔日疗法 隔日疗法一般用于病情得到控制后的维持治疗阶段。从每日分次治疗过渡到隔日疗法，一般可分两个步骤：先将每日分次服用的总量(如泼尼松 15～30mg/d)改为每日上午 8 时前 1 次服用，然后将两天总剂量至隔日上午 8 时前 1 次顿服(泼尼松 30～60mg，qod)。但逐日疗法改为隔日疗法不要操之过急，停药日的 GCs 应逐渐撤停。如泼尼松 15mg/d 停药日可经 10mg，5mg，2.5mg，然后过渡到 30mg，qod。隔日疗法有助于 H-P-A 轴的功能逐渐恢复正常。隔日疗法应选用中效类 GCs。

经长时期 GCs 抑制的 H-P-A 轴的功能完全恢复正常约需 1～2 年或更长的时间，虽有个体差异，但一般 GCs 的剂量越大，疗程越长，所需的时间亦越长。因此，在 GCs 撤药过程中或在撤停后的相当长一段时间内，患者如遇应激情况，如感染发热、手术、创伤等则须根据病情短期将 GCS 剂量加倍或予静脉滴注氢化可的松 200mg/d 左右，待应激过去再逐渐过渡到原剂量或停药。

【GCs 撤停综合征】

一般较大剂量(如泼尼松 20～30mg/d)连续 2 周应用即可导致 H-P-A 轴反应迟钝，如连续应用 1 个月以上就可能引起腺垂体促肾上腺皮质激素分泌细胞及肾上腺皮质细胞形态变化和萎缩，其功能低下。

(一) 撤药症群 在长期较大剂量 GCs 治疗后突然停药或减量过快，患者可出现疲乏、无力、情绪消沉、发热、食欲缺乏、恶心、呕吐等皮质功能减退的症状。此时应及时加用 GCs，待症状缓解后再缓慢减量，逐渐停药。部分患者长期应用 GCs 后可表现出对 GCs 的成瘾性，可能由于机体靶器官对 GCs 的反应性降低，因此不能适应体内 GCs 含量的降低。这些患者对 ACTH 反应一般良好，但在 GCs 停药后出现戒断反应，表现为全身不适、情绪低落，可有精神不安和恐惧感，还可表现出原有症状"复发"(但并非真的复发)等。这种对 GCs 的成瘾性可予心理治疗，必要时在心理医师指导下给予安定类药物及抗焦虑、抑郁药物治疗。

(二) 医源性肾上腺皮质功能减退症及肾上腺危象 GCs 的使用抑制 H-P-A 轴功能，应用时间愈长，肾上腺皮质萎缩愈明显，功能可完全抑制。此时如骤然停药，或减量过快可引起反应，严重者则可导致"肾上腺危象"而危及生命。此种危象在长期使用 GCs 之后减量过程中直至停药后 1～2 年内如遇感染、手术等各种应激时均可发生。为防止肾上腺危象发生，应严格遵循缓慢谨慎减量的原则；如遇应激情况应及时增加 GCs 剂量，必要时静脉滴注氢化可的

松，处理方法与一般急性肾上腺皮质功能减退症相同。

（三）反跳现象 指某疾病经GCs治疗后病情已获稳定或缓解，在GCs减量或停药后原有疾病恶化或复发。在这种情况下，GCs的剂量须加大或重新开始GCs治疗。

【GCs与其他药物的相互影响】

（一）影响GCs疗效降低的药物 苯妥因钠、苯巴比妥可加速GCs的代谢灭活（通过酶诱导作用）；甲状腺激素、利福平、麻黄碱、扑米酮、卡马西平等可加速GCs的代谢清除率；考来烯胺等可减少本类药的吸收。

（二）GCs降低下列药物药效 GCs与降糖药（如胰岛素等）合用时，应适当增加降血糖药物的剂量；GCs可降低抗凝药、神经肌肉阻断药的药理作用，还可减少血浆水杨酸盐的浓度；与奎宁合用时可降低奎宁的抗疟效力；GCs还可促进异烟肼、美西律在体内的代谢，降低其血药浓度和疗效，还可抑制生长激素的促生长作用。

（三）GCs可增强下列药物的作用

与拟胆碱药（如新斯的明、吡斯的明）合用，可增加其疗效；与非甾体类抗炎药合用，可增强其抗炎作用（如吲哚美辛、阿司匹林等），但可能增加其消化道溃疡或出血的副作用；与强心甙合用可提高其强心效应，但也增加洋地黄的毒性作用，较易引起心律失常，两者合用时应注意补钾；与氨茶碱合用有可能使氨茶碱的血药浓度增高。

GCs与下列药物同时应用可增加不良反应：GCs可增加对乙酰氨基酚的肝毒性作用；与噻嗪类利尿剂、碳酸酐酶抑制剂、两性霉素B等合用时可致严重低血钾，应注意监测血钾浓度和补钾；与三环类抗抑郁药合用可使GCs引起的精神症状加重。

（四）可增加GCs疗效的药物 与雌激素制剂或避孕药合用时可加强GCs的治疗作用和不良反应；与Vit E或Vit K合用可能增强GCs的抗炎效应，减轻撤药后的反跳现象；与Vit C合用可防治GCs引起的皮下出血反应；与Vit A合用可减轻GCs所致创面愈合延迟，但可能影响GCs的抗炎作用。

参考文献

1. 杨永年，朱宝荣. 肾上腺皮质激素和内科疾病中的应用//戴自英. 实用内科学（下册）. 第9版. 北京：人民卫生出版社，1996：2375-2384.

2. 刘石平，廖二元. 糖皮质激素的临床应用//廖二元，超楚生. 内分泌学（上册）. 北京：人民卫生出版社，2001：982-993.

3. 中华医学会. 糖皮质激素类药物临床应用指导原则. [2011-02-16]. 卫生部 2011 年颁发. http://www.gov.cn/gzdt/2011-02/24/content_1810219.htm.

4. Bergen WE. Budesonide inhalation suspension for the treatment of asthma infants and children. Drugs, 2005, 65(14): 1973.

5. Steward PM. The Adrenal Cortex//Kronenberg HM, Melmed S, Larsen PR, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Saunders, 2012.

6. Sag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. N Engl J Med, 2007, 357: 2028-2039.

第五章 甲状腺病

第一节 甲状腺解剖、生理和疾病分类

余丹菁 高鑫

甲状腺是体内最大的有特异内分泌功能的腺体，产生的甲状腺激素包括甲状腺素（thyroxine, T_4）和三碘甲状腺原氨酸（triiodothyronine, T_3），见图 15-5-1。甲状腺激素在生长发育中的细胞分化及调节机体多种稳态功能，包括能量和热量的产生中起重要作用。甲状腺的解剖和功能异常是最常见的内分泌腺疾病。如原发于自身免疫过程的甲状腺功能紊乱可刺激甲状腺激素分泌的过度增加（引起甲状腺毒症，简称甲亢）；也可造成腺体破坏、甲状腺激素产生减少（甲状腺功能减退，简称甲减）。另外，良性的甲状腺结节和各种甲状腺癌也并不少见。

【甲状腺的解剖】

甲状腺在成年人重约15～20g，质地柔软。正常的甲状腺位于颈部，气管前方，环状软骨和胸骨上切迹之间，有左右两个侧叶通过较细的峡部连接。峡部厚约0.5cm，宽和高各约2cm；正常的侧叶呈梨形，厚度和宽度最长约为2.5cm，长度约4cm。

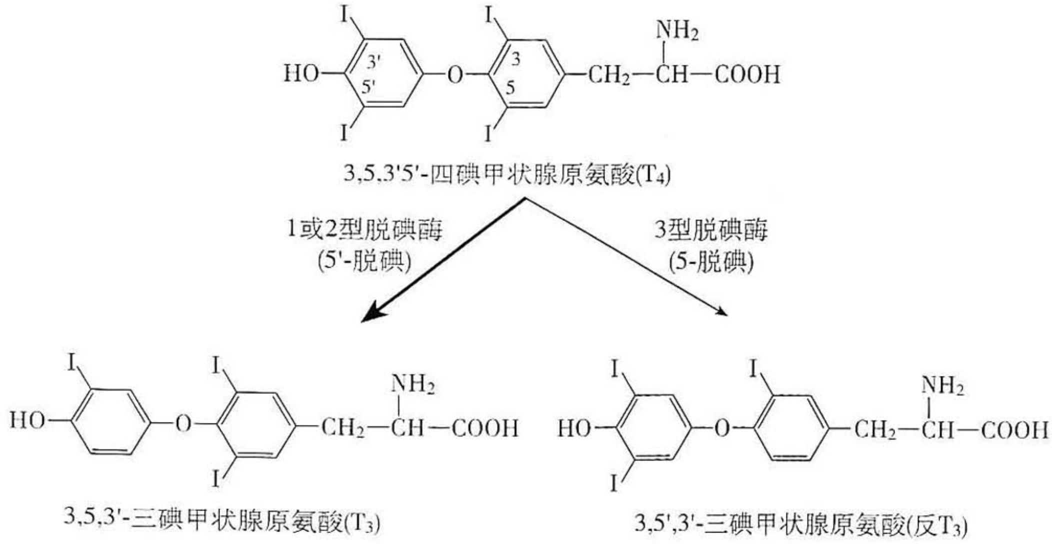


图 15-5-1　甲状腺激素的分子结构

甲状腺的血液供应非常丰富，血流量为 4～6ml/(min·g)。Graves 病引起的弥漫性毒性甲状腺肿时，进入甲状腺的血流明显增加，可超过 1L/min，局部可听到血管杂音，甚至触及震颤。甲状腺后面有两对甲状旁腺，多位于侧叶的上中部后面，此外，还有沿气管走行的喉返神经位于甲状腺后方。

显微镜下可见甲状腺由大小不等且密集的滤泡组成，其间有丰富的毛细血管网。滤泡为单层的甲状腺上皮细胞组成的环形结构。滤泡内充满了清澈的蛋白质液，称之为"胶质"，含有大量甲状腺球蛋白。在电镜下滤泡细胞表面向滤泡腔胶质内伸出许多微绒毛，它们参与碘化、胞吐作用，激素分泌的初级阶段即胶质的重吸收过程在此发生。甲状腺还含有滤泡旁细胞，又称 C 细胞，是体内降钙素的来源，患髓样癌时 C 细胞出现大量增生，导致体内降钙素水平明显升高。

妊娠第 3 周起，甲状腺始发于咽底部，从位于舌根的盲孔沿甲状舌管到达颈部的最终位置。甲状腺移行通路上出现的异常，可以表现为甲状腺的异位生长，也可能因甲状舌管退化不全而形成甲状舌管囊肿。早在妊娠 29 天胎儿已有合成甲状腺球蛋白的能力，但要具有合成甲状腺激素的能力，须在妊娠 11 周左右。

（一）碘化物的摄取　通过食物、水进入胃肠道的碘转化为碘化物后被吸收入血，被摄取的碘化物与血清蛋白结合，其余碘化物则从尿中排出。甲状腺通过滤泡细胞基底外侧膜上的钠碘同向转运体（sodium-iodide symporter，NIS）逆浓度梯度地从血液循环中转运足够的碘化物，因此甲状腺具有浓聚碘的功能，可使甲状腺内的碘浓度高出血浓度 30～40 倍。某些阴离子化合物如 TcO_4^-、ClO_4^-、SCN^- 等，对 NIS 的亲和力高于碘化物，因此可抑制碘化物的转运。其中的一些离子可用于临床，如用有放射活性的 TcO_4^-（Tc99m）进行甲状腺扫描，过氯酸钾（$KClO_4$）在临床上用来检查有无碘的有机化缺陷，它可促使甲状腺内未有机化的碘离子排出。碘的转运具有高度可调性，以适应饮食中碘含量的变化，当饮食中碘含量减少时，NIS 的表达会增加以增加碘的摄取；相反，NIS 的表达则会被抑制，这样碘的摄取就会减少。

由于土壤、水分、饮食中碘含量的差异，导致不同地区人群的日摄碘量差异较大。碘摄入相对缺乏可引起甲状腺肿，严重缺乏则导致甲减和克汀病（cretinism）。碘摄入过多，也使自身免疫性甲状腺疾病的发生率上升。目前 WHO 推荐的日摄碘量为：儿童 90～120μg/d，成人 150μg/d，孕妇和哺乳期妇女 250μg/d。碘的摄取途径还包括药物、碘造影剂、食物添加剂等。

（二）甲状腺激素的合成　碘化物进入甲状腺，到达滤泡细胞-胶质界面，在过氧化氢和甲状腺过氧化物酶（thyroid peroxidase，TPO）的作用下迅速氧化为活性碘，继而与甲状腺球蛋白中的酪氨酸残基结合，形成碘化酪氨酸——单碘酪氨酸（monoiodotyrosine，MIT）和双碘酪氨酸（diiodotyrosine，DIT），此过程被称之为"有机化"；DIT 和 DIT 偶联成甲状腺素（T_4）、MIT 和 DIT 偶联成三碘甲状腺原氨酸（T_3），这一过程也是由 TPO 催化完成的。硫脲类药物，如丙硫氧嘧啶、甲巯咪唑等均是 TPO 的强效抑制剂，可阻断甲状腺素的合成，故在临床上可用于治疗甲亢。

甲状腺素合成异常是先天性甲减的罕见病因，而其中主要是 TPO 或 Tg 基因的突变所致。但也发现促甲状腺素（thyrotropin，TSH）受体、NIT、过氧化氢的生成，pendrin 蛋白（碘/氯转运蛋白），脱卤素酶缺陷与先天性甲减有关。

（三）甲状腺激素的储存和释放　甲状腺激素以胶质的形式储存在滤泡腔中。甲状腺是体内独特的激素储存量极大而转化率很低的内分泌腺，激素转换率仅为 1%/d。一般情况下，T_4 的储存可维持人体正常甲状腺功能状态至少 50 天。在 TSH 刺激下，甲状腺滤泡细胞通过胞饮作用吞入胶质，形成的吞噬囊泡与细胞内的溶酶体融合，Tg 被水解，释放 T_4、T_3、MIT、DIT、多肽和氨基酸。T_4、T_3 进入

血液循环，而MIT、DIT经脱碘后，产生的碘化物在甲状腺内储存，可被再循环利用。

【甲状腺激素的转运】

甲状腺素通过与血清中的运载蛋白结合而被转运，体内三种主要的转运蛋白为甲状腺素结合球蛋白(thyroxine-binding globulin, TBG)、转甲状腺素蛋白(transthyretin, TTR)和白蛋白。血浆结合蛋白可以提高循环血中甲状腺激素的储存，延缓激素的清除。虽然TBG的血浓度较低，但它对甲状腺激素有高亲和力，约80%的结合甲状腺激素由TBG转运；白蛋白的血浓度高，而与甲状腺激素的亲和力低，它可结合5%～10%的T_4和30%的T_3；TTR结合10%～15%的T_4。只有约0.02%的T_4和0.03%的T_3是以游离形式存在的，而游离甲状腺激素才真正具有生物活性，决定机体的代谢状态、参与负反馈调节、经历降解过程。

许多遗传性或获得性因素可影响甲状腺激素结合蛋白(表15-5-1)。先天性TBG缺乏是X-连锁的遗传性疾病，患者总T_4和T_3水平降低，但游离激素水平正常，所以临床上无甲状腺功能异常表现，TSH水平正常。雌激素可增强唾液酸的作用，延缓TBG的清除，使TBG升高，总T_4和T_3水平升高。因此，妊娠和服用避孕药可以使总T_4和T_3水平升高，而游离T_4和T_3的水平正常。这些特点也部分解释了甲减女性妊娠期间甲状腺素替代量需要增加的原因。TBG、TTR和白蛋白突变可增强其与T_4和(或)T_3的亲和力，导致甲状腺功能正常的高甲状腺素血症或家族性白蛋白异常性高甲状腺素血症等。

表15-5-1 影响TBG的因素

TBG浓度升高
先天性异常
高雌激素状态：妊娠、雌激素治疗
疾病相关：急性肝炎、胆汁性肝硬化、急性间歇性卟啉病
药物：他莫昔芬(三苯氧胺)、奋乃静、氯贝丁酯(安妥明)
TBG浓度降低
先天性异常
药物：大剂量糖皮质激素、雄激素、门冬酰胺酶
严重系统性疾病：肾炎综合征、慢性肝病、肝硬化、蛋白营养不良
药物干扰与正常TBG的结合：水杨酸盐、苯妥英钠、地西泮(安定)、保泰松、米托坦、呋塞米(速尿)、高水平的游离脂肪酸

【甲状腺激素的代谢】

正常甲状腺每日分泌T_4大约100nmol，T_3约5nmol，反T_3(reverse triiodothyronine, rT_3)不足5nmol。血浆中的T_3约80%来源于外周T_4的转化(5'-脱碘)。甲状腺是内源性T_4的唯一来源。所以T_4被认为是T_3的前体。共有3种不同的脱碘酶(deiodinase)，1型脱碘酶(D1)主要分布于甲状腺、肝脏、肾脏，是体内含量最多的脱碘酶，D1对T_4的亲和力较低；2型脱碘酶(D2)对T_4的亲和力较高，主要存在于垂体、中枢神经系统、棕色脂肪组织和甲状腺；3型脱碘酶(D3)存在于胎盘、中枢神经系统。这三种脱碘酶的活性催化中心都含有硒代半胱氨酸，在脱碘反应中硒是碘的接受者。

D1、D2作用于外环(5'-脱碘)，产生T_3；D3作用于内环(5'-脱碘)，形成rT_3，使激素失活。D1的生理作用是为外周组织提供足够的T_3，以维持正常的血浆T_3水平，甲亢时该酶的活性增强，丙硫氧嘧啶可抑制该酶的活性，而甲巯咪唑对其没有影响，故降低T_3方面丙硫氧嘧啶比甲巯咪唑更为有效；在血浆甲状腺激素水平低下时，D2的激活，可促进T_4向T_3转化，提高T_3的产出，以维持局部组织尤其是中枢神经系统的T_3浓度。D3将T_4转化为rT_3，将T_3灭活为3,3'-二碘甲状腺原氨酸(3,3'-T_2)。饮食中硒的缺乏可减少D1的表达，使T_4向T_3转化减少，如果硒、碘同时缺乏，而先补硒会使甲状腺功能进一步减退，可能是由于D1或D3加速了T_4的降解。

在生理情况下，T_4主要通过D1产生T_3，而胎儿期这一过程受影响。此时D3的活性升高，促使血清T_3水平降低，而中枢神经系统中D2的作用保证了脑组织中有足够的T_3以维持其正常发育。

病理状态下，如禁食、全身性疾病、创伤、口服造影剂、一些药物会使T_4向T_3转化减少。出现T_3明显降低、rT_3升高、T_4的清除降低，这一甲状腺激素代谢的变化反映出T_4的转运及D1、D2作用的降低(表15-5-2)。

多种药物通过影响脱碘而抑制外周组织中T_3的产生，包括丙硫氧嘧啶、普萘洛尔(心得安)、糖皮质激素、碘的复合物——造影剂碘番酸和胺碘苯丙酸、抗心律失常药胺碘酮。碘的复合物或其代谢产物竞争性地抑制D1和D2，上述药物的使用可引起甲状腺功能的改变。

表15-5-2 人类T_3、T_4的代谢和动力学特点的比较

	T_3	T_4
生成率(nmol/d)	50	110
直接来源于甲状腺的部分(%)	20	100
相对代谢潜能	1.0	0.3
血清浓度		
激素总量(nmol/L)	1.8	100
游离形式占总的激素的比例(%)	0.3	0.02
游离激素(pmol/L)	20	5
血清半衰期(d)	0.75	7
分布容积(L)	40	10
细胞内部分(%)	64	15
体内的受体结合(Kd,M)	10^{-11}	10^{-10}

注：将T_4由nmol/L转化为μg/dl(总)或pmol/L转化为ng/dl(游离)，除以12.87。将T_3由nmol/L(总)转化为ng/dl或pmol/L转化为pg/dl(游离)，乘以65.1。(Kd,M)——Kd指与受体结合的平衡解离常数，单位为M(mmol/L)；数字越小代表亲和力越强

【甲状腺激素作用机制】

甲状腺激素通过结合核受体起作用，虽然也刺激细胞膜和线粒体酶，但主要通过核受体 α 和 β 发挥作用。甲状腺激素受体（thyroid hormone receptor，TR）α 和 β 属于核受体的超家族成员之一，这一家族又包括类固醇、维生素 D、视黄醇类 X 受体（retinoid X receptor，RXR）等；TR 与其他核受体超家族成员的结构域组成相同，可分为三个区域，即氨基末端的转录激活域、DNA 结合域、羧基末端的配体结合域。

TR α 和 β 在体内几乎所有的组织中均有表达，但程度各有不同。TRα 在脑、肾、性腺、心脏、肌肉含量丰富，而 TRβ 在垂体和肝脏表达相对较高。两种受体都有独特的亚型。$TR\alpha_2$ 有一个的羧基端，不能与甲状腺激素结合，并且与甲状腺激素应答元件（thyroid hormone response element，TRE，即甲状腺激素作用的靶基因转录起始位点上的特异 DNA 序列）亲和力低，不能转录激活靶基因，可能是甲状腺激素作用的抑制剂。TRβ 也有两个亚型，即 $TR\beta_1$ 和 $TR\beta_2$，它们在 DNA 结合域、配体结合域中的氨基酸序列一致，而氨基端有差异，两者均与 TRE、甲状腺激素密切结合，以介导甲状腺激素依赖的基因转录。TRα 和 TRβ 不仅各个亚型在不同组织中的分布有所不同，在不同的发育阶段，其表达强度也有差异。如 $TR\beta_2$ 选择性地表达在下丘脑和垂体，在甲状腺轴的反馈抑制调节中发挥重要作用。

甲状腺素与 TRα 和 β 的亲和力是相同的，但由于 T_3 对 TR 的亲和力比 T_4 高 10～15 倍，所以 T_3 具有更强的生物活性。在细胞核内，TR 与 TRE 结合的同时，又与其本身或其他核受体（如 RXR）形成同源二聚体或异二聚体。在无甲状腺激素介入的情况下，该二聚体与辅助抑制子结合，从而抑制基因转录。一旦 T_3 与 TR 结合，辅助抑制子就与 TR 分离，这样 TR 就能接纳辅助激活子，而后启动靶基因的转录过程。

【甲状腺功能的调节】

（一）下丘脑-垂体-甲状腺轴 促甲状腺素即 TSH，由腺垂体促甲状腺细胞所分泌，在甲状腺轴功能控制中起关键作用，TSH 由 α 和 β 亚基组成。TSH 通过 TSH 受体（TSHR）调节甲状腺功能，TSHR 是具有 7 个跨膜区的 G 蛋白偶联受体，存在于甲状腺滤泡细胞膜上。TSHR 与 G 蛋白的 α 亚基偶联后，激活腺苷酸环化酶，使环磷酸腺苷的产生增加，TSHR 也通过激活磷脂酶 C，刺激磷脂酰肌醇转换；TSHR 的功能也可以通过其突变的结果得到证明。TSHR 退行性功能缺失性突变是先天性甲状腺发育不全和甲减的罕见病因。功能增强性突变则引起散在的或家族性非自身免疫性甲亢。另外 TSHR 还可与 TSH 受体抗体或 TSH 受体阻断性抗体结合，在自身免疫性甲状腺疾病中参与甲状腺功能异常的发生。

下丘脑-垂体-甲状腺轴是一个经典的内分泌反馈环路，下丘脑的 TRH 刺激垂体产生 TSH，TSH 刺激甲状腺激素的合成和分泌。甲状腺激素通过负反馈，抑制 TRH 和 TSH 的产生，TRH 对 TSH 的合成和分泌起主要正向调节作用，TSH 的分泌峰值出现于外源性 TRH 注入后 15 分钟左右。甲状腺激素水平的升高可快速而直接地抑制 TSH 及 TRH 对 TSH 的刺激，甲状腺激素的降低使基础 TSH 的分泌增加，也加强 TRH 对 TSH 的刺激作用；提示甲状腺素对 TSH 的生成起主要负反馈调节作用。像其他垂体激素一样，TSH 的释放也是脉冲式的，有昼夜节律，其释放峰值出现在晚上，但由于 TSH 的半衰期相对较长（50 分钟），单次采血测定即可反映循环中 TSH 水平。

（二）甲状腺的自身调节 甲状腺尚有独立于 TSH 作用的自身调节功能，当碘摄入量发生变化时可以调节自身功能以便及时适应。当碘摄入不足时，甲状腺通过优先合成 T_3，提高了对碘的有效利用；同时甲状腺的血流量增加，NIS 表达增加，使碘摄入细胞的有效性增强；当碘摄入增加时，其有机化过程呈现双向反应，即初期增加，以后由于碘化物的有机结合的相对阻滞而降低。这种由于甲状腺内高浓度的碘化物而产生的有机化过程被短暂抑制的现象，称为 Wolff-Chaikoff 效应（Wolff-Chaikoff effect），正常甲状腺对这些抑制作用有脱逸能力，使腺体在碘摄入过多的情况下仍能正常分泌甲状腺素，其脱逸作用可能是通过降低 NIS 的表达而恢复碘的有机化。如果腺体没有这种调节能力，高碘的抑制作用将持续存在。例如在自身免疫性甲状腺炎的患者中，将产生碘诱发的甲状腺功能减退，而另一些患者如隐匿性 Graves 病、多发性结节性甲状腺肿，则出现甲状腺功能亢进。碘作为药物可以通过抑制甲状腺激素的释放，并减少甲状腺的血流量、抑制甲状腺的过度增生，适用于 Graves 病甲亢的手术前常规治疗，但这种效果是一过性的，仅持续 10 天至 2 周。

（三）其他调节因素 除外 TSH，仍有许多生长因子（绝大部分在甲状腺局部产生）影响甲状腺激素的合成，其中包括胰岛素样生长因子-1（IGF-1）、表皮生长因子（EGF）、转化生长因子-β（TGF-β）、内皮素和各种不同的细胞因子。这些因子的量化作用尚不完全明确，但在某些疾病中却很重要。比如在肢端肥大症中，升高的 GH 和 IGF-1 与甲状腺肿大有关，且易于发生结节性甲状腺肿。某些细胞因子、白细胞介素与自身免疫性甲状腺疾病的细胞生长有关，而另一些与细胞凋亡有关。

【不同人生阶段甲状腺功能生理改变】

（一）妊娠期的甲状腺功能 正常妊娠影响母体甲状腺素分泌的各个方面。孕期第一阶段，TBG 的增高使总 T_3、T_4 水平升高，达非妊娠时的 1.5 倍；妊娠 10～12 周，hCG 达到一定的浓度，后者是 TSH 受体的弱激动剂，可导

致游离 T_3 和 T_4 轻度升高，游离 T_3 和 T_4 促使 TSH 水平下降，孕 20 周时有所恢复。在产后甲状腺功能逐渐恢复正常，TBG 水平在 6～8 周恢复正常。

此外，母体血容量的增加、胎盘中的 D3 对 T_4、T_3 的灭活，使母体对 T_4 的需求增加，T_4 的合成需要碘的不断摄入，但孕期母体肾小球滤过率升高加大了肾脏对碘化物的排泄，而孕期第二、三阶段胎儿甲状腺所需要的碘亦由母体提供，所以孕期碘的摄入量较非孕期有所增加，碘的相对不足，可能导致甲状腺肿。对于原发性甲减的妊娠妇女，L-T_4 的剂量须增加约 40%～50%。

妊娠对免疫系统有一定的影响。对自身免疫主要产生抑制作用，一般情况下，Graves 病妇女 TRab 介导的甲状腺刺激作用在孕早期增强，孕中、晚期逐渐下降，产后的数月又有加重。虽然桥本甲状腺炎所致甲减的孕妇对 T_4 的需要增加，但除了甲状腺抗体水平下降外，整个孕期未出现明显的临床变化。然而，产后免疫系统明显活跃，可发生急性 T 细胞介导的甲状腺细胞破坏而引起产后甲状腺疾病。

（二）胎儿的甲状腺功能 胎儿的甲状腺功能起始于妊娠第一阶段末，此后胎儿体内的 TBG 和总 T_3、T_4 持续升高。整个妊娠期，胎儿血清 TSH 水平高于母体血液循环，也高于甲状腺功能正常的成年人，提示在胎儿发育阶段下丘脑-垂体对 T_4 有所抵抗，推测可能引起 TRH 分泌增多所致。

胎儿甲状腺素的代谢与成人有显著不同。T_4 的生成和降解速度按体重单位比较明显超过成人。相对于游离 T_4 而言，胎儿的 T_3 水平较低，这是由于胎儿组织尤其是肝脏中 D3 较高，导致 T_3 转化成 rT_3 增多的缘故。

（三）新生儿的甲状腺功能 新生儿血清 TSH 水平在出生后 2～4 小时迅速升高达到峰值，但在 48 小时内回落到基础水平。这一波动是对出生后环境温度降低的反应。这一结果促使血清 T_3、T_4 和 Tg 浓度在出生后数小时迅速升高，但 T_3 水平的升高不仅有 TSH 的作用，还有甲状腺外 D1 或 D2 作用使 T_4 向 T_3 转化增多被认为是主要因素。肾上腺素能刺激棕色脂肪组织中的 D2 也对 T_3 的升高起作用。

（四）老年人的甲状腺功能 甲状腺素转化青春期前是最快的，此后逐渐降至成人水平并保持稳定直至 60 岁。之后又有轻度下降，且 T_4 的代谢清除可逐渐下降多达 50%。因此，在健康的老年人，FT_4 水平正常，而 TSH 相对低于年龄偏轻的人群。另外，T_3 水平下降。在 80、90 岁年龄段的人群中 T_3/T_4 率趋于降低，每日分泌的 TSH 也降低。80 岁以上的甲减患者对甲状腺激素的需求量下降约 20%。

【激素对甲状腺功能的影响】

（一）糖皮质激素 快速给予药理剂量的糖皮质激素，可以减少 TSH 的脉冲式释放；持续给药，正常机体可脱逸这一抑制效应，药理剂量的糖皮质激素可以降低正常人和甲亢或甲减患者左甲状腺素替代维持治疗的 T_3 水平，同时伴随 rT_3 的升高，提示糖皮质激素可增加 D3 的活性。

原发性肾上腺功能不全可能伴有 T_4 降低、TSH 升高，提示应警惕同时存在原发性甲减的可能，如果按照肾上腺功能不全治疗后完全恢复，则证明这些患者是肾上腺皮质功能不全造成的结果而不是原发性甲状腺疾病。另外在自身免疫性肾上腺皮质功能减退的患者，其原发性甲减的发生率也上升。故需要注意鉴别。同样，在成功治疗的库欣病患者也可能发生甲状腺自身免疫性疾病，亦须警惕。

（二）性腺激素 雌激素使 TBG 半衰期延长而升高。服用雌激素可使甲状腺功能正常的女性总 T_4 升高，而游离 T_4 无变化。雌激素还使原发性甲减患者对 L-T_4 的需求增加。

服用雄激素的女性，其 TBG 水平下降，T_4 的转化降低，也使原发性甲减患者对 L-T_4 的需求降低。

（三）生长激素 对于正常人或服 L-T_4 的患者，生长激素可升高游离 T_3、降低游离 T_4 水平，提示生长激素可抑制 D3 的活性，或加强 T_4 向 T_3 转化。

【甲状腺激素的生理作用】

T_3 的基因转录效应可导致一系列结果，包括组织生长、大脑成熟、增加产热和氧耗、β-肾上腺素能受体数量增加等。

（一）产热作用 T_3 增加耗氧和产热，甲亢患者多怕热，甲减患者则相反怕冷。甲状腺激素的产热作用，可能由于激素首先诱导细胞膜上 Na^+-K^+ 泵（Na^+-K^+-ATP 酶）的合成，线粒体的能量代谢活动增强，氧化磷酸化作用加强，于是，氧耗量和产热量增加。

（二）蛋白质、脂肪和糖代谢 甲状腺激素的基本作用是诱导新的蛋白质包括特殊酶系的合成。但激素过多时，蛋白质分解，呈负氮平衡。甲状腺激素促进脂肪合成和降解，以降解较明显，释放出脂肪酸和甘油，由于肝脏低密度脂蛋白受体增加，甲亢时胆固醇水平多偏低。甲状腺激素可自多方面影响糖代谢。主要通过调节其他激素特别是儿茶酚胺及胰岛素对糖原的作用，甲亢时肝糖异生增加，糖原分解及肠道对葡萄糖的吸收均增加，可导致原有糖尿病加重。

（三）维生素和水盐代谢 甲状腺激素过多时，组织中维生素 B_1（硫胺）、维生素 B_2（核黄素）、维生素 B_{12} 和维生素 C 的含量均减少，维生素转化为辅酶的能力减弱。脂溶性维生素 A、D、E 在组织中含量也减少。甲状腺激素具有利尿作用。在甲减伴黏液性水肿时，细胞间液增多，自微血管漏出的白蛋白和黏蛋白含量也增多，补充甲状腺激素后可纠正。

（四）神经肌肉系统 甲状腺激素可以增加多种结构

蛋白的合成，但甲亢时，蛋白质转换加快，出现肌肉组织丢失，甚至发生具有特征性的近端肌病，另外肌肉收缩和舒张速度加快，神经应激性增高，可出现震颤，反射亢进。甲减时则相反。甲状腺激素对中枢神经系统的发育和功能发挥是必不可少的。甲状腺激素缺乏在胎儿期可导致严重的精神神经发育迟缓；在成人，甲亢时出现功能过度活跃，而甲减时则反应迟缓。

（五）心血管和呼吸系统 T_3 通过增加肌球蛋白α重链转录，抑制β重链转录和增加肌浆网内 Ca^{2+}-ATP 酶的转录，增强心肌收缩力和舒张期张力；改变 Na^+-K^+-ATP 酶异构体的表达，增加β-肾上腺素能受体的数量和 G 蛋白的浓度；对于心脏传导系统，T_3 通过增加窦房结的去极化和复极化的速度使心率增加。因此，对心脏有显著的正性肌力作用和变时效应。故甲亢患者心输出量和心率均显著增加，而甲减则相反。甲状腺激素可保持低氧和高碳酸血症对呼吸中枢的正常驱动作用，维持气体交换时的动力，呼吸肌的功能也受甲状腺激素的调节。严重甲减时会发生换气不足。

（六）交感神经系统 甲状腺激素可增加心肌、骨骼肌、脂肪组织和淋巴细胞中β-肾上腺素能受体数量，还能放大儿茶酚胺的受体后作用。故甲亢患者对儿茶酚胺的敏感性显著增加，应用β-肾上腺素能阻断剂对控制心动过速和心律不齐效果明显。

（七）胃肠道等其他系统 甲状腺激素可刺激肠蠕动，促进骨转换，主要是促进骨吸收，其次是骨形成。还可以增加红细胞内 2，3-DPG 含量，使血红蛋白与氧解离加快，有利于向组织供氧。

（八）生长和发育 胎儿在妊娠 11 周前主要依靠来自母体的少量游离甲状腺素，后者对于胎儿早期脑发育非常重要。在 11 周后，胎儿则主要依靠自身的甲状腺分泌激素。在缺乏甲状腺激素分泌的情况下，大脑发育和骨骼成熟会明显受损，导致呆小症。甲状腺激素除对脑和肌肉的发育有重要作用外，对全身的生长和发育、组织的成熟以及多数的维生素和激素的转换均有明显影响。对细胞的部分作用主要通过线粒体水平，影响氧化代谢或通过细胞膜和内质网影响 Ca^{2+}-ATP 酶的活性。

【甲状腺疾病的分类】

通常内科或内分泌书中将甲状腺疾病（thyroid disease）分为六类，有的文献建议将甲状腺相关性眼病作为一个单独的分类，目前尚无统一的分类标准。

（一）单纯性甲状腺肿（胶性甲状腺肿）

1. 地方性
2. 散发性

（二）甲状腺功能亢进症

1. Graves 病
2. 结节性毒症，单个或多个结节
3. 垂体 TSH 分泌肿瘤
4. 异位 TSH 综合征
5. 碘源性甲状腺功能亢进症
6. 甲状腺炎伴甲状腺功能亢进症
7. 甲状腺瘤和癌伴甲状腺功能亢进症
8. 药源性
9. 卵巢甲状腺肿等

（三）甲状腺功能减退症

1. 呆小病 ①地方性；②散发性（代谢性）。
2. 幼年甲状腺功能减退症及幼年黏液性水肿。
3. 成年甲状腺功能减退及黏液性水肿 ①甲状腺性（thyroidal），包括原发性或甲状腺手术、放射性碘治疗后，硫脲类药物治疗而发生者；②甲状腺上性（suprathyroidal），由垂体（又称继发性）或下丘脑（又称三发性）功能减退所引起者；③周围组织低反应或抵抗。

（四）甲状腺炎

1. 急性
2. 亚急性
3. 慢性（包括自身免疫性及侵袭性纤维性等）
4. 其他如放射性、创伤等

（五）甲状腺肿瘤

1. 腺瘤。
2. 腺癌 乳突状、滤泡状、未分化及髓样癌。

（六）其他（畸形、异位等）

1. 甲状腺异位（如在胸内）。
2. 甲状腺舌管囊肿及其先天性异常。
3. 无甲状腺。

参考文献

1. Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ, et al. Thyroid//Kronenberg HM, Melmed S, Larsen PR, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Saunders, 2011: 333-481.

2. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland//Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008: 2224-2247.

3. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland//Longo D, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2011.

4. Ladenson P, Kim M. Thyroid//Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine. 24th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 2012: 1655-1668.

5. Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. The Thyroid Gland. Greenspans Basic And Clinical Endocrinology. 8th ed. New York: McGraw-Hill Co, 2007: 209-280.

第二节 甲状腺功能测定

朱汇庆 林祥通

按照甲状腺激素的调节、合成、分泌和外周作用将各种甲状腺功能测定予以分类后列成表15-5-3。表中加入了有关甲状腺疾病的免疫学检查内容。兹将常用甲状腺功能试验及其临床意义分别叙述。

表15-5-3 甲状腺功能试验分类

(一) 甲状腺激素合成功能(有关碘代谢动力学试验)
 1. 甲状腺摄^{131}碘(^{99m}锝)率
 2. 甲状腺显像
 3. 过氯酸盐排泌试验
 4. 甲状腺^{131}碘转换率测定
(二) 血循环中甲状腺激素浓度测定
 1. 总甲状腺素(T_4)测定
 2. 总三碘甲状腺原氨酸(T_3)测定、反T_3(rT_3)测定
 3. 游离甲状腺激素测定(FT_3、FT_4)
(三) 甲状腺激素的外周组织代谢效应
 T_3核内受体结合位点测定
(四) 下丘脑-垂体-甲状腺轴调节关系
 1. T_3抑制试验
 2. 血清TSH测定
 3. TRH兴奋试验
(五) 有关自身免疫检查
 1. 抗甲状腺球蛋白(TG)抗体
 2. 抗甲状腺微粒体抗体(TMA)
 3. 甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)
 4. 促甲状腺素受体抗体(TRAb)
(六) 其他
 甲状腺球蛋白(Tg)
 降钙素的测定

一、甲状腺摄^{131}碘试验

【原理】

示踪^{131}碘进入甲状腺后，利用其能放出γ射线的特性，用探测器在甲状腺部位可测出甲状腺对^{131}碘的摄取率，借以了解无机碘进入甲状腺的数量与速度，从而反映甲状腺的功能状态。

【方法】

目前国内大多采用晚期吸收试验，空腹口服7.4×10^4 Bq(2μCi)^{131}碘化钠后，分别在3小时及24小时用γ射线盖革计数管在甲状腺部位(或闪烁计数器距甲状腺表面15～25cm处)测定其放射性，并与7.4×10^4 Bq(2μCi)标准源比较，算出甲状腺摄取百分率。

计算按如下公式：

$$甲状腺摄^{131}碘率(\%)=\frac{甲状腺部位放射性脉冲数-本底脉冲数}{标准源放射性脉冲数-本底脉冲数}\times 100\%$$

【正常值】

摄^{131}碘率的正常值：甲状腺部位3小时及24小时摄^{131}碘率分别为5%～25%及20%～45%(γ计数管近距离法)。摄^{131}碘率的正常值因不同地区饮水、食物及食盐中碘的含量多寡而有所差异，故必须强调不同地区要有自己的正常值，且建议根据不同地区居民碘负荷情况，间隔几年摄^{131}碘正常值加以调整。

【临床意义】

目前国内、外均普遍应用体外试验(T_3、T_4、TSH及FT_4、FT_3)评估甲状腺功能状态，使患者无辐射危害之忧(尤其对儿童、妊娠期及授乳妇女)。但摄^{131}碘试验也并未完全摒弃，在下列情况下仍且有价值：①甲亢须服^{131}碘治疗者，摄^{131}碘率作为估计用药量的参考；②^{131}碘代谢动力学观察(过氯酸盐排泌试验)；③亚急性甲状腺炎(多表现T_4升高而摄^{131}碘率降低)；④甲状腺^{131}碘有效半衰期测定，作为^{131}碘治疗甲亢给药量的参考。

二、甲状腺显像

【原理】

甲状腺显像的原理与摄^{131}碘试验相同，但应用方法不同。给患者口服^{131}碘化钠(或高^{99m}锝酸钠)后一定时间内，应用γ闪烁照相机使甲状腺显像，可得到甲状腺显像图，通过GMP认证生产的高^{99m}锝酸钠亦可以静脉注射后30分钟显像，以缩短显像等候时间。还有应用单光子发射型电子计算机断层仪(SPECT)及正电子发射断层仪(positron emission tomography，PET)，得到甲状腺的断层图以及全身显像图。甲状腺显像应用的示踪剂除^{131}碘外，还可利用^{123}碘、^{18}氟-脱氧葡萄糖(^{18}F-FDG)等。

【临床应用】

1. 甲状腺结节的鉴别诊断 根据甲状腺结节对^{131}碘代谢的性质，一般可分为三类：①"热结节"：结节部位的放射性高于邻近正常甲状腺组织；②"温结节"：结节部位的放射性等于或接近于正常甲状腺组织；③"冷结节"：结节部位无放射性或其放射性较邻近正常甲状腺组织为低。但"冷结节"并非甲状腺癌所特有，腺瘤、囊肿、出血、钙化、纤维化、甲状腺炎(慢性淋巴细胞性或亚急性)均可以有"冷结节"出现。

显像显示之"热结节"几乎无恶性(功能亢进性的甲状

腺癌仅有极个别报道）。但显像图上表现为“热结节”有下列可能：①自主性功能亢进性腺瘤；②先天性一叶缺如（以左叶未发育者居多）；③局部甲状腺组织增生、增厚，吸 ^{131} 碘相对增多。自主性高功能腺瘤，显像图上可以表现为只有一个“热结节”，其周围甲状腺组织由于萎缩而不显示，必须与先天性一叶缺如鉴别，给予肌内注射基因重组人 rh-TSH 10IU 后重复一次显像，前者因结节周围萎缩的甲状腺组织重新恢复功能，图形上除“热结节”外，对侧甲状腺轮廓又重新显现，后者则仍然只有一叶显示。有时自主性高功能腺瘤显像图除单个“热结节”外，周围甲状腺组织未完全被抑制，可以有不同程度显示，这时须注意与局部甲状腺增生相区别，此种情况下如间隔一定时间后给予口服 T_3，一周后再重复显像，前者“热结节”图形不变，后者由于吸 ^{131} 碘受抑制，重复显像时可不显示。因此，临床上若遇有甲状腺结节伴血清 TSH 降低的患者，作甲状腺显像为其适应证（图 15-5-2、图 15-5-3、图 15-5-4、图 15-5-5 及图 15-5-6）。

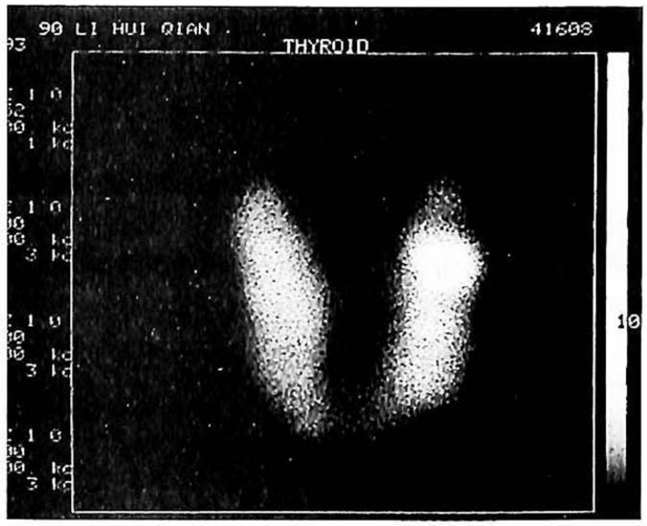


图 15-5-4　左甲状腺“热结节”，周围甲状腺组织及对侧（右叶）甲状腺显影

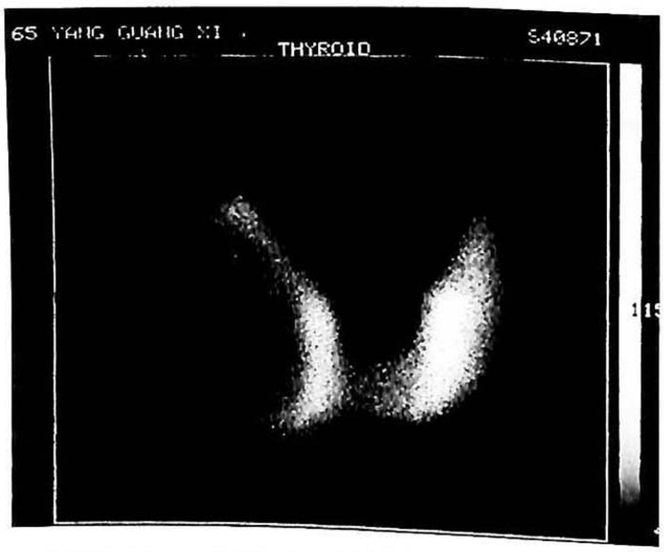


图 15-5-2　甲状腺腺瘤，右叶“冷结节”（^{99m}Tc 显像）

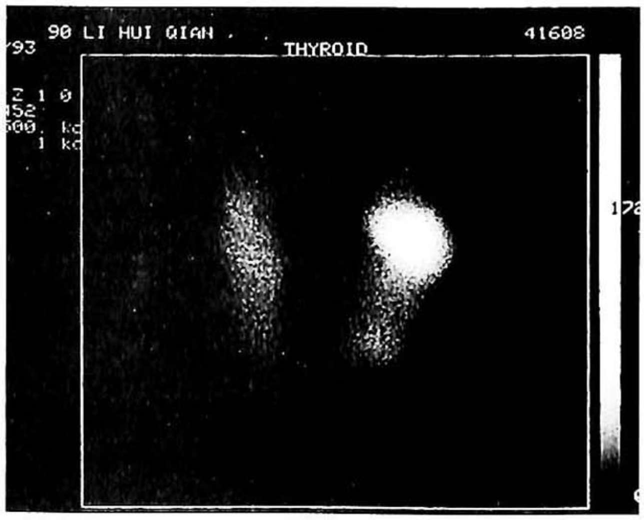


图 15-5-5　同一病例，服 T_3 后，肿瘤不受抑制，而对侧（右侧）及周围甲状腺组织受抑制

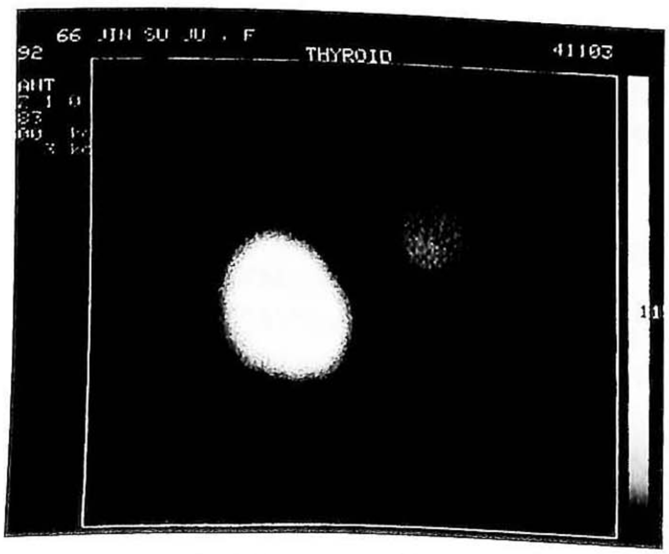


图 15-5-3　自主高功能甲状腺腺瘤，右叶“热结节”，左侧受抑制

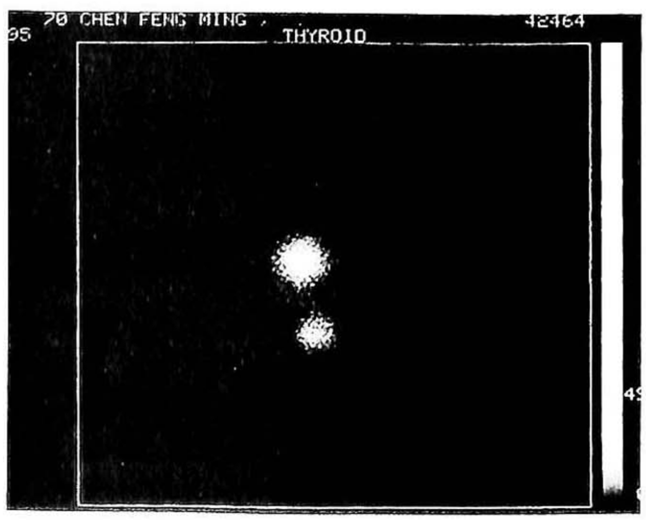


图 15-5-6　上方为舌根部异位甲状腺，下方正常位置少量甲状腺组织

2. 甲状腺大小、位置和形态的观察　用于^{131}碘治疗甲亢前甲状腺的估重，术后观察残留甲状腺组织的形态等以及异位甲状腺的诊断。

3. 异位甲状腺的诊断　以胸骨后和舌根部为主要表现，个别病例可因卵巢畸胎瘤内含甲状腺组织，而甲状腺显像可获该部位阳性结果。

4. 对甲状腺癌手术切除术后转移灶的诊断和定位　^{131}碘全身显像是非常重要的有效方法，但对一些低分化，恶性程度高的甲状腺癌转移灶，^{131}碘、^{18}F-FDG PET显像是有效的补充。^{131}碘全身显像可以评价是否存在完整的Na/I泵（NIS转运体），对肿瘤转移的范围以及转移灶摄碘能力都能进行良好的评估，对高分化、低度恶性肿瘤的诊断阳性率较高。^{18}F-FDG PET显像与^{131}碘全身显像结果的一致性有时仅为38%左右。在高分化甲状腺癌中，^{131}碘摄取阳性而FDG摄取阴性；在未分化甲状腺癌中，^{131}碘摄取为阴性而FDG摄取阳性，即所谓的"flip-flop"现象。因此FDG显像在下列情况可能有较大意义：①甲状腺癌术后^{131}碘全身显像阴性而血清Tg含量持续上升和（或）无法解释的形态影像学改变，疑有肿瘤复发/转移的患者；②甲状腺髓样癌术后血清降钙素水平升高患者转移灶的探测。

三、过氯酸盐排泌试验

【原理】

过氯酸盐、卤素元素与硫氰酸盐的离子相似，也有阻止甲状腺从血浆中摄取碘离子或促使碘离子从甲状腺内释出的作用，如患者存在碘有机化缺陷，则进入甲状腺细胞内的高氯酸离子将置换细胞内未被有机化的碘离子，因而可发生高氯酸盐所致的碘离子的"排泌"。此试验适用于诊断酪氨酸碘化受阻的某些甲状腺疾病。

【方法】

口服法：口服示踪^{131}碘后1或2小时，测量甲状腺吸^{131}碘率，继之口服过氯酸钾（$KClO_4$），服量按10mg/kg计算（配成1%浓度的水溶液），1小时后再次测量吸^{131}碘率。甲状腺功能正常者，第二次测量的吸^{131}碘率较第一次无明显下降；当某些疾病使酪氨酸碘化受阻时，再次测量其吸^{131}碘率较第一次明显下降（大于甲状腺总放射性的10%为阳性）。

【临床意义】

1. 彭德莱综合征（Pendred syndrome，又称家族性呆小聋哑症）。

2. 慢性淋巴细胞性甲状腺炎（桥本甲状腺炎）。

3. 碘化物所致甲状腺肿。

4. 甲亢者服用硫氧嘧啶类药物及接受^{131}碘治疗后，有时本试验也呈阳性，判断时宜加注意。

四、血清甲状腺及相关激素测定的方法学

自20世纪60年代Yalow和Berson创立人血清胰岛素放射免疫测定法（radioimmunoassay，RIA）以来，是内分泌激素测定的里程碑式的进步，1977年Yalow博士获诺贝尔生理医学奖。RIA就其科学原理而言不受时空流转的影响，至今仍具有普遍的适用性，但就其技术方法而言，则随着技术进步RIA已不再是代表最高工艺水平（State of Art）的技术，面临为非放射标记的标记免疫所逐渐替代的过程。非放射性方法（免疫化学发光法和时间分辨免疫荧光法）称为超敏感TSH（ultrasensitive TSH，uTSH）测定，试剂比较稳定、容易进行质量控制、出结果快（1～2天）、操作全自动化、提高实验结果的精确度。目前国内、外用于甲状腺及相关激素测定的非放射性方法主要有下列几种：①酶免疫荧光分析（EIFA）；②镧系元素标记的时间分辨荧光测定（time-resolved fluoroimmuno-assay，TRFIA）；③化学发光免疫分析（chemiluminescence immunoassay，CLIA）；④电化学发光（electrochemiluminescence，ECL）等。由于技术方法及试剂盒的多样性，测定结果的质量控制普遍受到重视，包括：①样品分析前质量控制：指按照时间顺序，从医师申请单开始到分析检验程序启动时的一个过程，涉及受试者准备、采血时间方法、治疗药物效应、标本储存、运输等诸多环节；②实验室内部质量控制：室间评估（EQA）等以了解不同实验室之间参考血清值的离散程度以了解测定结果有否可比性，结果能否互认？若就某项激素测定作为病情监测指标而言，有的学者则强调应以同一实验室、同一型号试剂盒最为理想，且要排除内生抗体（例如T_4、Tg等）以及药物效应对结果的影响。但是有悖于结果互认规定，具体操作中还须具体情况具体分析。

五、血清总T_4的测定

【正常值】

64～154nmol/L（5～12μg/dl）。

【临床意义】

1. 血清TT_4测定可作为甲状腺功能状态基本的一种体外筛选试验。T_4全部由甲状腺分泌，循环中的T_4约99.98%与特异的血浆蛋白相结合，主要与甲状腺激素结合球蛋白（TBG）结合的约60%～75%，与甲状腺素结合前白蛋白（TBPA）结合的约15%～30%，与白蛋白（ALB）结合的约10%。游离T_4仅约0.02%。

2. TBG升高者血清T_4值也高，反之降低。故当TBG

浓度正常时，TT_4 能反映甲状腺功能状态；当 TBG 浓度或结合力有改变时，单项 TT_4 测定不可靠，宜同时测定 FT_4。

3. 对仅有 T_3 升高的甲亢（T_3 型甲亢）不能确立诊断，须联合测定 T_3 和 T_4。此外尚有某些异常甲状腺功能综合征（低 T_3 综合征、T_4 型甲亢、T_3 型甲状腺功能正常综合征等）亦须联合测定 T_3、T_4 才能诊断。

4. 服用外源性 T_4 可使血中 T_4 测定值升高，故甲亢患者治疗过程中若合用甲状腺素片治疗，测定前必须停药。

5. 个别患者血循环中存在内生抗 T_4 抗体，可影响 TT_4 测定结果。

六、血清总三碘甲状腺原氨酸（TT_3）测定

【正常值】

1.2～2.9nmol/L（80～190ng/dl）。

血清 T_3 浓度较 T_4 低得多（正常人 $T_4:T_3 \approx 66:1$），正常人 TT_3 绝大部分（99.7%）与血浆中特异蛋白结合[TBG，甲状腺激素结合前白蛋白（TBPA），白蛋白（ALB）]，游离 T_3 约占 T_3 总量的 0.3%，正常值在不同实验室及应用不同测定方法可有差别，就是采用同一方法，但试剂盒来源不同，其测定结果也会略有差异，故进行实验室间的外部质量评价（EQA）尤为重要。血清 TT_3 值与年龄有关，老年人低于青壮年，儿童相对较高，男女间差别不明显。

【临床意义】

1. TT_3 测定是诊断甲亢最灵敏的一种指标，甲亢时血清 TT_3 可高于正常人 4 倍，而 T_4 仅为 2 倍半，显然根据 T_3 测定结果，较易将甲亢与正常人区分开来。假如患者 T_3 水平正常，又无致 TBG 降低的因素，则基本上可否定甲亢存在；另外，T_3 水平对估计甲亢有无复发有重要参考意义，某些患者的血 T_4 水平升高前，往往先有 T_3 水平升高，可视为甲亢复发的先兆。

2. TT_3 测定是 T_3 甲亢的一种灵敏诊断指标。本病 T_4 正常而仅有 T_3 增高，在功能亢进性甲状腺腺瘤或多发性甲状腺结节性肿大患者中，以及缺碘地区较多见此类型甲亢。

3. 本测定对甲减的诊断价值不大，由于在甲状腺功能不全时，腺体可在 TSH 及缺碘的刺激下，产生较多的 T_3 进行代偿，以致血清 T_3 降低不明显，甚至反而轻度升高。

4. 本测定值同样亦受血中 TBG 浓度变化的影响，判断结果时宜加注意。血清 TT_4 和 TT_3 浓度异常有些情况下更多是由于结合蛋白的异常，而不是甲状腺功能紊乱。例如，妇女妊娠时，由于血中 TBG 升高，故 TT_3 测定值亦会升高。这在妊娠合并甲亢患者判断甲状腺功能状态，决定用抗甲状腺药物剂量时，尤宜注意。

5. 一般说来，血清 T_4 水平和 T_3 水平呈一致性变化，但在某些特殊情况下，如 T_3 甲亢、轻度或亚临床型甲减等，两者浓度变化则可不相平行。因而血清 T_3 测定尚不能完全代替 T_4 测定，两者互相补充，无疑能提高诊断符合率。

6. 先天性甲状腺肿常合并高血清 T_3，这是由于碘有机化功能障碍（TPO 缺陷）或甲状腺球蛋白合成障碍。

七、游离甲状腺激素（FT_4、FT_3）浓度测定

1. 血清中游离 T_4 测定（FT_4）　测定血清中未与甲状腺素结合蛋白结合的 T_4（即 FT_4），反映甲状腺功能状态，可不受血中 TBG 浓度或结合力改变的影响。血清 FT_4 以往多用 RIA 法，近年国内许多单位已用化学发光法及时间分辨荧光法。正常值：9～25pmol/L（0.7～1.9ng/dl）。

2. 游离三碘甲状腺原氨酸（FT_3）　正常值：2.1～5.4pmol/L（0.14～0.35ng/dl）。

【临床意义】

据一组报告 FT_3 正常值与年龄组有关，儿童为 3.5～11.0pmol/L，青少年为 3.5～9.5pmol/L，<25 岁成年者 3.0～8.5pmol/L，>25 岁成年为 3.0～7.5pmol/L。上海华山医院 59 例正常成年人 FT_3（$\bar{x} \pm s$）5.68pmol/L ± 1.11pmol/L，实测范围 4.0～7.2pmol/L，39 例甲亢（$\bar{x} \pm s$）36.84pmol/L ± 14.37pmol/L，实测范围 9.4～80.0pmol/L，26 例孕妇（$\bar{x} \pm s$）5.30pmol/L ± 1.02pmol/L，实测范围 3.2～7.2pmol/L，均值与正常人无统计学差别。FT_3 测定的临床意义：①诊断甲状腺功能亢进：FT_3 对甲亢的诊断非常灵敏，例如早期或复发前兆的 Graves 病，FT_4 处于临界值，而 FT_3 已升高，分泌 T_3 过多的自主性功能性甲状腺腺瘤，T_3 分泌较 T_4 多，FT_4 可正常，但 FT_3 升高。家族性白蛋白异常性高甲状腺素综合征（familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia syndrome，FDH），因患者血清中含有对 T_4 亲和力极高的异常白蛋白，当用标记衍生物（analog）FT_4 RIA，因患者白蛋白能大量结合标记的衍生物，导致 FT_4 升高，而 FT_3 则不受影响，属正常范围，高灵敏度 TSH 免疫放射测定（HS-TSH IRMA）亦不支持甲亢，目前此症全世界已报告约 60 例。甲状腺自主抗体的存在可干扰 FT_3、FT_4 RIA 结果，当血中存在内生 T_4 抗体时，FT_4 升高，但 FT_3 正常，反之，存在 T_3 内生抗体时，FT_3 升高而 FT_4 正常，此等情况 HS-TSH-IRMA 或 TRH 兴奋试验有助于进一步功能判断。②非甲状腺疾患（NTD）时的 FT_3 变化：低 T_3 综合征（low T_3 syndrome）时，其 T_3 降低，反 T_3（rT_3）升高，FT_3 减低，血清 TSH 不因 FT_3 减低而分泌增多，多见不伴有甲状腺疾患的危重患者或手术应激。某

些伴有 T_4 转换 T_3 受损的甲亢病例，所谓"T_4 毒症"(T_4 toxicosis)，FT_3 正常。③缺碘地区甲状腺肿患者应该测定 FT_3 和 TSH，以查出是局灶性还是多灶性自主功能引起的 T_3 甲状腺毒症。

另须注意下列因素存在结合蛋白障碍而导致 FT_4 异常：①TBG 异常(高雌激素和先天性 TBG 过多或缺乏)；②家族性异常白蛋白高甲状腺素血症(FDH)；③甲状腺运载蛋白(TTR)亲和性增加；④类风湿因子，以及 T_4 和 T_3 抗体。

八、高灵敏度促甲状腺素免疫放射测定

【原理】

如图 15-5-7 所示。



图 15-5-7 高灵敏度 TSH 免疫放射测定原理示意图(* 为 ^{125}I)

【正常人 TSH 值范围】

国外报告的 TSH 正常值范围是 0.3～5.0mIU/L。国内正常值均与国外相近。正常值可受饮食、环境、生理条件而改变，例如低碘饮食、寒冷刺激、新生儿、年老、妊娠时 TSH 值均较正常人为高。值得指出的是 95%严格筛选的甲状腺功能正常志愿者 TSH 值 0.4～2.5mIU/L。须关注 TSH 正常值参考范围的调整及变化，各实验室最好制定自己的 TSH 正常范围。美国临床生物化学学会(NACB)建议，正常值应来源于 120 例经严格筛选的正常人。正常人标准：①甲状腺自身抗体阴性(TPOAb、TgAb)；②无甲状腺疾病的个人史和家族史；③未触及甲状腺肿；④未服用除雌激素外的药物。

【临床意义】

由于测定 TSH 灵敏度的提高，改变了应用 TSH 的诊断策略。目前认为检测 TSH 比检测 FT_4 能更敏感地诊断甲减和甲亢。正是因为这样，20 世纪 80 年代有某些国家提出将"TSH 首选"策略用来诊断门诊患者的甲状腺功能状态(在确信 TSH 方法的最小可测值(灵敏度)为≤0.02mIU/L 的条件下)。但国内仍倾向同时采用检测 TSH 和 FT_4 的组合方法，其考虑因素如下：①"TSH 首选"策略会漏诊中枢性甲减的患者或分泌 TSH 的垂体瘤；②当前国内由于测试仪器及试剂盒种类繁多，质量良莠不齐，未建立起全国健全有效的 TSH 实验室间外部质量评价(EQA)体系，给实验室的结果互认造成一定困难；③"TSH首选"策略还有一个不足之处，在一些不常见的 TSH/FT_4 比值失调时，"TSH 首选"策略不能将 TSH 和 FT_4 的关系作为出现干扰或者不正常的"推理核查"来使用；④亚临床甲状腺功能减退诊断，如果仅凭一项 TSH 轻度升高就诊断亚临床甲减，标准掌握值得研究，若配合 FT_4 则较为可取。但亚临床甲减从 TSH 轻度升高到 FT_4 降低，其时间过程(即时距)尚宜进一步研究；⑤血清 TSH 值对甲状腺结节的诊断流程有指导意义，若 TSH 降低则建议先作甲状腺显像，若正常或升高则作超声，有结节(尤其＞2～4cm)，建议细针穿刺；⑥新生儿甲减筛查时更加稳妥可靠。

九、药物效应与甲状腺功能

多种治疗药物可导致垂体-甲状腺轴功能改变，或直接影响甲状腺功能或导致测试结果出现异常，有的甚至有多重效应，作用多个环节(如糖皮质激素、胺碘酮、苯妥英钠)，了解这些药物效应，无疑有利于区分药物引起的暂时或假性效应，或为疾病所致的真正甲状腺功能异常，对临床医师而言很有必要(表 15-5-4)。

十、人外周淋巴细胞核内 T_3 受体测定

自从 1972 年 Oppenheimer 首先证实大鼠肝、肾细胞核中存在特异性 T_3 受体(T_3 receptor，T_3R)以来，证明甲状腺激素的生物效应主要是通过靶细胞核 T_3R 产生的。1974 年 Tsai 和 Samuels 首先证实人外周淋巴细胞核存在 T_3R，Burman 又证实人淋巴细胞核 T_3R 理化性质与鼠以及人的肝、肾细胞核 T_3R 相似，由于前者取材方便，应用放射性配基结合分析技术，就能建立适合临床研究的人外周淋巴细胞核 T_3R 测定方法。

【临床意义】

1. 甲状腺激素不敏感综合征(thyroid hormone insensitivity syndrome) 确切病因至今未明，据患者家系调查呈家族发病倾向，因此可推测与遗传有关，但亦有散发病例。1967 年，Refetoff 等首先报告家族性甲减型甲状腺激素不

表 15-5-4　影响甲状腺激素或 TSH 水平的主要药物

抑制垂体 TSH 分泌
多巴胺，多巴酚丁胺，糖皮质激素，奥曲肽(octreotide)
影响甲状腺激素合成与释放
X 线造影剂，胺碘酮，碘制剂，锂，糖皮质激素，氨鲁米特
抑制 T_4 向 T_3 脱碘
胺碘酮，糖皮质激素，β 受体阻断药，碘番酸
改变免疫功能
α 干扰素，β 干扰素，单克隆抗体治疗
改变 T_4，T_3 与 TBG 结合
能升高 T_4 结合球蛋白浓度因素
雌激素，海洛因，盐酸美沙酮，氯贝丁酯，5-氟尿嘧啶，奋乃静，他莫昔芬
能降低 T_4 结合球蛋白浓度因素
糖皮质激素，雄激素，L-天冬氨酸转氨酶
能从 TBG 中置换 T_4，T_3
呋塞米(呋喃苯胺酸)，水杨酸盐，苯妥英钠，卡马西平，非类固醇类抗炎药，肝素
置换组织池中 T_4
烷基化制剂，口服胆囊造影剂
改变甲状腺激素作用
胺碘酮，苯妥英钠
增加 T_3，T_4 清除率
巴比妥钠，苯妥英钠，卡马西平，利福平，盐酸舍曲林？氟西汀？盐酸度硫平？
影响 T_4 吸收
氢氧化铝，硫酸亚铁，考来烯胺，碳酸钙，考来替泊，硫糖铝，聚磺苯乙烯，soya preparations

敏感综合征。仅为正常人之 1/29，且伴受体数量增高，且 T_3R 与染色质结合减少，可能系受体结构异常，即甲状腺激素受体基因发生突变，导致受体不能与 T_3 结合或结合减少，具体表现为最大结合容量(maximal binding capacity，MBC)及亲和力常数(KD)的降低。血中甲状腺激素水平增高且与临床甲状腺功能表现不一致。

2. 根据对甲状腺激素不敏感的组织来源，一般可分为全身型、垂体细胞不敏感型及外周组织不敏感型，以全身型居多，单纯周围型罕见。本病的共同临床特点有：①甲状腺呈弥漫性肿大；②血清甲状腺激素水平明显增高；③临床表现与实验室检查之间不匹配；④甲状腺激素核内受体结合容量(MBC)和亲和力(KD)降低。实验室鉴别诊断方面宜注意与临床常见的 Graves 病甲亢区别，本病 TSH 升高，TRH 试验呈正常或过度反应；与 Hashimoto's 甲状腺炎引起的甲减区别是本病 T_3、T_4 升高，而 Hashimoto's 病则减低；与垂体 TSH 瘤鉴别是二者均有 T_3、T_4、TSH 升高，但对 TRH 兴奋试验反应表现不同，本病呈过度反应且可被地塞米松抑制，测定 TSH α亚单位有助于进一步鉴别，垂体瘤则升高，本病则无升高。本病若 TSH 水平正常，仅 T_3、T_4 升高者，尚须考虑与 5′-脱碘酶缺乏或 T_3、T_4 内生抗体存在相鉴别，血中自主内生抗体可用 ^{125}I-T_3 或 ^{125}I-T_4 与患者血清结合，进行测定。

十一、TRH 兴奋试验

TRH 是最早提纯并进行人工合成的下丘脑的一种神经肽类激素，其结构为 L-焦谷氨酰、L-组氨酰、L-脯氨酰胺(LPGlu・His・ProNH$_2$)。TRH 无种属特异，按其结构合成的 TRH 对人也有效。故临床上可用人工合成的 TRH 作试验。

【方法】

各作者报道略有不同。患者不须特殊准备，于清晨静脉注射 TRH 200～1000μg 不等(一般 500μg 已得最大兴奋反应)，在注射前及注射后 15、30、60、90 分钟或 120 分钟分别抽血测 TSH 水平，正常人注射 TRH 后 30 分钟血清 TSH 出现峰值，可达 10～30mIU/L。女子组的反应较男子组为高。华山医院以静脉注射 TRH 0.5～1.0mg 后血清 TSH 升高绝对值为指标将反应分为四型：正常反应组：血清 TSH 绝对值升高，女子组在 4～12mIU/L，男子组 3～10mIU/L，TSH 高峰在 30 分钟出现；活跃反应组：男子组＞10mIU/L，女子组＞12mIU/L 者；低弱反应组：男子组＜3mIU/L，女子组＜4mIU/L；无反应组：静注 TRH 后血清 TSH 值与基值对比无升高。上述各组若静注 TRH 后血清 TSH 峰值在 60 分钟或以后出现者称为延迟反应。

【临床应用】

1. 甲亢的诊断　弥漫性毒性甲状腺肿时血清 T_4 和 T_3 浓度升高，通过直接负反馈，在腺垂体阻断 TRH 的作用，因此静注 TRH 后血清 TSH 无增高(无反应)。若 TSH 升高(提示有反应)则可排除甲亢存在。但 TRH 试验无反应，在诊断甲亢前宜先除外垂体疾患或其他影响因素。国外认为 TRH 试验与目前临床沿用的 T_3 抑制试验之间有密切相关。TRH 试验的优点是：①省时，可在 2 小时内完成。②不引入放射性核素于人体内。③无服用甲状腺制剂引起的副作用，尤其对年老及合并冠心病者安全适用。

2. 甲减的诊断与鉴别　诊断原发性甲减时血清 T_4 水平低，使血清 TSH 基值升高以及腺垂体对 TRH 的刺激反应增强。通常可根据血清 TSH 升高来诊断原发性甲减，但某些患者的 TSH 升高处于临界值，诊断仍难确定，作 TRH 试验如属明显兴奋，则有助于诊断原发性甲减。继发性甲减，经 TRH 刺激后血清 TSH 明显升高者或延迟升高提示病变在下丘脑，如无升高则表示继发于垂体病，有 TSH 分泌缺乏。

3. 垂体 TSH 储备功能的鉴定 垂体瘤、希恩(Sheehan)综合征、肢端肥大症后期等垂体病引起 TSH 分泌不足，TSH 血清水平低，TRH 兴奋试验反应差，可反映 TSH 分泌的储备功能差。

4. 垂体催乳素(prolactin)受 TRH 兴奋后分泌增多，亦可反映其储备功能。

【注意事项】

TRH 兴奋试验影响因素及副反应：雌激素、茶碱与过量的抗甲状腺药物治疗能增强腺垂体对 TRH 刺激的反应，而皮质醇、甲状腺制剂、左旋多巴能抑制腺垂体对 TRH 的反应，故试验前宜停服上述药物 1 个月左右。副作用方面很轻微，仅 1/3 左右受试者有轻度恶心、面部潮红、尿急等，多在 2 分钟内消失，未见严重反应者。

十二、T_3 抑制试验

【原理】

正常人垂体-甲状腺轴呈反馈调节关系，故服外源性 T_3 后，血中 T_3 浓度升高，通过负反馈抑制内源性 TSH 的合成与分泌，从而甲状腺摄^{131}碘率较服药前明显降低，但弥漫性毒性甲状腺肿者，由于存在病理性甲状腺刺激物(LATS、HTS、TRAb 等)，刺激甲状腺引起摄^{131}碘增高，甲状腺摄^{131}碘不受 T_3 抑制，尽管其内源性 TSH 已受到抑制。

【方法与结果判断】

患者于一次摄^{131}碘试验后，口服 T_3 每次 20μg，每 8 小时一次，共服 6 天，第 7 天测量第 2 次摄^{131}碘率，以服 T_3 前后两次吸^{131}碘率之差值，相当于服 T_3 前摄^{131}碘率的百分数来表示，称为抑制率。

$$抑制率(\%)=\frac{第一次摄^{131}碘率-第二次摄^{131}碘率}{第一次摄^{131}碘率}\times 100\%$$

甲状腺功能正常者服 T_3 后吸^{131}碘率受明显抑制，24 小时吸^{131}碘率绝对值<25%(国外多采用此标准)，抑制率>45%以上；甲亢者则吸^{131}碘不受抑制，个别患者吸^{131}碘率反较服 T_3 前升高。

【临床应用】

1. 在甲状腺显像呈热结节时腺瘤与一侧甲状腺组织增生鉴别 此等情况抑制率的计算，以显像图上勾画感兴趣区(ROI)来计算放射性计数(cpm)，以上述公式求及。

2. 突眼征(尤其是单侧突眼)的鉴别诊断 根据上海华山医院资料，由眼科疾患引起的单侧突眼 14 例，其中 13 例服 T_3 后吸^{131}碘受抑制，符合率 92.6%；内分泌浸润性突眼 42 例，T_3 抑制试验提示不抑制者 36 例，符合率 85.7%。

3. 关于甲亢经抗甲状腺药物治疗后，T_3 抑制试验能否作为病情缓解不再复发以及是否需要继续(或改变)治疗的参考指标，各家的意见不甚一致。我们认为，甲亢经治疗后，若 T_3 抑制试验能抑制者，复发机会较小，但抑制试验不正常者则未必复发。我们曾对 43 例甲亢经各种方法治疗后，病情缓解，并经长期随访无甲亢复发，但 T_3 抑制试验停药后第 1 年测定却有 20 例(46.5%)不正常，其中 1 例第 1 次 T_3 抑制试验不正常后 7 年才转正常，而甲亢始终无复发。

4. 部分甲状腺肿大较显著的单纯性甲状腺肿，常规每天 T_3 60μg 不能抑制其摄^{131}碘，要加大至每天 120μg 才能被抑制。本试验对合并心脏病患者宜慎重，特别是有心绞痛、心力衰竭者禁用(这些患者作 TRH 兴奋试验较安全)。

十三、自身免疫抗体测定

为了探讨甲状腺疾病的病因及发病，甲状腺疾病的免疫学检查已列为对一些甲状腺疾病检查项目之一。如慢性淋巴细胞性甲状腺炎、原发性甲减(轻度与亚临床型)、弥漫性毒性甲状腺肿患者中均可发现血循环中有抗甲状腺抗体的存在，均被视为甲状腺自身免疫性疾病(AITD)。AITD 通过体液及细胞介导的机制，引起细胞损伤和甲状腺腺体功能改变。当致敏的 T 淋巴细胞和(或)自身抗体与甲状腺细胞膜相结合，引起细胞溶解和炎症反应时，发生了细胞损伤。通过激活或阻断自身抗体对细胞膜受体的作用，引起甲状腺功能的改变。主要有三类涉及自身免疫甲状腺疾病的主要甲状腺自身抗原。它们是甲状腺过氧化物酶(TPO)、甲状腺球蛋白(Tg)和 TSH 受体。另还有其他一些自身抗原，例如钠碘同向转运体(NIS)，但尚未确定它在甲状腺自身免疫中的诊断作用。TSH 受体抗体(TRAb)具有异质性，它既可能在 Graves 病仿效 TSH 的作用引起甲亢，或者也可能拮抗 TSH 的作用引起甲减。后者可见于患 AITD 而携带抗体母亲所产下的新生儿。TPO 抗体(TPOAb)参与了在桥本甲状腺炎和萎缩性甲状腺炎发生甲减时有关的组织破坏过程。TPOAb 的出现经常早于甲状腺功能发生紊乱。有研究认为 TPOAb 可能对甲状腺有细胞毒性作用。TgAb 的病理作用仍不清楚。在富碘地区 TgAb 主要作为血清 Tg 检测的辅助检查，因为 TgAb 会干扰 Tg 的定量检测方法。在缺碘地区，血清 TgAb 的测定对于查出结节性甲状腺肿患者是否患有自身免疫甲状腺疾病，以及监测地方性甲状腺肿的碘治疗都可能有用。

【分类】

有关抗甲状腺抗体的种类见表 15-5-5。

【临床意义】

TPOAb 是查出自身免疫甲状腺疾病较敏感的指标。在桥本甲状腺炎继发甲减的过程中，TPOAb 是典型的首

表 15-5-5　各种甲状腺抗体的性质及测定方法

抗　体	性　质	抗　原	测定方法
甲状腺球蛋白抗体(TgA)	IgG 为主,IgA 少量	甲状腺球蛋白	(1) 琼脂扩散法 (2) 鞣酸红细胞凝集法 (3) 免疫荧光法 (4) 乳胶结合法
甲状腺滤泡上皮细胞浆成分抗体(MSA)	IgG	微粒体部分	(1) 免疫荧光法 (2) 补体结合法
甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)	IgG	微粒体部分	竞争性蛋白结合分析法
甲状腺第二胶质成分抗体(CA)	IgG	甲状腺球蛋白酶	免疫荧光法
LATS	IgG	不明	生化试验或 RIA
LATS-P	IgG	不明	生化试验或 RIA
促甲状腺激素受体抗体(TRAb)	IgG	甲状腺细胞 TSH 受体	受体分析法

先出现异常。事实上当用敏感的方法测定 TPOAb 时,95%以上的患桥本甲状腺炎者中可检测到 TPOAb,同样在 85%的 Graves 病患者检测到 TPOAb。在怀孕早期查到 TPOAb 的患者是发生产后甲状腺炎的危险因子。

临床应用血清 TgAb 检测来判断是否有甲状腺自身免疫性疾病,目前存有一定争议,尤其在富碘地区。但在缺碘地区,相信 TgAb 检测对查出 AITD 是有用的,特别是有结节性甲状腺肿患者。TgAb 的检测对地方性甲状腺肿的碘治疗监测也是有用的,因为碘化的 Tg 具有更高的免疫原性。另外测定分化型甲状腺癌(DTC)患者的 TgAb 有双重的临床用途。首先血清 TgAb 的灵敏性和特异性对筛查这些癌症患者是十分必要的,因为即使低浓度的抗体也会干扰大多数 Tg 方法对 Tg 的监测。其次对 TgAb 阳性患者,其 Tg 检测可能不可靠,而系列检测 TgAb 可以作为替代的肿瘤标志物的检测。确切地说 DTC 根治的 TgAb 阳性患者典型的一般 1～4 年 TgAb 转阴。反之,未得根治的患者在治疗后,体内仍可测到 TgAb 浓度。事实上 TgAb 水平升高往往是患者疾病复发的第一个指征。

TRAb 有利于对弥漫性毒性甲状腺肿发病的研究。目前知道与 TSH 受体有关的抗体有:①甲状腺刺激抗体(TSAb);②甲状腺生长刺激免疫球蛋白(TGI);③甲状腺功能抑制抗体(TFIAb)。测定的方法有:①放射性受体分析法为指标;②腺苷酸环化酶含量变化测定。在未治 Graves 病 TRAb 阳性检出率为 68.4%～95.2%,对 Graves 病诊断及疗效随访均有重要参考价值。根据作者经验,本试验与 T_3 抑制试验相互配合,则对 Graves 病的病因诊断无疑会提高特异性,前者则反映 TRAb 对甲状腺细胞膜的作用,而后者则反映甲状腺对 TRAb 的实际反应性。

十四、其　　他

(一) 甲状腺球蛋白

【正常值】

血清 Tg 的正常参考值区间具有较强的地域性特点,因为血清 Tg 浓度受到碘摄入的影响。在碘摄入适宜地区:TgAb-阴性、甲状腺功能正常的人群,血清 Tg 参考值区间约为 3～40μg/L(ng/ml)。在碘摄入不足地区,人群中 Tg 均值和 Tg 参考上限可能升高,与碘缺乏的程度有关。

【临床意义】

甲状腺球蛋白(Tg)是甲状腺激素合成的前体蛋白,用灵敏的方法可以在多数正常个体血清中检查到。综合 3 种主要因素决定血清 Tg 的水平:①已有的甲状腺分化组织的质量;②甲状腺腺体任何炎症或损伤都会引起 Tg 释放;③TSH 受体激活的数量。升高的血清 Tg 浓度是甲状腺功能紊乱的非特异性指标。大多数血清 Tg 升高患者甲状腺状态是良性的。在非新生物的情况下,患者有甲状腺肿或处于多数的甲亢状态时,血清 Tg 升高。低浓度的血清 Tg 可以是确认假性(药物性)甲状腺毒症诊断以及用来调查先天性甲减病因的一个有用参数。甲状腺组织体积、TSH 水平与血清 Tg 浓度的关系见表 15-5-6。

血清 Tg 测定的临床应用:

(1) 非肿瘤性疾病:血清 Tg 测定可用于:①评估甲状腺炎的活动性,炎症活动期血清 Tg 水平增高;②诊断口服外源甲状腺激素所致的甲状腺毒血症,其特征为血清 Tg 不增高。

表 15-5-6 甲状腺组织体积、TSH 水平与血清 Tg 浓度的关系

甲状腺体积	TSH (mIU/L)	Tg (μg/L)
正常	0.4～4.0	3～40
	<0.1	1.5～20
单叶切除术后	<0.1	<10
近全切除术后	<0.1	<2

(2) DTC：血清 Tg 主要作为 DTC 的肿瘤标志物，监测其复发具有很高的敏感性和特异性。但前提是 TgAb 阴性，因为 TgAb 干扰 Tg 的测定结果。DTC 患者中约 2/3 在手术前有 Tg 水平升高，但由于许多甲状腺良性疾病时均可有 Tg 水平升高，故不能作为 DTC 的诊断指标。

血清 Tg 检测的主要作用是作为诊断分化型甲状腺癌（DTC）患者的肿瘤标志物。大约 2/3 DTC 患者术前血清 Tg 水平升高，这说明这类患者的肿瘤具有分泌 Tg 的能力，血清 Tg 检测可作为术后肿瘤标志物。相反当术前血清 Tg 浓度不高于正常水平，这说明该肿瘤不具有 Tg 分泌功能，术后查不到血清 Tg 并不能代表肿瘤处于受控状态。而在这些患者如术后检测到血清 Tg，则说明肿瘤在增大。一般来说，术后血清 Tg 的变化代表着肿瘤质量的改变，前提条件是以 L-T_4 治疗维持恒定的 TSH 水平。

DTC 患者接受甲状腺近全部切除和^{131}I 治疗后，血清 Tg 应当不能测到。如果在随访中 Tg 增高，说明原肿瘤治疗不彻底或者复发。手术后有 3 种情况说明肿瘤切除不彻底或肿瘤复发：①在基础状态下可测到 Tg，或原为阴性变成阳性；②停用甲状腺激素抑制治疗 3～4 周（内源性 TSH 增高），Tg 增高达 2μg/L 以上；③外源性 TSH 刺激后，Tg 增高达 2μg/L 以上，即注射重组人 TSH（rhTSH，thyrogen）后测定血清 Tg，认为优于测定基础 Tg。在后两种情况下均要求 TSH>30mIU/L。

在 TSH（内源性 TSH 或重组人 TSH，rhTSH）刺激时，血清 Tg 检测对于发现残余的或转移的 DTC 的灵敏度高于在 L-T_4 治疗期间 Tg 基础值的测定。对 TSH 反应的血清 Tg 值增加的大小是肿瘤对 TSH 灵敏度的指标。分化程度好的肿瘤出现典型的对高 TSH 的反应，激活血清 Tg 可升高约 10 倍。分化程度差的肿瘤不能聚碘，对于 TSH 的刺激反应迟钝。

总之甲状腺球蛋白（Tg）测定可作为甲状腺癌转移的一个参考指标，特别是甲状腺癌术后，如为 Tg 升高，则提示宜进一步寻找全身转移病灶，即使^{131}碘全身显像阴性者，可用^{18}氟-脱氧葡萄糖（^{18}F-FDG）作 PET 显像，部分病例可发现病灶。但 Graves 病、急性甲状腺炎、腺瘤出血均会导致 Tg 升高，判断时应加注意。

（二）降钙素 甲状腺滤泡旁细胞（C 细胞）是循环成熟降钙素（calcitonin）的主要来源。甲状腺髓样癌（MTC）是甲状腺滤泡旁细胞的恶性肿瘤，约占甲状腺癌的 5%。C 细胞增生可以是 MTC 微小癌的早期组织学发现。降钙素是 MTC 最重要的肿瘤标志物，并与肿瘤大小呈阳性相关。RET 原癌基因突变与本病有关，也是本病的标志物。

降钙素测定的敏感性和特异性尚待改进，其结果随不同方法而异。目前建议采用双位点免疫测定（two-site immunometric assay），可特异性测定成熟降钙素。

正常基础血清降钙素值应低于 10ng/L。激发试验可协助早期诊断 C 细胞异常，通常用于：①当基础降钙素仅轻度增高（<100ng/L）时，手术前证实 MTC 的诊断；②在 RET 重排突变体阳性携带者发现 C 细胞病；③手术前监测 RET 阳性儿童；④手术后监测肿瘤复发；⑤无法进行遗传学检查时，可采用五肽胃泌素激发试验或钙激发试验。

血清降钙素测定的临床应用：主要用作 MTC 的肿瘤标志物，诊断 MTC 及进行 MTC 术后随访监测。如果基础及激发后降钙素水平均测不出，才能排除存在残留肿瘤组织或复发的可能性。鉴于多发性内分泌肿瘤 MEN_2 型 90%以上合并 MTC，而且是死亡的主要原因，故主张对所有嗜铬细胞瘤患者常规监测血清降钙素，以排除 MTC 和 MEN_2 型的可能性。

MTC 以外疾病也可引起降钙素水平增高，包括：①小细胞肺癌、支气管和肠道类癌及所有神经内分泌肿瘤；②良性 C 细胞增生，见于自身免疫性甲状腺疾病（桥本甲状腺炎或 Graves 病）及 DTC；③其他疾病：肾病（严重肾功能不全）、高胃酸血症、高钙血症、急性肺炎、局部或全身性脓毒血症等。

近年还有报告用^{131}碘标记抗 Tg 的单克隆抗体作甲状腺癌阳性显像的实验研究工作，此项工作目前仍处于探索阶段。此外，利用分子生物学技术，亦在甲状腺疾病中研究应用，如抗促甲状腺素受体（Anti TSH receptor）、过氧化酶受体、RFLP（restriction fragment length polymorphisms，RFLP）、各种 TBG 异常、RTH 等。

在甲状腺功能试验的合理选择方面，根据我国目前具体实际情况，地区之间发展不平衡，各个地区应结合自身实际的诊疗水平，最大限度地采用科学合理有效的试验方案。相信随着甲状腺功能检查各种新技术、新方法的不断应用，质量控制的重视，我国甲状腺功能体外试验精度和准确性会有更好的提高，从而使临床医师有更多的选择。至于采用何种甲状腺体外和（或）联合体内显像测定的程序，以全面评价甲状腺功能状态，宜遵从循证医学方法，并加以兼顾医疗保险（health service）的价格/效益分析角度，结合自己的实际情况制定甲状腺功能测定的合理选择。

参考文献

1. 中华医学会. 临床技术操作常规（核医学分册）. 北京：人民军医出版社，2004：76～86，231.

2. 美国国家临床生化学院. 甲状腺疾病实验室诊断与监测的临床应用准则. NACB,2002:17-65.

3. 中华医学会内分泌学分会,《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺疾病的实验室及辅助检查. 中华内科学杂志,2007,46:697-702.

4. Dufour DR. Laboratory Tests of Thyroid Function: Uses and Limitations. Endocrinology & Metabolism Clinics of North America,2007,36(3):579-594.

5. Longo D,Fauci AS,Kasper DL,et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill Professional,2005:3694-3737.

6. Wang W,Larson SM,Fazzari M,et al. Prognostic value of ^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab,2000,85:1107-1113.

第三节 单纯性甲状腺肿

余丹菁 高鑫

单纯性甲状腺肿(simple goiter)又称非毒性(nontoxic)甲状腺肿,是指非炎症或肿瘤原因导致的甲状腺代偿性肿大,呈弥漫性或结节性肿大。以缺碘、致甲状腺肿物质或相关酶缺陷等原因所致,甲状腺功能一般在正常范围。可呈地方性分布,缺碘为其主要病因;当人群患病率超过10%时称之为地方性甲状腺肿。也可呈散发分布,一般发病率在5%以下。

【流行病学】

地方性甲状腺肿广泛分布于世界各地,主要见于离海较远、海拔较高的山区。在我国主要见于西南、西北、华北等地区。1990年联合国儿童基金会报道全球15.72亿人口生活在碘缺乏地区,我国1970—1980年普查提示有29个省市自治区存在碘缺乏病,病区人口4.25亿,累计查出地方性甲状腺肿3500万例,克汀病25万例。由于开展了全国范围的普查和防治,本病发病率有显著下降。

本病多见于女性。散发性甲状腺肿多发生于青春期、妊娠期、哺乳期和绝经期。

【病因与发病机制】

传统的观念曾认为甲状腺肿是当甲状腺素合成过程中因任何单个或多个因素受损时,甲状腺素合成和分泌的能力下降,导致TSH升高,诱导甲状腺组织代偿性增生,腺体肿大,属于机体的适应性反应。但近年来发现,单纯性甲状腺肿患者TSH多正常,甲状腺的代偿作用可能是通过增加对TSH的敏感性(TSH依赖)或其他途径(非TSH依赖),后者主要是指受到来自外周血液或者甲状腺局部自分泌和旁分泌的各种生长因子和血管活性物质的作用促进了甲状腺的增生和分化。因此目前不再将TSH作为单纯性甲状腺肿的主要病理介质。事实上,本病的发病可能还是遗传因素和环境因素共同作用的结果。例如,即使在严重缺碘地区也仍然是部分人发病,遗传因素的证据如本病有时可见家族集聚现象,单卵双生子发病率明显升高等。

(一) 缺碘 是引起地方性甲状腺肿的主要原因,多见于内地和山区,这些地区土壤、水源、食物含碘量少。而碘是合成甲状腺素的重要原料之一。人体每天对碘的基础需要量为60μg/d,每天摄入量应不低于150μg。在生长发育期和怀孕、哺乳、寒冷、感染、创伤和精神刺激时,由于机体对甲状腺激素的需要量增多,会引起相对性碘不足,可加重或诱发甲状腺肿。

(二) 致甲状腺肿物质 某些物质可致甲状腺肿:常见的食物如卷心菜、木薯可释放硫氰酸根能抑制甲状腺过氧化物酶而致甲状腺肿,尤其是碘缺乏时更易发生;土壤、饮水中钙、镁、锌等矿物质的含量,对甲状腺肿的发生也有关系,有的流行地区除碘外,也缺少上述各元素;另外工业废水中的化合物如酚、酞酸盐、吡啶和多芳香烃也有弱致甲状腺肿作用。蔬菜和污染物中致甲状腺肿的机制尚未完全明确。药物如硫氰化钾、过氯酸钾、对氨基水杨酸、硫脲嘧啶类、磺胺类、保泰松、秋水仙碱、锂盐、钴盐等,可抑制碘离子的浓缩或有机化,大量碘化物可抑制甲状腺激素合成和释放,从而引起甲状腺肿。

(三) 高碘 虽较低碘少见,但也不能忽视。也可呈地方性或散在分布,长期饮用含高碘的水可导致甲状腺肿,我国已有河北、新疆、山东、山西、河南、内蒙古及江苏7个省和自治区发现了水源性高碘地方性甲状腺肿;长期使用含碘药物也可能引起甲状腺肿;其发生机制是碘摄入过多,占用了过多甲状腺过氧化物酶的功能,使酪氨酸碘化受损,碘的有机化过程受阻。甲状腺代偿性肿大。

(四) 激素合成障碍 甲状腺素合成过程中的任何一个步骤异常,均可引起激素合成障碍。家族性甲状腺肿为隐性遗传病,病因是甲状腺素合成过程中酶功能的缺陷。如缺乏过氧化物酶、脱碘酶影响甲状腺激素合成,或缺乏水解酶使甲状腺激素从甲状腺球蛋白分离和释放入血发生困难,均可导致甲状腺肿。

(五) 基因突变 通过研究甲状腺肿的家族,已经发现有涉及甲状腺激素合成有关的蛋白质的基因异常,如甲状腺球蛋白、钠/碘转运体、甲状腺过氧化物酶、pendrin蛋白和TSH受体基因突变。但易感基因在大多数患者中仍然不明确。

【病理】

病理改变取决于疾病的严重程度和病程的长短。在早期,甲状腺呈弥漫性增生肿大、血管增多、腺细胞肥大。随着病情进展,甲状腺逐渐出现结节,结节还可以进一步扩大融合,由于腺泡内积聚大量胶质(胶性甲状腺肿),形成巨大腺泡,滤泡上皮细胞呈扁平,腺泡间结缔组织和血管减少。

后期，部分腺体可发生坏死、出血、囊性变、纤维化或钙化和淋巴细胞浸润，甲状腺体积进一步增大，并呈多结节样改变。

有的增生结节可以演变成腺瘤，个别进展为甲状腺癌。有的结节最终形成自主功能性结节，但一般无甲亢症状。极少数结节发展为毒性甲状腺结节而伴发甲亢症状。

【临床表现】

如在早期，肿大尚不严重，甲状腺功能正常，一般无症状，弥漫性甲状腺肿时质地较软，有柔韧感；久病且严重者可腺体肿大显著。目前我国经普及碘盐后，严重的病例已明显减少。

肿大腺体可引起压迫症群：如气管受压，可有喉部紧缩感、慢性刺激性干咳、憋气、呼吸不畅；食道受压，可造成吞咽困难；喉返神经受压，早期可以出现声音嘶哑、痉挛性咳嗽，晚期可失声；颈交感神经受压，可出现同侧瞳孔扩大，严重者出现 Horner 综合征（眼球内陷，瞳孔缩小，上睑下垂）；如甲状腺肿位于胸骨后或胸腔内，可引起上腔静脉压迫综合征，使单侧头面部，或上肢水肿；胸廓入口处狭窄，可使患者头、颈和上肢静脉回流障碍，当患者举起上臂时，阻塞表现加重，可引起晕厥等。囊肿内出血时偶可引起突然疼痛与腺体急骤肿大，成人在多结节性甲状腺肿基础上可发生甲亢。在严重流行区，小儿甲状腺肿常伴有呆小病，成人可伴不同程度甲减。

散发性甲状腺肿常在青春期、妊娠期、哺乳期及绝经期发生。

【诊断】

所有存在甲状腺肿的患者均应进行甲状腺功能的评估，以便排除甲亢或甲减。本病的特点是甲状腺肿大和甲状腺功能基本正常。在缺碘地区，可见 T_4 稍低，但 T_3 可略高，TSH 正常，提示 T_4 向 T_3 转化增加；甲状腺 ^{131}I 摄取率常高于正常，但高峰时间很少提前出现。当 TSH 偏低，尤其是在既往已诊断的患者，提示有甲状腺功能自主性改变或存在未被诊断的 Graves 病，引起亚临床甲状腺毒症的可能。Tg 抗体和 TPO 抗体可用于鉴别是否存在自身免疫性甲状腺疾病。甲状腺超声检查可提供甲状腺的形态、大小及结构，是否有结节、液化和钙化的信息。必要时，采用核素扫描，以评价甲状腺结节或组织是否有自主功能，胸骨后甲状腺肿可用 CT 或 MRI 明确其与邻近组织的关系及颈部甲状腺的延续情况。

有结节者应进一步评估，明确结节的性质，必要时可作甲状腺细针穿刺活检（fine needle aspiration biopsy，FNAB），参见“本章第七节甲状腺结节和肿瘤”。

尿碘的排泄与碘摄入量密切相关，是反映碘摄入量的最佳指标，测定尿碘可作为人体是否缺碘的指标，WHO 推荐的成年人每日碘摄入量为 150μg。尿碘中位数（MUI）100～200μg/L 是最适当的碘营养状态。

【预防】

对于碘缺乏引起的地方性甲状腺肿，补充碘剂是预防和治疗本病的主要措施；我国自 1996 年起立法施行全民食盐加碘，根据 2001 年国际防治碘缺乏病权威组织的建议，理想的成人碘摄入量 150μg/d，MUI 应当控制在 100～199μg/L 之间。一般来说，弥漫性甲状腺肿经持续补碘后 6～12 个月，甲状腺肿可回缩至正常，少数需数年时间，但结节一般不会因补碘而消失。

妊娠期的碘摄入量务必保证在 250μg/d 左右。妊娠期碘需求量的增加源于尿碘排泄量的增加和胎儿甲状腺对碘原料的需求。

防治碘缺乏病要注意碘过量的倾向。“碘超足量”和“碘过量”分别指 MUI200～299μg/L 和 MUI≥300μg/L，可以导致对健康的不良影响，包括碘致甲亢、自身免疫甲状腺病和甲减。国内学者的前瞻性流行病学研究结果显示，碘超足量和碘过量可以导致自身免疫性甲状腺炎发病率升高 4.4 倍和 5.5 倍，亚临床甲减升高 11.3 倍和 12.6 倍。碘超足量和碘过量还可以影响抗甲状腺药物治疗甲亢的效果。

【治疗】

青春期甲状腺肿大多可自行消退。轻度无症状的甲状腺肿可以暂时不予处理，密切观察临床症状和定期随访 B 超评估病情即可，事实上，有部分患者的甲状腺肿大可能稳定多年不变。对缺碘所致的甲状腺肿，现已很少用碘化物而代之以适量甲状腺激素制剂，补充内生甲状腺激素的不足，以抑制过多的内源性 TSH 分泌或对 TSH 的敏感性，达到缓解甲状腺增生的目的，同样适用于各种病因引起的甲状腺肿，尤其是病理改变处于发生胶性甲状腺肿以前，可有显著效果。结节性甲状腺肿使用甲状腺激素治疗也有效但较弥漫性甲状腺肿差，年轻、结节新近出现且体积较小者治疗效果较好。能明确致甲状腺肿物质，并避免之，自然是最好的病因治疗。甲状腺肿的治疗如下所列：

（一）甲状腺激素

1. **甲状腺片制剂** 常用量为每日 20～40mg，剂量调整到 TSH 抑制在正常低限水平为限，甲状腺出现明显缩小一般是在 3～6 个月之间，如 6 个月之后仍没有变化，则出现缩小的可能就很小了。停药后如有复发可重复治疗。

2. **左甲状腺素（L-thyroxine）** 本病早期阶段的年轻患者，可以每日 25～50μg 起步，第二个月酌情增量，血清 TSH 浓度测定有助于剂量调整。同样 TSH 抑制到正常低限水平为限。

在给予甲状腺激素治疗之前，须进行血清高敏感性 TSH 浓度测定或施行 TRH 兴奋试验，以确定是否存有明显的功能自主性，若基础 TSH 极低或测不出以及 TSH 对 TRH 反应低下或缺如，则提示为功能自主性，不宜用甲状

腺激素进行抑制性治疗。

（二）碘补充及病因治疗　对单纯缺碘者补碘应是合理的，既是预防，也有治疗作用。补充后甲状腺即可出现不同程度的回缩。食用碘盐是有效且相对安全的方法。一般来说，弥漫性甲状腺肿经持续补碘后6～12个月，甲状腺肿可回缩至正常，少数需数年时间，但结节一般不会因补碘而消失。其他碘制剂如复方碘口服液、碘化钾、碘油丸、碘油肌注，因不易规范应用，使用不当则可能出现不良反应或碘中毒；目前使用较少。

有可确认的致甲状腺肿因素者应尽量予以纠正。对改善病情自然是有效的。

（三）同位素治疗　部分腺体过大，内科治疗无效且不能耐受手术治疗的患者及术后复发患者可考虑^{131}I治疗。^{131}I治疗在缩小甲状腺体积方面疗效可靠，治疗后甲状腺体积逐渐缩小，绝大多数患者在6～12个月后甲状腺体积可缩小50%左右。^{131}I治疗后有可能出现甲减、一过性甲状腺毒症等，故须密切随访甲状腺功能，必要时及时加用甲状腺素并根据随访的TSH水平逐步调整至合适剂量。

（四）手术治疗　腺体过大，有压迫症状，或腺体内有结节，疑有发展为癌肿或甲状腺功能亢进症可能者可考虑手术治疗。术后，残留甲状腺组织仍可增生、肿大。为防止再形成甲状腺肿及术后甲状腺功能偏低，宜长期服用甲状腺片制剂或L-T_4。

参考文献

1. 中华医学会内分泌学分会，《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南——碘缺乏病. 中华医学杂志，2008，47(8)：689-691.

2. Ladenson P, Kim M. Thyroid//Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine. 24th ed. Philadelphia：WB Saunders Co.，2012：1655-1668.

3. Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ, et al. Thyroid//Kronenberg HM, Melmed S, Larsen PR, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia：Saunders，2011：333-481.

4. Jameson JL, Weetman AP. Diffuse toxic (simple) goiter//Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York：McGraw-Hill Professional，2008：2240-2241.

第四节　甲状腺功能亢进症

陆志强　高鑫

15

甲状腺功能亢进症（hyperthyroidism）简称甲亢，指甲状腺呈现高功能状态，产生和释放过多的甲状腺激素所致的一组疾病，其共同特征为甲状腺激素分泌增加而导致的高代谢和交感神经系统的兴奋性增加，病因不同者各有其不同的临床表现。在临床实践中应注意与甲状腺毒症（thyrotoxicosis）相区别，甲状腺毒症指组织暴露于过量的甲状腺激素而引起的特殊的代谢变化和组织功能的病理生理改变。甲亢则指甲状腺组织产生和释放激素过多，而甲状腺毒症更强调其产生的后果。摄入过量的外源性甲状腺激素可以导致甲状腺毒症，但甲状腺功能无亢进。

甲状腺毒症根据病因分类如下（表15-5-7）：

表15-5-7　甲状腺毒症的原因

甲状腺毒症伴颈部正常或增高的碘摄取
Graves病
甲状腺毒性腺瘤或多结节性甲状腺肿伴甲亢
滋养细胞疾病
产生TSH的垂体瘤
甲状腺激素抵抗（甲状腺激素受体突变）
甲状腺毒症伴颈部几乎缺乏的碘摄取
无痛（沉默）性甲状腺炎
胺碘酮诱发的甲状腺炎
亚急性（粒细胞性，de Quervain氏）甲状腺炎
医源性甲亢
人为摄入过多甲状腺激素
卵巢甲状腺肿
急性甲状腺炎
甲状腺滤泡状癌转移

（一）甲状腺激素产生过多

1. 依赖于促甲状腺激素受体

（1）毒性弥漫性甲状腺肿（toxic diffuse goiter）　即Graves病（Graves disease）。主要由自身免疫机制所致，甲状腺为双侧弥漫性的肿大，可有突眼征，又称弥漫性甲状腺肿伴功能亢进症、突眼性甲状腺肿。

（2）绒毛膜癌、葡萄胎产生过量的hCG，可作用于促甲状腺激素受体，造成甲状腺功能亢进。

（3）垂体性甲亢　由于垂体肿瘤分泌过多TSH，常同时有肢端肥大症，颇罕见，部分患者可因下丘脑产生TRH过多引起血清泌乳激素增多。

（4）异位TSH综合征　支气管癌和直肠癌等恶性肿瘤均可分泌TSH样物质而引起甲亢。

2. 自主产生甲状腺激素过多

（1）自主性高功能甲状腺结节或腺瘤　本病与多克隆细胞株Gs_{α}突变有关，结节可多个或单个。甲亢起病缓，无突眼。甲状腺扫描呈热结节，且不为外源性甲状腺激素抑制。结节外甲状腺组织摄碘功能因垂体分泌TSH功能受甲状腺激素所抑制而减低，甚至消失。多个高功能结节应和多结节性甲状腺肿伴甲亢相区别。

（2）多结节性甲状腺肿伴甲亢　又称毒性多结节性甲状腺肿（Plummer病），病因不明。常为甲状腺结节性肿大，患者多年后出现甲亢症状，甲状腺扫描特点为摄碘功能呈不均匀分布，外源性TSH和甲状腺激素并不改变摄碘

功能。

(3) 碘源性甲状腺功能亢进症(简称"碘甲亢") 与长期大量摄碘或含碘药物有关(Jod-Basedow效应)。患者的甲状腺碘代谢常有缺陷,可伴有结节,患者无突眼。

(4) 甲状腺滤泡样或乳头样癌 可因肿瘤产生过多甲状腺激素而引起甲亢。

(二) 非甲状腺组织产生甲状腺激素过多

1. 甲状腺激素释放过多

(1) 慢性淋巴细胞性甲状腺炎(又称桥本甲状腺炎):常在早期某个阶段可以表现为甲状腺毒症,称为桥本甲状腺毒症(Hashitoxicosis),最后又转为甲状腺功能减退症。

(2) 亚急性甲状腺炎的初期,甲状腺滤泡破坏,甲状腺激素溢出至血循环,引起临床短暂的甲状腺毒症表现。

2. 非甲状腺源性的甲状腺激素过多

(1) 外源性甲状腺毒症 由于摄入过多甲状腺激素引起,也有报告进食过多猪、牛甲状腺组织而发病者。

(2) 卵巢甲状腺肿(struma ovarii) 卵巢中含有异位甲状腺组织,自主分泌过量的甲状腺激素引起甲亢。严格说来此病也是一种异位性甲状腺激素分泌过多症。

(3) 转移的甲状腺滤泡样或乳头样癌 产生过多的甲状腺激素。

在2001年美国甲状腺学会和美国临床内分泌医师学会的联合指南中,将甲状腺毒症按颈部的摄碘率的高低分类,在临床诊治中也有借鉴价值。

在上述各类甲状腺毒症中,以Graves病最为常见,占甲状腺毒症的60%~90%。

一、毒性弥漫性甲状腺肿

毒性弥漫性甲状腺肿(toxic diffuse goiter)又称Graves病(Graves disease),或称为Basedow病或Parry病,是一种自身免疫性疾病,临床表现为累及包括甲状腺在内的多系统的综合症群,包括:高代谢症群、弥漫性甲状腺肿、突眼征、特征性皮损和甲状腺肢端病,患者可有其中一种以上的临床表现。由于多数患者同时有高代谢症群和甲状腺肿大,故称为"毒性弥漫性甲状腺肿"。

【病因与发病机制】

本病为一自身免疫疾病,患者的B淋巴细胞产生抗体,其中一些可以与甲状腺滤泡细胞上的促甲状腺激素(TSH)受体结合并使受体活化,刺激甲状腺的增长并产生过多的甲状腺激素。此时,甲状腺滤泡细胞的TSH受体为抗体结合的位点,抗体与其结合后,能模拟TSH的功能,刺激甲状腺产生过多的甲状腺激素,这些TSH受体抗体(TSH receptor antibody,TRAb)又称为甲状腺刺激免疫球蛋白(thyroid-stimulating immunoglobulins,TSI)。还有一些TRAb存在于Graves病和桥本病的血清中,可以使甲状腺增大但无促进甲状腺激素产生的作用。还有一些抗体称为TSH受体阻断抗体(TSHRBAb)或甲状腺刺激阻断抗体(TSBAb),该抗体不能活化腺苷酸环化酶,阻止TSH或TSAb与TSH受体的结合,使甲状腺萎缩,抑制甲状腺功能。

产生TRAb的机制尚未完全阐明。目前认为有易感基因(特异HLA Ⅱ类抗原基因)人群的甲状腺细胞,在受到一些触发因子(如碘摄入过量、病毒或耶尔辛肠炎菌等感染、糖皮质激素治疗的撤药或应激、分娩、精神压力、锂盐和干扰素-γ应用等)的刺激下,甲状腺细胞表面特异的HLA Ⅱ类分子递呈TSH受体片段给T淋巴细胞,促使B淋巴细胞在免疫耐受缺陷时形成TRAb。在不同人种的患者中检出的HLA抗原的频率不尽相同。如白种人与DR-3抗原或HLA-B8,B46相关,日本人与HLA-Bw3,Dw12相关,中国人则与HLA-B46明显相关。

Graves病突眼的机制也未完全阐明。一般认为患者血中针对甲状腺滤泡细胞抗原的T细胞,可识别包括球后组织在内的共同抗原决定簇;球后成纤维细胞作为免疫效应细胞或靶细胞,在T细胞和细胞因子刺激下,合成糖胺聚糖(glycosaminoglycan,GAG),产生突眼。同时,细胞因子刺激的结缔组织的增生也起重要作用,球后组织尚可有成纤维细胞和脂肪细胞的增生。引起突眼的特异抗体,可见于20%~40%的Graves病患者中。

【病理解剖】

(一) 甲状腺 弥漫性肿大,血管丰富、扩张,腺滤泡上皮细胞增生,呈柱状,滤泡细胞壁皱褶增加呈乳头状突起伸向滤泡腔,高尔基体肥大,附近有许多囊泡,内质网增大、增粗,核糖体丰富,线粒体数目增多。甲状腺组织中有弥漫性淋巴细胞浸润,甚至出现淋巴组织生发中心。

(二) 眼球后组织 组织增生,常有脂肪浸润、眼外肌水肿增粗,肌纤维变性,纤维组织增多,黏多糖沉积与透明质酸增多沉积,淋巴细胞及浆细胞浸润。

(三) 皮肤黏液性水肿 病变皮肤光镜下可见黏蛋白样透明质酸沉积,伴多数带有颗粒的肥大细胞、吞噬细胞和成纤维细胞浸润;电镜下见大量微管形成伴糖蛋白及酸性糖胺聚糖(acid glucosamine glycan)沉积。

(四) 其他 骨骼肌、心肌可有类似上述眼肌的改变,但较轻。久病者肝内可有脂肪浸润、灶状或弥漫性坏死、萎缩,门脉周围纤维化,甚至全肝硬化。少数病例可有骨质疏松。颈部、支气管及纵隔淋巴结增大较常见,尚有脾大等。

【临床表现】

本病多见于女性,男女之比数为1:4~6,各年龄组均可发病,以20~40岁最多见。多起病缓慢。在表现典型时,高代谢症群、甲状腺肿和眼征三方面的表现均较明显,但如病情较轻可与神经症相混淆。有的患者可以某种(些)

特殊症状如突眼、恶病质或肌病等为主要表现。老年和儿童患者的表现常不典型。由于诊断水平的提高，轻症和不典型患者的发现已日益增多。典型病例常有下列表现。

（一）神经系统 患者易激动、精神过敏，伸舌和双手向前平举时可见细震颤、多言多动、失眠紧张、思想不集中、焦虑烦躁、多猜疑等，有时出现幻觉，甚至亚狂躁症，但也有寡言、抑郁不欢者。腱反射活跃，反射时间缩短。

（二）高代谢综合征 患者怕热多汗，皮肤、手掌、面、颈、腋下皮肤红润多汗。常有低热，发生危象时可出现高热，患者常有心动过速、心悸、胃纳明显亢进，但体重下降，疲乏无力。

（三）甲状腺肿 多数患者以甲状腺肿大为主诉。呈弥漫性对称性肿大、质软，吞咽时上下移动。少数患者的甲状腺肿大不对称或肿大不明显。由于甲状腺的血流量增多，故在上、下叶外侧可闻及血管杂音和触及震颤，尤以腺体上部较明显。甲状腺弥漫对称性肿大伴杂音和震颤为本病一种特殊体征，在诊断上有重要意义，但应注意与静脉音和颈动脉杂音相区别。

（四）眼征 本病中有以下两种特殊的眼征。

1. 非浸润性突眼　又称良性突眼，占大多数。一般属对称性，有时一侧突眼先于另一侧。主要因交感神经兴奋眼外肌群和提上睑肌（Müller 肌）张力增高所致，主要改变为眼睑及眼外部的表现，球后组织改变不大。眼征有以下几种：①睑裂增宽（Darymple 征），瞬目减少和凝视（Stellwag 征）；②眼球内侧聚合不能或欠佳（Möbius 征）；③眼向下看时，上眼睑挛缩，在眼下视时而不能跟随眼球下落（von Graefe 征）；④眼上视时，额部皮肤不能皱起（Joffroy 征）。

2. 浸润性突眼　又称"内分泌性突眼"、"眼肌麻痹性突眼症"或"恶性突眼"，较少见，病情较严重。也可见于甲状腺功能亢进症状不明显或无高代谢症的患者中，主要由于眼外肌和球后组织体积增加、淋巴细胞浸润和水肿所致。

（五）心血管系统 可有心悸、气促，稍事活动即可明显加剧。重症者常有心律不齐、心脏扩大、心力衰竭等严重表现。

1. 心动过速　常系窦性，一般心率 100～120 次/分钟，静息或睡眠时心率仍快，为本病特征之一，是诊断和疗效观察的一个重要参数。

2. 心律失常　以房性心律失常尤其是房性期前收缩为最常见，阵发性或持久性心房颤动和扑动以及房室传导阻滞等也可发生。

3. 心音和杂音　心搏出量增加，心尖区第一心音亢进，可闻及收缩期杂音，似二尖瓣关闭不全的杂音，偶可闻及舒张期杂音。

4. 心脏肥大和充血性心力衰竭　多见于长年患病的老年重病者，如合并感染或应用β受体阻断药容易诱发心力衰竭。

5. 收缩期动脉高血压　由于本病心搏出量和每分输出量增加，舒张压稍低或正常，脉压增大。

（六）消化系统 食欲亢进，体重却明显下降，两者伴随常提示本病或同时有糖尿病的可能。过多甲状腺素可兴奋肠蠕动以致大便次数增多，有时因脂肪吸收不良而类似脂肪痢。甲状腺激素对肝脏也可有直接毒性作用，致肝大和 BSP 潴留、ALT 增高等。

（七）血液和造血系统 周围血液中白细胞总数偏低，淋巴细胞及单核细胞增多，血小板生存期也较短，有时可出现紫癜症。由于消耗增加、营养不良和铁的利用障碍偶可引起贫血。

（八）运动系统 主要的表现为肌肉软弱无力，少数可表现为"甲亢性肌病"。

（九）生殖系统 女性患者常有月经减少，周期延长，甚至闭经，但部分患者仍能妊娠、生育。男性多有阳痿，偶见乳房发育。

（十）皮肤及肢端表现 小部分患者有典型对称性黏液性水肿，与皮肤的自身免疫性损害有关。多见于小腿胫前下段，有时也可见于足背和膝部、面部、上肢、胸部甚而头部。初起时呈暗紫红色皮损。皮肤粗厚，以后呈片状或结节状叠起，最后呈树皮状，可伴继发感染和色素沉着。少数患者尚可见到指端软组织肿胀，呈杵状，掌指骨骨膜下新骨形成，以及指或趾甲的邻近游离边缘部分和甲床分离现象，称为指端粗厚（acropachy）。

（十一）内分泌系统 甲状腺激素过多除可影响性腺功能外，肾上腺皮质功能于本病早期常较活跃，而在重症（特别是危象）患者中，其功能可呈相对减退，甚或不全；垂体分泌 ACTH 增多，血浆皮质醇的浓度正常，但其清除率加速，说明其运转和利用增快。

【诊断与鉴别诊断】

典型病例的诊断一般并不困难。轻症患者或年老和儿童病例的临床表现常不典型，常须借实验室检查以明确诊断。

（一）高代谢症群 交感神经系统兴奋性增高，特征性眼征与特征性甲状腺肿大具有诊断价值。

（二）甲状腺功能试验 表现不典型的疑似患者，可按下列次序选作各种检测，以助诊断。

1. 血清总甲状腺素（TT_4）测定　代表血中结合 T_4 及游离 T_4 的总和。在患者无甲状腺激素结合球蛋白（TBG）异常情况下，TT_4 的增高（超过 164nmol/L）提示甲亢。

2. 血清总三碘甲腺原氨酸（TT_3）　代表血中结合 T_3 及游离 T_3 的总和，正常值 1.0～2.6nmol/L，本病时增高，幅度常大于总 T_4。患者 TBG 正常时，TT_3 的增高（超过 2.6nmol/L）提示甲亢。如疑及 TBG 异常，必要时可同时测定游离 T_4、T_3。

3. 血清反 T_3（rT_3）的测定　rT_3 正常值为 0.5～

1.0nmol/L，甲亢时明显增高。

4. 游离 T_4(FT_4)和游离 T_3(FT_3)的测定　结果不受前述 TBG 的影响，较总 T_4 和总 T_3 的结果能更正确地反映甲状腺功能状态。正常值 FT_4 为 10.3～25.7pmol/L，FT_3 为 2.2～6.8pmol/L。甲亢患者结果明显高于正常高限。

5. 血清超敏促甲状腺激素(s-TSH)　TSH 是由腺垂体分泌的调节甲状腺的激素，一般放免法不能测出正常值的下限，以超敏的 IRMA 法可测出 Graves 病患者的 TSH 水平低于正常。

6. 甲状腺摄 ^{131}I 率　本病近距离法通常 3 小时大于 25%，或 24 小时大于 45%。如峰值前移为 3 小时，测定值不仅高于正常，也高于 24 小时值更符合本病，但增高不显著或无高峰前移则宜作 T_3 抑制试验，以区别单纯性甲状腺肿。

7. T_3 抑制试验　试验前用三碘甲腺原氨酸片 20μg，每 8 小时 1 次，1 周后，测甲状腺的摄 ^{131}I 率。正常及单纯甲状腺肿时第二次摄 ^{131}I 率明显下降 50%以上。本病患者 TSH 对甲状腺的刺激已为 TSAb 所取代，且不受 T_3 和 T_4 所抑制，故在服用 T_3 后第二次摄 ^{131}I 率不被抑制或下降率小于 50%。此法对老年有冠心病者不宜采用，以免引起心律失常或心绞痛。

8. 促甲状腺激素释放激素(TRH)兴奋试验　正常者滴注 TRH 后血清 TSH 水平增高。如 TSH-IRMA 降低，且不受 TRH 兴奋，提示甲亢(包括 T_3 型甲亢)。

9. 甲状腺刺激球蛋白(TSI)　本病患者阳性率 80%～90%，经治疗病情缓解后其血清水平明显下降或转正常，有助于疗效随访和判断停药后复发可能、选择停药时间。

10. 抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)和抗甲状腺过氧化酶抗体(TPOAb)　在本病中 TGAb 和 TPOAb 均可阳性，但其滴度不如桥本甲状腺炎高。

11. 超声检查　采用彩色多普勒超声检查，可见患者甲状腺腺体呈弥漫性或局灶性回声减低，在回声减低处，血流信号明显增加，CDFI 呈"火海征"。甲状腺上动脉和腺体内动脉流速明显加快、阻力减低。

对于可闻及血管杂音的甲状腺对称性增大、新发或新近加重的突眼合并中到重度甲状腺功能亢进症的患者，Graves 病诊断依据充分。临床表现为甲状腺功能亢进症而诊断为 Graves 病依据不足时应进行放射碘摄取检查，出现甲状腺结节时应行甲状腺扫描。如患者有放射碘检查的禁忌，如妊娠或哺乳时，应作甲状腺超声检查。鉴别诊断须与下列疾病作出鉴别：①单纯性甲状腺肿。除甲状腺肿大外，并无上述症状和体征。虽然有时 ^{131}I 摄取率增高，T_3 抑制试验大多显示可抑制性。血清 T_3、rT_3 均正常。②神经症。③自主性高功能性甲状腺结节，扫描时放射性集中于结节处，而结节外放射性降低。经 TSH 刺激后重复扫描，可见结节外放射性较前增高。④其他：结核病和风湿病常有低热、多汗、心动过速等。以腹泻为主要表现者常被误诊为慢性结肠炎。老年甲亢的表现多不典型，常有淡漠、厌食、明显消瘦，容易被误诊为癌症。单侧浸润性突眼症须与眶内和颅底肿瘤鉴别。甲亢伴有肌病者，须与家族性周期麻痹和重症肌无力鉴别。

【治疗】

目前尚无有效的针对病因和发病机制的根治方案，对症治疗主要是控制高代谢症状，促进器官特异性自身免疫的消退。常用的治疗方法有三种：抗甲状腺药物、放射性同位素碘和手术治疗。对治疗方法的选择取决于患病的不同时期和严重程度、患者所处的特殊时期和医生的经验。这些方法的选择和应用存在着一定的地区差异，如在北美地区，较喜欢选择放射性同位素碘治疗，而在其他地区抗甲状腺药物的治疗和手术治疗应用得比较多。医生应该对患者进行全面评估，提出治疗建议供患者选择。

甲亢的治疗需要一个比较长的随访过程，因此在疾病的初次就诊及以后的随访中要求建立良好的医患关系，这样有助于解除患者精神紧张等对本病的不利因素，并在以后的治疗中保持良好的依从性。在治疗的初期，应注意休息和营养物质的补充。在代谢水平恢复正常以及之后的一段时间内，患者都需要较多的热卡、蛋白质及多种维生素，应予以适当补足。

下面对甲亢的各种治疗方法进行分述：

(一) 药物治疗

1. 抗甲状腺药物(antithyroid drugs，ATD)治疗　对于症状严重的患者，首先应该应用抗甲状腺药物抑制甲状腺激素的合成和释放，缓解临床表现。常用的抗甲状腺药物有硫脲类药物丙硫氧嘧啶(propylthiouracil，PTU)和咪唑类药物甲巯咪唑(methimazole，tapazol，他巴唑)和卡比马唑(carbimazole，甲亢平)。

抗甲状腺药物的主要作用是抑制甲状腺的过氧化物酶，抑制碘有机化和碘-酪氨酸偶联，从而抑制甲状腺激素的合成。两类药物对甲亢患者有一定的自身免疫抑制作用，包括降低甲状腺滤泡细胞 HLA Ⅱ类抗原的表达，并且可以减少其前列腺素和细胞因子与氧自由基的释放继而减轻自身免疫反应；还对激活的 Ts 细胞有短暂的升高作用。但也有人认为这种轻度的自身免疫抑制作用主要是由于甲状腺激素合成减少而产生的。

丙硫氧嘧啶还有抑制周围组织 T_4 转为 T_3 的作用，在体内可以使 T_3 下降 10%～20%。因此常用于 T_3 增高为主的严重甲亢或甲亢危象的患者。甲巯咪唑的作用较丙硫氧嘧啶强 10 倍并可以长时间存在于甲状腺中，前者可以单次给药，后者宜分次间隔给药，但是这两个药物都高度地聚集在甲状腺部位。丙硫氧嘧啶和甲巯咪唑虽都可以通过胎盘，但丙硫氧嘧啶有更好的水溶性，故较少进入胎儿体内。

(1) 适应证：抗甲状腺药物适用于：①症状较轻，甲状腺轻、中度肿大的患者；②20 岁以下的青少年以及儿童患

者；③妊娠妇女（选用 PTU）；④甲状腺次全切除后复发又不适合放射性治疗的患者；⑤手术前准备；⑥放射性[131]I治疗前后的辅助治疗。抗甲状腺药物不适用于周围血白细胞持续低于 3×10^9/L 或对该类药物有过敏反应及其他毒副作用的患者。

（2）剂量和疗程：除了在妊娠前 3 个月、甲状腺危象、对甲巯咪唑治疗反应小且拒绝行放射碘或手术治疗的患者应考虑使用丙硫氧嘧啶外，对 Graves 病患者的药物治疗应选用甲巯咪唑。常用的丙硫氧嘧啶的初始剂量为每日 300～400mg，常分 3 次使用；甲巯咪唑则为 30～40mg，可以单次或分 2～3 次服用。这样的剂量对绝大部分患者而言是有效的，但是在某些特别严重、疗效较差、甲状腺增大明显的患者中，药物可能降解较快，可以增加剂量。

由于抗甲状腺药物主要是抑制甲状腺激素的合成而不是抑制其释放，因此只有在甲状腺储存的激素消耗完以后才能见到明显的临床效果。一般在服药 2～3 周后患者的心悸、烦躁、乏力等症状可以有所缓解，4～6 周后代谢状态可以恢复正常，此为用药的"初始阶段"。有些因素会影响治疗效果，如不规则的服药、服用碘剂或进食含碘较多的食物、精神压力或感染等应激状态等，应及时地帮助患者排除这些干扰因素对治疗的影响。

当患者症状显著减轻，高代谢症状消失，体重增加，T_4 和 T_3 尤其是 s-TSH 接近正常时可以根据病情逐渐减少药物用量（减量阶段）。在减量过程中，每 2～4 周左右随访一次，每次减少甲巯咪唑 5mg 或者丙硫氧嘧啶 50mg，不宜减量过快。每次随访时要监测患者的代谢状况以及检测 s-TSH和 T_3、T_4 水平，尽量维持甲状腺功能的正常和稳定。剂量的递减应根据症状、体征以及实验室检查的结果及时作出相应的调整，约需 2～3 个月。如果减量后症状和 T_3、T_4 有所反跳，则需要重新增加剂量并维持一段时间。很多患者只需要治疗剂量的三分之一或更少就能维持正常的甲状腺功能。也可以在使用抗甲状腺药物的同时使用甲状腺素（L-thyroxine）来维持正常的甲状腺功能（维持阶段），为期约 1～2 年，个别患者需要延长维持治疗疗程。

抗甲状腺药物的治疗疗程尚无定论，有效缓解所需的时间有明显的个体差异。文献报道显示，长程疗法（2～3 年）患者甲亢的复发率明显低于短程疗法（6 个月）的患者。长程疗法约有 1/3 到半数的患者可以在治疗后获得长期缓解。大部分患者的复发出现于停止应用抗甲状腺药物后 3 月至 1 年。提示复发的主要指标为需要较大剂量才可以控制的甲状腺激素水平、T_3 水平较 T_4 明显增高、甲状腺明显增大和升高的 TSI 水平。有认为大剂量的抗甲状腺药物结合甲状腺激素替代治疗（阻断-替代治疗方法）可以减少复发率，但未得到更多的临床研究支持。

（3）药物不良反应

1）粒细胞减少：这是最主要的毒性反应，相对于丙硫氧嘧啶而言，甲巯咪唑更多见，尤其在治疗剂量较大时。见于 0.2%～0.4%的用药者。由于 Graves 病本身也可能引起白细胞减少，因此在治疗开始前应该进行白细胞以及白细胞分类的仔细检测。在治疗初期，每 1～2 周随访白细胞总数和分类。治疗前和治疗初期（3～6 个月）患者的白细胞总数较低时应注意观察，根据白细胞的随访情况加以分析判断。如果在用药后白细胞出现逐步下降的趋势，一般在<3.0×10^9/L 时，应考虑停用抗甲状腺药物。但是更为重要的是，必须再三告知每位患者有关的药物反应。粒细胞减少的发生常常很突然，可以在用药后的 1～2 天内就发生。国外的指南并不推荐常规的白细胞检测，在我们的临床治疗过程中，经常有患者监测到白细胞减少而提前终止药物治疗，后来发生粒细胞缺乏的，因此国内一般还是进行常规的白细胞检测。一旦有发热与咽喉疼痛等症状出现，必须立即停药与就医，并作粒细胞检测。这种警惕性与及时的检测和处理比定期检测白细胞更为重要。一旦发生粒细胞缺乏症，应立即停用抗甲状腺药物，同时应用广谱的抗生素，粒细胞集落刺激因子有助于白细胞的恢复。由于两类药物之间有交叉反应，出现粒细胞减少后不要换用另一种药物治疗。进一步治疗应选择其他治疗方法，如放射性[131]I治疗。

2）药疹：多为轻型，仅见于 2%～3%的用药者，极少出现严重的剥脱性皮炎。一般的药疹可以加用抗组胺药物，或改用其他类型的抗甲状腺药物，并密切观察。药疹严重时应立即停药并积极抗过敏治疗。

3）药物性肝炎：部分患者在服用抗甲状腺药物后可以出现血清肝酶升高或胆汁淤积性黄疸，丙硫氧嘧啶有致肝坏死须移植的报道，而甲巯咪唑引起胆汁淤积更常见。轻者可以加用保肝药物，严密观察下减量用药；也可以换用其他抗甲状腺药物。肝酶升高趋势明显或出现黄疸时即应停药，以免导致肝衰竭。用药前与用药期间的肝功能检查以及密切临床随访是及早防治不良反应的重要手段。

4）其他：非常少见的不良反应有关节疼痛、肌肉疼痛、神经炎、血小板减少、再生不良性贫血、脱发或头发色素改变、味觉丧失、淋巴结和涎腺肿大、狼疮样综合征伴血管炎等。某些反应可以在停药后消失。

2. 其他辅助治疗药物　小部分 Graves 病患者可因为无法耐受抗甲状腺药物的毒性反应而不适合用此类药物，或因为妊娠或先期摄碘过多而不适用[131]I治疗，或者由于合并其他疾病而有手术高风险时，可以考虑用下列药物：

（1）锂盐：碳酸锂可以阻抑 TRAbs 与配体的作用，从而抑制甲状腺激素的分泌，并不干扰放射性碘的聚集。对抗甲状腺药物和碘制剂过敏的患者可以每 8 小时 1 次地用 300～400mg 碳酸锂来暂时地控制甲亢症状。但因其不良反应较明显，可以导致肾性尿崩症、精神抑制等，故临床较少应用。

（2）碘番酸（iopanoic acid 或 sodium iopodate）：每天 1g，疗程 2～3 个月。此类药物可以抑制 T_4 转化为 T_3，从

而使 T_3 水平迅速下降。由于有碘从化合物中释出，T_4 水平也可以下降。此类药物使用过久其抗甲状腺效应即可脱逸。

(3) 过氯酸钾：具有过氯酸离子(ClO_4^-)，可以竞争性地抑制甲状腺的碘转运。剂量每天限于 1g，短时间使用可以避免其严重的毒性作用，如骨髓再生障碍和胃溃疡。此药特别对碘甲亢有效，如使用胺碘酮(amiodarone)治疗心律失常的患者出现的"碘甲亢"。造血功能不良者与胃溃疡患者禁用。用药期间应密切随访，仔细监测血象。

3. β受体阻断药　β受体阻断药可以迅速阻断儿茶酚胺的作用，改善甲亢患者的心悸、烦躁、多汗、手抖等交感神经系统兴奋的症状，普萘洛尔(心得安)还能减少 T_4 向 T_3 转换。因此常常作为辅助治疗的药物或应用于术前准备，尤其是应用在较严重的甲亢或心悸等症状较重的患者中。常用普萘洛尔(心得安)，每天 30～60mg(分 3～4 次)，但哮喘或严重心衰以及有低血糖倾向者禁用。

4. 糖皮质激素和碘化物　常用于甲亢危象的治疗。

(二) 手术　甲亢的药物治疗保留了患者的甲状腺，而甲状腺次全手术是切除患者的部分甲状腺，因此其优缺点恰与药物治疗相反。甲状腺次全切除术治疗 Graves 病可以减少本病的复发。

1. 适应证和禁忌证　手术治疗的适应证有：①药物治疗反应不好，或者有明显毒性反应，或者药物治疗后复发的，甲状腺较大且不适合放射性^{131}I治疗的患者；②甲状腺显著肿大，对邻近器官有压迫症状者；③结节性甲状腺肿伴功能亢进者；④胸骨后甲状腺肿伴亢进；⑤伴有甲状腺结节不能除外恶性病变者。

手术禁忌证有：①曾进行过甲状腺手术者；②伴有严重的心、肺等重要器官疾病不能耐受手术者；③妊娠期妇女尤其是妊娠中晚期的妇女，因麻醉和手术本身可能导致早产；④重症突眼者，因术后可能加重。

2. 术前准备　术前应先用抗甲状腺药物控制患者的代谢状态，手术前甲状腺功能应接近正常，静息心率控制在 90 次/分钟以下，这样可以显著地降低手术的死亡率。抗甲状腺药物可以控制患者的代谢状态，但是对甲状腺腺体的肿大和充血没有作用。应用复方碘制剂可以减少甲状腺的过度充血状态，抑制滤泡细胞膨胀，减少术中和术后的出血。加用复方碘溶液，每天 3 次，每次 3～5 滴，4～5 天增至每次 10 滴，每天 3 次，连续 2 周。复方碘溶液必须在应用抗甲状腺药物、甲状腺功能正常的基础上使用，否则可能加重病情。与此同时，可以视具体情况使用普萘洛尔(心得安)2～3 周，以进一步消除甲状腺激素的效应以及降低 T_3 水平，保证手术的安全性。

3. 手术并发症　手术并发症的发生率与术前准备是否得当以及手术的熟练程度有关，常见的并发症有：①术后出血是最严重的并发症，应警惕其在短时间内引发窒息的可能。一旦发生，需要立即进行止血术。②喉返神经受损。单侧的喉返神经受损引起的吞咽困难可能逐步恢复，患者以后可以有声音嘶哑的并发症。如果是双侧的喉返神经受损，则可能造成气道的堵塞而需要急性气管切开，预后则视损伤的恢复情况而定。③甲状旁腺的损伤或切除，会引起暂时性或永久性的甲状旁腺功能减退。④甲状腺功能减退。短暂的甲减比较常见，可以在 1～6 个月内恢复。甲亢复发的发生率约在 10%左右。

(三) 放射性碘治疗

放射性^{131}I治疗在不少国家已作为 Graves 病的首选治疗，与甲亢的手术治疗一样，放射性^{131}I治疗也是破坏了部分的甲状腺。

1. 原理　甲状腺是唯一的具有高选择性聚^{131}I功能的器官。^{131}I衰变时产生的射线中，99%为 β 射线。β 射线在组织内的射程仅约 2mm，故其辐射效应仅限于局部而不影响邻近组织。^{131}I在甲状腺组织内的半衰期平均约为 3～4 天，因而其辐射可使大部分甲状腺滤泡上皮细胞遭受破坏，甲状腺激素因此而减少，甲状腺高功能得到控制。

2. 适应证和禁忌证　有关适应证和禁忌证尚有争议。既往令人担心的是，^{131}I治疗是否会增加甲状腺肿瘤、白血病等恶性肿瘤的发生率，甚至担心是否引起染色体突变。然而，在近半个世纪的国内外放射性^{131}I经验已经否定了这种疑虑。在接受过放射性^{131}I治疗的患者的后代中，也没有发现基因缺陷的发生率增加。所以其临床适应证已经有所放宽，如年龄的限制等。目前比较认同的适应证有：①成人 Graves 甲亢伴甲状腺肿大Ⅱ度以上；②ATD 治疗失败或过敏；③甲亢手术后复发；④甲亢性心脏病或甲亢伴其他病因的心脏病；⑤甲亢合并白细胞和(或)血小板减少或全血细胞减少；⑥老年甲亢；⑦甲亢合并糖尿病；⑧毒性多结节性甲状腺肿；⑨自主功能性甲状腺结节合并甲亢。相对适应证：①在某些特殊情况下^{131}I可应用于青少年和儿童甲亢，用 ATD 治疗失败、拒绝手术或有手术禁忌证。^{131}I治疗在很小的儿童(<5 岁)中应避免。^{131}I剂量经计算所得<10mCi 时可应用于 5～10 岁儿童。在大于 10 岁儿童，若每克甲状腺接受的放射活度>150μCi，可接受^{131}I治疗。②甲亢合并肝、肾等脏器功能损害；③浸润性突眼。对轻度和稳定期的中、重度浸润性突眼可单用^{131}I治疗甲亢，对进展期患者，可在^{131}I治疗前后加用泼尼松。禁忌证：妊娠和哺乳期妇女。

3. 治疗方法和剂量　可以根据甲状腺的大小、临床估测及其摄^{131}I率等来计算放射性^{131}I的剂量，但是由于个体差异，此种计算的方法并没有减少治疗后甲减或甲亢的发生率。因此，现在临床较多的是根据触诊法以及甲状腺显像或超声测定来进行估测，给予 5～15mCi(185～555MBq)的固定剂量。

4. ^{131}I治疗前后的用药　放射性^{131}I治疗前后服用抗甲状腺药物会降低^{131}I治疗的疗效，尤其是丙硫氧嘧啶，影响甲状腺吸碘作用可以长达 55 天。因此，对轻中度的甲亢

15

患者，足够长的抗甲状腺药物的停用期是必要的，必须在治疗前3～5天停药，停用碘剂和含碘药物及食物须达到7天。对于重度的甲亢患者，如静息心率达到120次/分钟，伴有T_3、T_4水平的显著升高，在放射性^{131}I治疗前，应以抗甲状腺药物及普萘洛尔（心得安）治疗4～8周，以迅速减少甲状腺激素的分泌及降低其效应，待临床症状好转后再予以治疗，从而减少放射性^{131}I治疗后可能发生的甲亢危象。因服^{131}I后有一过性的甲状腺激素升高，故视情况可在用^{131}I治疗后一周继续予抗甲状腺药物治疗。

5. 疗效和并发症 ^{131}I治疗甲亢的疗效可达90%以上。约在服^{131}I后3～4周奏效，随后症状逐渐减轻。约1/3患者见效较缓慢，甚至在治疗后6个月症状才趋于好转。1/3的患者需要第二次治疗，其中又有1/3的患者需要多次治疗。重复治疗至少要间隔6个月以上。治疗后症状未完全消失者，需要延长观察期以确定其最终疗效。治疗后仅有轻度甲亢症状的患者，可辅以小剂量的抗甲状腺药物治疗，常有满意的疗效。

^{131}I治疗后的短期不良反应轻微，甲状腺部位可以有肿胀感。由于放射性甲状腺炎，血循环中释放的甲状腺激素水平可以增加，因此在治疗的第一周可能出现甲亢症状加重的表现。

远期并发症中最常见的是甲状腺功能减退。据报道，甲减的发生率在治疗后第1～2年约为5～10%，以后每年增加5%。5年时的甲减发生率约为30%，10年时的甲减发生率约为40%～70%。甲减的发生可能是由于^{131}I剂量过大，破坏了过多的甲状腺组织；也可能是由于辐射使得细胞核DNA受损、细胞停止分裂再生，时间越长，甲状腺功能越减退。也有研究指出，甲状腺抗体滴度高、原甲状腺特异性自身免疫较明显、年龄较大的患者发生甲减的机会较高，提示放射性碘进一步激发的免疫反应参与甲减的发生。因而有人认为，在某些患者中，^{131}I治疗后远期甲减的发生至今难以预防。

女性患者应在治疗后4～6个月明确了甲状腺功能正常、平稳才开始受孕（在甲状腺成功消融并充分的甲状腺激素替代治疗后），对于男性患者则3～4个月后经过精子产生的循环后才考虑生育。然而在患者（不分性别）甲状腺功能正常后，生育能力和其后代的先天异常与正常人群无明显差异。

上述三种治疗方法在不同的情况下均能有效地控制甲亢，在临床工作中，应根据患者的具体情况进行综合分析，选择个体化的最合适的治疗方案。

二、毒性弥漫性甲状腺肿的几个特殊问题

〖甲状腺危象〗

甲状腺危象（thyroid storm）又称甲亢危象，为甲亢患者可危及生命的严重表现，通常见于严重的甲状腺功能亢进者在合并其他疾病时，如：感染、败血症、精神应激和重大手术时；严重的甲亢同时合并其他疾病与甲状腺危象之间很难截然区分，因此严重甲亢同时合并感染、败血症等其他疾病的患者如不能区分是否是甲状腺危象，应按甲状腺危象处理。

危象前期时患者原有的症状加剧，伴中等发热、体重锐减、恶心、呕吐，危象期以与疾病程度不相称的高热或超高热为特征，体温常于40℃或更高，为区别重症甲亢和甲亢危象的重要鉴别点；同时伴显著的心动过速，常在160次/分以上，大汗，患者常极度不安、兴奋和颤抖，甚而出现精神症状、谵妄甚至昏迷，患者还可以伴腹痛、腹泻，也可出现伴血压下降的充血性心力衰竭；此外，患者还可合并严重的电解质紊乱、白细胞增高、肝肾功能异常。患者多死于高热虚脱、心力衰竭、肺水肿、水电解质代谢紊乱。

大量甲状腺激素释放至循环血中，患者血中的甲状腺激素骤然升高，是引起甲亢危象的重要机制。实验室检查并不都伴有甲状腺激素水平的显著增加，因此不能依据实验室检查判断是否甲状腺危象，甲状腺危象的发生可能是由于全身疾病引起甲状腺结合球蛋白减少，使与蛋白质结合的激素过多转化为游离激素的缘故，另外可能同时合并的疾病引起细胞因子如肿瘤坏死因子-α、白介素-6增高有关。此外，还与肾上腺能活力增加，机体对甲状腺激素的适应能力降低所致的失代偿有关。

（一）预防 防治方面，去除诱因和防治基础疾病是预防危象发生的关键，其中积极防治感染及术前充分准备极为重要。应强调预防措施：①避免精神刺激；②预防和尽快控制感染；③不任意停药；④手术或放射性核素碘治疗前，作好准备工作。

（二）治疗 治疗包括尽快减轻甲状腺毒症并予支持疗法等。

1. 迅速减少甲状腺激素释放和合成

（1）大剂量抗甲状腺药物：丙硫氧嘧啶（PTU）在周围组织中可减少T_4转化至T_3，故为首选药物，口服或胃管内注入200～300mg，每6小时1次。甲硫氧嘧啶的剂量与之相仿，甲巯咪唑（他巴唑）或卡比马唑（甲亢平）的剂量则为20～30mg，每6小时1次。服药后1小时开始作用。

（2）无机碘溶液：于抗甲状腺药物治疗1小时后开始使用，静脉或口服大量碘溶液，以阻断激素分泌。可在24小时内以碘化钠溶液1.0g静脉滴注。也可口服复方碘溶液每天30滴左右，危象控制后即停用。

（3）降低周围组织对甲状腺激素的反应 抗交感神经药物可减轻周围组织对儿茶酚胺的作用，常用的有β肾上腺素能阻断剂，最常用的为普萘洛尔，可抑制甲状腺激素对交感神经的作用，也可使末梢中T_4转变为T_3降低。用药剂量须根据具体情况决定，在无心衰情况下普萘洛尔10～40mg，每4～6小时口服1次或静脉滴注2mg。但对有心

脏储备功能不全、心脏传导阻滞、心房扑动、支气管哮喘等患者，应慎用或禁用。而使用洋地黄制剂心力衰竭已被纠正者，在密切观察下可以使用普萘洛尔。

甲亢患者糖皮质激素代谢加速，肾上腺存在潜在的储备功能不足，在应激情况下，激发代偿分泌更多的皮质激素，于是导致皮质功能减退。甲亢危象时糖皮质激素的需要量增加，对有高热或休克者应加用糖皮质激素，糖皮质激素还有抑制甲状腺激素的释放，抑制 T_4 转换为 T_3。氢化可的松 200～300mg/d 静脉滴注或静注地塞米松 2mg，每 6 小时 1 次，以后逐渐减少。

2. 去除诱因　有感染者用抗生素，有诱发危象的其他疾病应同时给予治疗。

3. 其他　①降温：可采用物理降温，严重者可用人工冬眠（哌替啶 100mg，氯丙嗪及异丙嗪各 50mg，混合后静脉持续泵入）；②支持和对症处理：如给氧、补充能量及大量维生素，尤其是 B 族维生素、纠正水和电解质的紊乱及心力衰竭等。

联合使用抗甲状腺制剂、碘和地塞米松，血清 T_3 浓度一般可于 24～48 小时内恢复至正常水平，并应注意在达到正常代谢状态之前必须继续使用。危象解除后逐渐减停碘剂和糖皮质激素。

经上述治疗疗效不显著者，血清 T_3、T_4 仍呈显著高浓度，可考虑应用血浆置换及腹膜透析，以有效清除血中过多的甲状腺激素。

【内分泌突眼症】

内分泌突眼症（endocrine exophthalmos）又称甲状腺相关性眼病或 Graves 眼病，根据病情的轻重又分为非浸润性突眼和浸润性突眼。为弥漫性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进症中的特殊表现之一。

（一）发病机制　尚未完全阐明，突眼的发病目前认为和自身免疫因素有关，是细胞免疫和体液免疫联合作用的结果。

1. 体液免疫　突眼症一般认为系自身免疫性疾病，眶内组织可能与甲状腺有共同的抗原决定簇，目前的研究发现 TSH 受体本身可能是突眼症的特异抗原，在严重的突眼患者常有高滴度的 TRAb，并观察到 TRAb 的滴度与突眼的严重程度有关。其他还可能有一些抗原物质也参与其中。如有报道内分泌突眼症的血清中已检出眼外肌的 64 000Da蛋白及其特异性抗体，推测该种蛋白质与突眼症发病有关。

2. 细胞免疫　内分泌突眼症的发生还有 T 细胞介导的自身免疫参与。对患者的眼外肌内浸润的 T 细胞为 $CD4^+$ 和 $CD8^+$，该种 T 细胞有识别眼外肌抗原（可能为 TSH 受体本身）的功能，能刺激 T 细胞增殖和产生移动抑制因子。约有半数患者存有抗体依赖性细胞介导细胞毒作用（ADCG）。突眼症患者 NK 活性多低下，故自身抗体生成亢进。

3. 球后成纤维细胞的作用　在免疫因素的刺激下，局部的 T 淋巴细胞产生细胞因子如干扰素-γ（IFN-γ），刺激成纤维细胞产生糖胺聚糖并在眼球后组织堆积，使眶内的脂肪细胞和肌细胞肿胀，最终可发生纤维化，影响肌细胞功能。

到目前还没有发现独立的遗传因素在内分泌突眼中起显著性的作用，一些环境因素被认为与突眼的发生有关，尤其是吸烟和放射性碘治疗。

（二）临床表现　本病起病可急可缓，可为双侧，也可为单侧。起病时与甲状腺功能并无一定的相关关系，症状出现可先于高代谢症群，也可在其之后，还可出现在甲亢的治疗过程中。在甲亢的治疗过程中，抗甲状腺药物的用量过大，甲状腺激素水平下降过低，同时又未及时加用甲状腺激素制剂常是突眼加重的原因。部分患者在手术治疗或放射性碘治疗后也会出现突眼加重，可能与上述临床经过引起的甲状腺抗原物质释放增多有关。

美国甲状腺协会将 Graves 病眼部病变分类如表 15-5-8 所示：

表 15-5-8　美国甲状腺协会对 Graves 病眼部病变的简略分类

分类	症状和体征
0	无症状和体征
1	有眼征，限于上眼睑挛缩，凝视，眼睑滞后，突眼度可至 22mm，无症状
2	软组织受累（有症状和体征）
3	突眼度＞22mm
4	眼外肌受累
5	角膜受累
6	视力丧失

根据临床表现分为非浸润性突眼和浸润性突眼。非浸润性突眼占本病的大多数，一般为双眼突出，有时为单侧突眼，患者无自觉症状。浸润性突眼相对少见，患者突眼度多在 19～20mm 以上，伴有眼球胀痛、畏光、流泪、视力减退、眼肌麻痹、眼球转动受限，出现斜视、复视。严重时球结膜膨出、红肿而易感染；由于眼睑收缩、眼球突出，眼裂不能关闭，角膜暴露，引起角膜干燥，发生炎症，继之溃疡，并可继发感染，甚至角膜穿孔而失明。少数患者由于眶内压力增高，影响了视神经的血流供应，而引起一侧或双侧视乳头水肿、视神经炎或球后视神经炎，甚至视神经萎缩，视力丧失。

单侧突眼，尤其无明显甲亢者诊断时应注意除外眶内或颅内肿瘤，以及某些局部病变引起之突眼，如球后出血、海绵窦或眼静脉血栓形成等。超声、CT、MRI 检查示眼外肌的肿胀、血清 TRAb 阳性以及抑制的 TSH 水平有助于

内分泌突眼的诊断。

（三）治疗　非浸润性突眼一般不须特殊处理，随着甲亢的控制突眼会有所缓解。对浸润性突眼的甲亢治疗的过程中采用小剂量抗甲状腺药物缓慢控制甲亢症状，同时及时适量地加用甲状腺制剂（每天干甲状腺片20～40mg，或左旋甲状腺素片25～50μg）有助于改善突眼的症状。突眼严重者不宜行甲状腺手术治疗，采用放射性^{131}I治疗也须慎重。突眼者还应注意避免吸烟，吸烟可导致突眼加重。浸润性突眼的治疗如下：

1. 局部治疗　注意眼睛休息，戴深色眼镜避免强光及各种外来刺激。复视者用单侧眼罩减轻复视。睑裂不能闭合者睡眠时用抗生素眼膏并戴眼罩，严重者行眼睑缝合术，以免角膜暴露部分受刺激而发生炎症。突眼严重及视力受到威胁经局部和全身治疗无效时可采用眶内减压手术。有学者主张间歇性眼球后或球结膜下局部注射糖皮质激素制剂及免疫抑制剂，对浸润性症状可能获得较好疗效。

2. 全身治疗

（1）甲状腺激素：用于甲亢治疗过程中及伴有明显突眼者，用量如前述，维持1～3年。

（2）免疫抑制剂：如糖皮质激素、环磷酰胺、环孢素等的应用。

糖皮质激素在突眼早期应用疗效较好，传统的方法为长期大剂量口服泼尼松（强的松），初始剂量30～60mg/d，显效后减量，疗程6～12个月；病情严重病例口服泼尼松（强的松）最大剂量120～140mg/d。因不良反应大，后改进为隔日大剂量顿服泼尼松（强的松）60mg/d、80mg/d或100mg/d，显效后（通常2～3个月）减量（每次5mg），最小有效维持量为隔日一次顿服20～40mg。一般服用后1～2个月开始出现疗效，3～6个月达最大疗效，病情严重者服用6～10个月后才出现最大疗效。视病情许可停药。文献报道总有效率66%～90.63%不等。临床还有以甲泼尼龙冲击治疗和冲击治疗后改为泼尼松口服的治疗方法，如：甲泼尼龙1.0g/次，每周2次静脉滴注，总疗程共6周；甲泼尼龙0.5～1.0g/次，每天1次静脉滴注，总剂量5～6g（即连用5～7天），1周后改为口服泼尼松0.5mg/kg，2周后减量（甲泼尼龙总量约为0.1g/kg，1周左右静脉滴注）等多种方案。糖皮质激素治疗的主要不良反应有库欣综合征、骨质疏松、电解质紊乱、肾上腺皮质功能抑制以及上消化道出血、上腹不适、反酸等消化道反应。

其他免疫抑制剂如环磷酰胺、苯丁酸氮芥、环孢素、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等也用于浸润性突眼的治疗。环磷酰胺每日或隔日200mg静脉注射和泼尼松每日或隔日30～60mg口服，隔周交替使用疗效较好，且可减少药物用量及副作用。疗程3～4周，见效后泼尼松递减至撤除，环磷酰胺改每天口服50～100mg，维持较长时期，用药期间应随访血象。有人认为环孢素与激素合并使用，疗效可得以提高，且又可减少激素用量，易被患者接受。但单用环孢素疗效不如糖皮质激素，与泼尼松联用疗效显著。环孢素剂量以＜7.5mg/(kg·d)为宜，初始剂量5～7.5mg/(kg·d)，后逐渐减量。有报道剂量为50mg，每日3次，口服，2个月后减量，3～6个月后停用。对突眼、软组织炎症、眼肌病变、视力减退、复视、视神经损害疗效均可。硫唑嘌呤可30～50mg/d或甲氨蝶呤15～20mg/d与糖皮质激素联合用于浸润性突眼的治疗。

3. 生长抑素类似物　应用生长抑素类似物奥曲肽和兰瑞肽治疗可使部分浸润性突眼患者突眼程度减轻，其机制为此类制剂可抑制纤维细胞增生和糖胺聚糖的合成。常用剂量为奥曲肽100μg/d、300μg/d或600μg/d肌肉或皮下注射；兰瑞肽40mg/次，2周1次，肌肉注射，连续治疗均可达3个月。

4. 球后放射治疗　球后照射应在大剂量糖皮质激素治疗无效或因有禁忌证不能用糖皮质激素时考虑应用。放射线对敏感的淋巴细胞起抑制作用，在上述疗法未能良好奏效时，辅以球后放射治疗对眼部浸润及充血症状可获得较好疗效，但对眼球突出疗效甚微。但也有球后放射治疗疗效不佳的报道。

5. 血浆置换法　可迅速去除血浆中自身抗体，特别对病程较短、眼球突出急剧、有软组织、角膜病变及视力障碍者尤为有效。但此法的疗效为一过性，一般应继以糖皮质激素治疗。血浆置换量每次2L，计3～4次。

6. 外科手术　严重突眼且视力受明显威胁者，可行眶内减压手术治疗。在突眼的急性过程稳定以后，由于肌肉的纤维化或挛缩，常遗留复视或跟随的异常，可用手术进行矫正。

【局限性黏液性水肿】

局限性黏液性水肿（localized myxedema）是自身免疫性甲状腺疾病的甲状腺外症状之一，多见于Graves病患者。皮肤损害常和浸润性突眼并存或先后发生，可伴或不伴甲状腺功能亢进症。皮损好发于胫前，也可见于手、足背及头面部，患处常呈对称性，大小不等，稍高出皮面，增厚、变粗，和正常皮肤分界清晰。一般无自觉症状，偶有瘙痒、微痛和色素沉着，时间较长者可因摩擦皮损处可有毛发生长。

（一）发病机制　其发病机制尚不完全清楚。但一般认为和浸润性突眼相似，患者皮肤的成纤维细胞上具有促甲状腺素受体样免疫活性蛋白，自身抗体作用促使成纤维细胞增生、功能活跃，合成氨基葡聚糖增多，并局部沉积而引起局部黏液性水肿。该病多发生于双侧胫骨前，病情与甲状腺激素水平无关。

（二）治疗　轻微的皮损一般不需特殊治疗。如皮损有加重的趋势可局部涂以糖皮质激素霜，病情严重者可给予糖皮质激素和免疫抑制剂治疗；如有继发感染应按软组织炎症给予局部湿敷和全身抗生素。有报道采用较大剂量

的免疫球蛋白静脉注射可取得较好疗效。奥曲肽可通过与受体结合抑制成纤维细胞分裂增殖，减少病变部位透明质酸的合成。

【亚临床甲状腺功能亢进症（subclinical hyperthyroidism）】

简称亚临床甲亢，是指血清 TSH 水平低于正常值下限，而 TT_3、TT_4 在正常范围，不伴或伴有轻微的甲亢症状。持续性亚临床甲亢的原因包括外源性甲状腺激素替代、甲状腺自主功能腺瘤、结节性甲状腺肿、Graves 病等。某些健康的老年人可能会出现血清 TSH、游离 T_4 和 T_3 的水平正常低值的情况，排除了甲状腺或垂体疾病，考虑是由垂体-甲状腺轴的“调定点”发生改变所致。其他能引起 TSH 降低而游离 T_4 和 T_3 的水平正常的情况包括糖皮质激素治疗、中枢性甲状腺功能减退症和非甲状腺疾病。

亚临床甲亢是甲状腺功能亢进症病情轻微的一种类型，在某些患者可出现心血管系统疾病和骨代谢异常，轻微的甲状腺功能亢进症状或认知改变。亚临床甲亢对死亡率的影响仍有争议。

根据 TSH 减低的程度，本症又划分为 TSH 部分抑制，血清 TSH 0.1～0.5mIU/L；TSH 完全抑制，血清 TSH ＜0.1mIU/L。

患者检测 TSH 低于正常范围下限，TT_3、TT_4 正常者，应考虑本病可能。但应首先要排除上述的引起 TSH 降低的因素。并且在 3～6 个月内再次复查，以确定 TSH 降低为持续性而非一过性。

对本病的治疗意见尚不一致。具体治疗建议见表 15-5-9：

表 15-5-9　亚临床甲亢的治疗时机

影响因素	TSH（＜0.1mIU/L）	TSH（0.1～0.5mIU/L）
年龄＞65 岁	治疗	考虑治疗
年龄＜65 岁，合并		
心脏疾病	治疗	考虑治疗
骨质疏松	治疗	考虑治疗
停经	考虑治疗	考虑治疗
甲亢症状	治疗	考虑治疗
年龄＜65 岁，无症状	考虑治疗	不治疗

【甲亢伴妊娠】

妊娠时伴甲亢并不少见。伴发的甲亢以 Graves 病最常见，妊娠时滋养层激素 hCG 增高也可作用于 TSH 受体，使甲状腺激素合成增加，其他如毒性结节性甲状腺肿、功能自主性甲状腺腺瘤也可伴发。

妊娠本身对 Graves 病也有影响，由于母体在妊娠时免疫系统受抑制，一些 Graves 病患者在妊娠期，甲亢可能自然减轻或好转，而在产后，受抑制的免疫系统得以恢复，可产生产后甲状腺炎而发生甲状腺毒症，或已经缓解的 Graves 病病情又会出现或加重。Graves 病患者血中的 TRAb 容易通过胎盘引起新生儿甲亢，还可发生早产及娩出低出生体重儿。

妊娠时孕妇的一些高代谢症状常与甲亢相似，孕妇的代谢及心率均较正常妇女增加，可有高代谢症群表现，如心率可增至 100 次/分钟，甲状腺也可稍肥大，基础代谢率在妊娠 3 个月后较前增加可达 20%～30%，须与甲亢的症状鉴别。妊娠时由于雌激素水平增高引起血中甲状腺激素结合球蛋白（TBG）也增高，故血清 T_3、T_4 也较正常增高，应测定不受 TBG 影响的游离 T_4 或 T_3 才能真实反映甲状腺功能状态，血清 TSH 在甲亢时也降低。

甲亢和妊娠可相互影响，对妊娠的不利影响为早产、流产、妊娠高血压综合征及死胎等，而妊娠时可加重甲亢患者的心血管负担。

由于怀孕 12～14 周后胎儿甲状腺具有吸碘和合成激素的功能，也能对 TSH 起反应，故放射性核素碘治疗或诊断均属严禁之例。妊娠伴本病时一般不须做人工流产，而以抗甲状腺药物治疗，若需外科治疗可在妊娠第 4～6 个月期间考虑手术治疗。因甲巯咪唑较丙硫氧嘧啶更易通过胎盘，且有致胎儿畸形的作用，甲亢患者欲怀孕宜改用丙硫氧嘧啶，并在维持量为好。放射碘治疗后 6 个月内应当避免怀孕。

治疗妊娠伴甲亢时应注意以下特点：

1. 不可将血清总 T_4 控制在非妊娠时正常水平，而宜调节 FT_4 在正常高水平，以免发生甲状腺功能减退和流产。

2. 抗甲状腺药物可自由通过胎盘，抑制胎儿合成甲状腺激素，促使胎儿 TSH 增高，可能引起胎儿甲状腺功能减退，故应尽可能采用量小的有效维持剂量，临床上稍呈轻度高代谢状态，血 FT_4 水平维持正常高限或稍高即可。每天 PTU 的剂量在 100～200mg 为宜。此组药物也可经乳汁分泌，故患者于分娩后如继续服用，不宜授乳。在抗甲状腺药物中，PTU 可阻滞 T_4 转变为 T_3，且通过胎盘的能力相对较小，故在妊娠合并甲亢时应作为首选。

3. 妊娠期一般不宜作甲状腺次全切除术，如需手术治疗可在妊娠中期（第 4～6 个月）施行。妊娠时作甲状腺切除术，也用碘剂作准备。碘化物能通过胎盘，可引起胎儿甲状腺肿和甲状腺功能减退，出生时可引起初生儿窒息死亡。故妊娠伴本病如需手术治疗时，应作碘剂快速准备，一般不超过 10 天，以减少对胎儿的影响。手术后患者每天宜补充口服左甲状腺素（L-T4）以防流产。

4. 普萘洛尔增加子宫活动和延迟子宫颈扩张，故在妊娠时宜慎用。

5. 甲亢伴妊娠时，在抗甲状腺治疗中是否须加用甲状腺制剂的意见有分歧，一般认为补充甲状腺片可防止胎儿甲状腺功能减退和甲状腺肿。

6. 妊娠期10周以后的胎儿甲状腺可浓集^{131}I，可引起胎儿甲减和甲状腺肿，故甲亢不能应用^{131}I检查和治疗。

【儿童甲状腺功能亢进症】

（一）新生儿甲亢　有两种类型：第一型较为常见，患儿的母亲于妊娠时有Graves病，母体内的TRAb通过胎盘到达胎儿使之发生甲亢，故出生时已有甲亢表现，生后1～3个月内自行缓解，血中TRAb也随之消失。一般采用抗甲状腺药物辅以普萘洛尔治疗。第二型较少见，症状可在婴儿早期出现，母亲在妊娠时未必一定有Graves病，但常有阳性家族史，此型患儿甲亢表现不能自行缓解，患者常有颅骨缝早期融合，智力障碍等后遗症。治疗同上。

（二）儿童期甲亢　临床表现与成人相似。在后期均伴有发育障碍。一般18岁前采用较为安全的抗甲状腺药物治疗。如有复发，还可给予第二次药物治疗，然后再考虑手术治疗。因^{131}I治疗在儿童有造成甲状腺癌的可能，应慎重选用，具体见上述放射碘治疗章节。

【老年性甲状腺功能亢进症】

老年性甲状腺功能亢进症，又称为淡漠型或无力型(apathetic)和隐蔽型(masked)。老年性甲亢症状常不典型，易被漏诊、误诊。

（一）临床表现　其特点为：①发病较隐袭。②临床表现不典型，常突出某一系统的症状，尤其是心血管和胃肠道症状。由于年迈，伴有其他心脏病，但心动过速表现较少，不少患者合并心绞痛，有的甚至发生心肌梗死，发生心律失常和心力衰竭者较为常见，约占半数以上。老年甲亢患者中食欲减退的发生率较多，且多腹泻，致消瘦更为突出，呈恶病质，常误诊为癌症。③眼病和高代谢症群表现较少，甲状腺常不肿大，但甲状腺结节的发生率较高，尤其是女性患者。④血清总T_4测定可在正常范围内，但^{131}I摄取率增高，T_3抑制试验呈不抑制反应。测定FT_3、FT_4常见上升和血清TSH可为低值和测不出。⑤全身症状较重，羸弱，明显消瘦，全身衰竭，抑郁淡漠，有时神志迷糊，甚而昏迷。

（二）治疗　多采用抗甲状腺药物，也可用放射性碘治疗，此外，辅以利血平，并予以各种支持对症疗法。

【甲状腺功能亢进性心脏病】

甲亢性心脏病是甲亢最常见的并发症之一。甲状腺激素直接作用于心肌，并加强儿茶酚胺等作用，促进蛋白质合成，增加心肌中Na^+-K^+-ATP酶活性，增加肌质网中的Ca^{2+}-ATP酶活性，增加肌球蛋白ATP酶活性，从而心率增快、脉压增大、心脏收缩功能增强等。如果甲状腺功能亢进长期未能控制，增加的心房负荷引起心房增大，进一步出现患者房性心律失常；增加的心室前后负荷则引起心室肥大，同时由于长期的心动过速从而导致了心力衰竭的发生。部分甲亢患者由于过多的甲状腺激素可直接作用于窦房结改变其节律，亦可由于心房、心室肥大，心肌缺血从而导致心脏传导系统的异常，从而发生各种心律失常；由于心脏收缩功能的增加，氧耗量增加，使冠脉供血相对不足，特别在合并其他器质性心脏病的患者，可引起心肌缺血，以心绞痛为表现。

（一）临床表现

1. 心律失常　甲亢患者不论原来有无心脏病，常可发生心律失常，以房性期前收缩和心房颤动多见，呈发作性或为持续性。也可表现为阵发性心动过速或心房扑动或心律失常，大多属可逆性。

2. 心脏扩大　在病程较长而严重的甲亢患者中，由于甲状腺激素的作用和可能原先存在心脏病可引起心脏扩大，如单纯由甲亢所致者，待甲亢控制后，心脏改变多可恢复正常，但也有少数患者可以遗留永久性心脏扩大。由于左心室扩大，引起相对性二尖瓣关闭不全，此时须与风湿性心脏病鉴别。

3. 心力衰竭　在原先有器质性心脏病的甲亢患者中，心力衰竭是常见的并发症。在老年性甲亢患者中，心脏症状更为突出，常掩盖甲亢的症状，故在顽固性心力衰竭的患者中，应排除本病的可能性。在原先没有器质性心脏病的甲亢患者中，也可发生心力衰竭，甲亢控制后，这种改变多数可恢复正常。

（二）诊断　甲亢患者同时有下述心脏异常至少一项者，可诊断甲亢性心脏病：①心脏增大；②心律失常；③充血性心力衰竭；④心绞痛或心肌梗死。诊断时须排除同时存在其他原因引起的心脏改变，甲亢控制后上述心脏情况好转或明显改善。

（三）治疗　治疗的基本原则是控制增高的甲状腺激素水平和对心脏病的对症处理。

控制甲亢可采用抗甲状腺药物治疗或放射性碘治疗。在行放射性碘治疗时应先以抗甲状腺药物治疗，耗竭腺体内贮存激素，可减少心脏病的恶化。病情控制后也可选择手术治疗。在严重病例须立即控制病情者，可采用放射性碘，也可抗甲状腺药物和碘剂联合治疗。

甲亢性心脏病的处理和其他心脏病的处理并无不同，唯在前者更为困难，应采用限制钠盐、利尿剂和洋地黄等。奎尼丁和洋地黄虽可治疗心房颤动和心力衰竭，但必须同时控制甲亢，方可获得较好疗效，否则易发生心肌中毒反应。房颤时间较长者在甲状腺激素水平恢复正常后不能恢复正常心律，可行电复律。

利血平和胍乙啶可降低心率和改善躁动，但应注意直立性低血压。普萘洛尔作用较快，对心动过速有缓解作用，但有抑制心肌收缩的作用，故对有心力衰竭的患者应在严密监察下使用。

【Graves 病伴肌病变】

（一）临床表现 有以下几种表现：

1. 急性甲亢性肌病或甲亢伴急性延髓麻痹（acute thyrotoxic myopathy） 罕见，发病机制不清，发病迅速，表现为进行性严重肌无力，患者在数周内可见说话、吞咽困难，发音障碍，复视及四肢无力，表情淡漠，抑郁，也可合并甲亢危象，发生呼吸肌麻痹时可见呼吸困难，甚或呼吸衰竭，病势凶险。

2. 慢性甲亢性肌病（chronic thyrotoxic myopathy） 较多见，可发生于80%的Graves病患者，起病慢，肌病的发生可能由于过多的甲状腺激素作用于肌细胞线粒体引起氧化磷酸化脱偶联，发生肿胀变性。近端肌肉群主要由含线粒体丰富的红肌组成，故在本病中受累最早、最重。早期最多累及近端肌群和肩或髋部肌群，其次是远端肌群，进行性肌无力，甚而肌肉萎缩。患者诉登楼、蹲位起立及梳头动作困难，尿肌酸排泄增高。

3. 甲亢伴周期性瘫痪（thyrotoxicosis associated with periodic paralysis） 多见于东方国家，以亚洲地区患者为多，且年轻男性占显著优势，发作时常伴血钾过低，葡萄糖和胰岛素静脉滴注可诱发本症，症状和家族性周期性麻痹相似，主要为双上肢、双下肢及躯干发作性软瘫，以下肢瘫痪更为常见，严重时可有呼吸肌麻痹，伴有腱反射的消失，发作可持续数小时至数日，发作频数个体差异很大，过多活动、糖类食物以及胰岛素及肾上腺素均能诱发麻痹的发生。麻痹的发生机制不明，不少患者发作时血钾减低，可能与过多的甲状腺激素促进 Na^{+}-K^{+} 泵的活性，引起钾向细胞内转移有关。

4. 甲亢伴重症肌无力（thyrotoxicosis associated with myasthenia gravis） 主要累及眼部肌群，有上睑下垂、眼球运动障碍和复视，朝轻暮重。对新斯的明有良好效应。甲亢和重症肌无力为自身免疫疾病，可检出抗乙酰胆碱受体自身抗体，但甲亢并不直接引起重症肌无力，可能两者先后或同时见于对自身免疫有遗传缺陷的同一患者中。

5. 眼肌麻痹性突眼症 即浸润性突眼，已见前述。

（二）治疗 关于各种甲亢伴肌病的治疗：①急性甲亢性肌病时病势急骤，须进行监护抢救，处理参见“甲状腺危象”。一般于甲亢控制后，肌病可以好转；②甲亢伴重症肌无力应分别进行甲亢和重症肌无力的治疗，对后者可应用溴吡斯的明，溴化新斯的明等乙酰胆碱酯酶抑制剂为主的治疗；③其他三种肌病变的治疗主要为迅速控制甲亢，则肌病可于2～3个月内得到良好的恢复，在甲亢伴周期性瘫痪的治疗中尚须补充钾盐可以减轻、终止或预防麻痹的发生。

三、毒性甲状腺腺瘤和毒性多结节性甲状腺肿

毒性甲状腺腺瘤（toxic adenoma）又称自主性功能亢进性甲状腺腺瘤（autonomous hyperfunctioning adenoma）和毒性多结节性甲状腺肿（toxic multinodular goiter），是甲状腺激素水平增高的较少见原因。

与普通所见弥漫性甲状腺肿伴功能亢进症者不同，高功能结节并非促甲状腺素受体抗体的刺激引起，在60%的腺瘤患者有TSH受体基因的突变，还有少数患者有G蛋白基因的突变，其他患者的病因不明。毒性多结节性甲状腺肿常见于50岁以上的长期合并非毒性多结节性甲状腺肿的老年患者，非毒性甲状腺结节由于未知原因变得功能自主，其产生甲状腺激素的功能不受TSH调控。

结节可单个或多个，单个结节可有2～3cm大小，质地较韧，有时可有压迫气管及喉返神经的症状及体征。显微镜下结节可呈腺瘤改变。结节周围的甲状腺组织由于TSH受反馈抑制而呈萎缩性改变，对侧甲状腺组织常萎缩。毒性多结节甲状腺肿患者甲状腺组织大小不等，严重肿大者可延伸至胸骨后。

实验室检查可见TSH被抑制，T_3 及 FT_3 水平显著升高，而 T_4 及 FT_4 水平升高程度较低，TSH受体的抗体（TSI）及甲状腺过氧化物酶抗体（TPOAb）阴性，与Graves病相鉴别。放射性碘甲状腺显像对这两种病因造成的甲状腺功能亢进最具鉴别诊断意义，一些患者表现为不规则的放射性碘浓聚，而另一些患者表现为一个或多个显著的碘浓聚的热结节，结节间的甲状腺组织几乎没有碘的摄入。此时宜慎与先天性一叶甲状腺的扫描图像相鉴别，给予基因重组人TSH 10IU刺激后重复扫描，周围萎缩的甲状腺组织能重新显示，对确定本病诊断最具意义。

由于此病多见于中老年患者，患者临床表现常不典型，诊断有时有困难。甲亢症状一般较轻微，某些患者仅有心动过速、消瘦、乏力或腹泻、表情淡漠或抑郁。

放射性碘治疗是毒性甲状腺腺瘤和毒性多结节甲状腺肿的治疗选择，适合于大多数患者。患者若甲亢症状明显，治疗前应以抗甲状腺药物治疗数周，以防甲亢症状加重引起甲亢危象，或原有心脏病者引起心律失常。^{131}I治疗剂量应较大，一般在每克甲状腺组织150μCi左右疗效满意。治疗后周围萎缩的正常甲状腺组织逐渐重新恢复功能，故较少发生甲减。如果患者为年轻患者并孤立的甲状腺腺瘤，可以行手术治疗。

四、少见原因的甲状腺功能亢进症

垂体产生TSH的肿瘤，葡萄胎和绒毛膜癌时产生的hCG都可以刺激甲状腺产生过多的甲状腺激素，从而引起甲亢。垂体瘤和葡萄胎均可以用手术的方法治疗，绒毛膜癌可以通过化疗进行治疗，如患者伴持续的甲亢可以应用抗甲状腺药物治疗。卵巢畸胎瘤所致的异位甲状腺激素产生过多常可造成轻度的甲亢，作放射性碘全身显像可见碘在卵巢部位有浓聚，手术切除可以治愈。甲状腺功能性滤

泡样癌也很少会引起甲亢，对其治疗见甲状腺肿瘤的章节（“本章第七节甲状腺结节和肿瘤”）。

在下列情况下可以引起血液中的甲状腺激素水平增高，但甲状腺并没有合成激素增多，故又称为甲状腺毒症，而非真正的甲状腺功能亢进。亚急性甲状腺炎可以在数周至数月内引起甲状腺毒症，主要是由于炎症时甲状腺滤泡被破坏，滤泡内储存的甲状腺激素释放入血造成甲状腺激素水平增高。还有一些外源性的甲状腺毒症，患者常因无意或有意摄入过多的甲状腺激素制剂或动物的甲状腺组织也可引起甲状腺毒症，此时患者有典型的高代谢症候群，升高的 T_3、T_4 水平，TSH 被抑制，甲状腺球蛋白的水平通常也是降低的。外源性甲状腺毒症的治疗通常在停止摄入后即明显好转，很少需要使用 β 受体阻断药对症处理或胺碘苯丙酸抑制 T_4 向 T_3 的转化。

碘源性甲状腺功能亢进症（简称“碘甲亢”）与长期大量摄碘或含碘药物有关（Jod-Basedow 效应）。最常出现于伴毒性甲状腺结节的患者在摄入过量的碘之后，也见于合并 Graves 病的报道。患者常在碘摄入增加以前即有甲状腺激素合成碘调节异常，也有报道在纠正碘的摄入之后甲状腺功能完全恢复正常。碘甲亢最常出现于碘缺乏地区在给予碘补充时，此外医疗中使用含碘的造影剂和含碘的药物（如应用含碘量达 37%的胺碘酮）也是引起碘甲亢的重要原因。发生碘甲亢后，轻、中度甲亢患者可以抗甲状腺药物治疗。给予过氯酸钠 200mg，一天四次可以阻止碘的摄入，抑制甲状腺激素的合成。

参考文献

1. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN; American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid, 2011, 21(6): 593-646.

2. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis//Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 333-376.

3. 中华医学会内分泌学分会，《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症. 中华内科杂志, 2007, 46(12): 876-882.

15

第五节 甲状腺功能减退症

杨叶虹 沈稚舟

甲状腺功能减退症（hypothyroidism），简称甲减，是指组织的甲状腺激素作用不足或缺如的一种病理状态，即是指甲状腺激素的合成、分泌或生物效应不足所致的一组内分泌疾病。甲减的发病率有地区及种族的差异。碘缺乏地区的发病率明显较碘供给充分地区高。女性甲减较男性多见，且随年龄增加，其患病率上升。新生儿甲减发生率约为 1/4000，青春期甲减发病率降低，随着年龄的增加，其患病率上升，在年龄大于 65 岁的人群中，显性甲减的患病率约为 2%～5%。甲减为较常见的内分泌疾病，且常首先求治于非专科医生。

【病因】

99%以上的甲减为原发性甲减，仅不足 1%的病例为 TSH 缺乏引起。原发性甲减绝大多数系由自身免疫性（桥本）甲状腺炎、甲状腺放射性碘治疗或甲状腺手术导致。见表 15-5-10。

【分类】

临床上，一般以甲减起病时年龄分类较为实用，可分下列三型：①功能减退始于胎儿期或出生不久的新生儿者，称呆小病（又称克汀病）；②功能减退始于发育前儿童期者，称幼年甲状腺功能减退症，严重时称幼年黏液性水肿；③功能减退始于成人期者，称甲状腺功能减退症，严重者称粘液性水肿。

【发病机制】

（一）呆小病（克汀病） 有地方性及散发性两种。

1. 地方性呆小病 多见于地方性甲状腺肿流行区，因母体缺碘，供应胎儿的碘不足，以致甲状腺发育不全和激素合成不足。此型甲减对迅速生长中胎儿的神经系统特别是大脑发育危害极大，造成不可逆性的神经系统损害。

2. 散发性呆小病 见于各地，病因不明。母亲既无缺碘又无甲状腺肿等异常，推测其原因有以下几方面。

（1）甲状腺发育不全或缺如：可能性有三：①患儿甲状腺本身生长发育缺陷；②母体在妊娠期患某种自身免疫性甲状腺病，血清中存在抗甲状腺抗体，经血行通过胎盘而进入胎儿破坏胎儿部分或全部甲状腺；③母体妊娠期服用抗甲状腺药物或其他致甲状腺肿物质，阻碍了胎儿甲状腺发育和激素合成。

（2）甲状腺激素合成障碍：常有家族史，激素合成障碍主要有五型：①甲状腺摄碘功能障碍：影响碘的浓集，这种缺陷可能是由于参与碘进入细胞的“碘泵”发生障碍。②碘的有机化过程障碍，又可包括：过氧化物酶缺陷，此型甲状腺摄碘能力强，但碘化物不能被氧化为活性碘，致酪氨酸不能碘化。③碘化的酪氨酸不能形成单碘及双碘酪氨酸。碘化酪氨酸偶联缺陷：甲状腺已生成的单碘及双碘酪氨酸发生偶联障碍，以致甲状腺素（T_4）及三碘甲状腺原氨酸（T_3）合成减少。④碘化酪氨酸脱碘缺陷：由于脱碘酶缺乏，游离的单碘及双碘酪氨酸不能脱碘而大量存在于血中不能再被腺体利用，并从尿中大量排出，间接引起碘的丢失过多。甲

表 15-5-10 甲减的病因

一、原发性萎缩性甲减

1. 获得性

原发性特发性甲减(可能为慢性淋巴细胞性甲状腺炎的末期)

手术摘除,甲状腺^{131}碘放疗,非甲状腺恶性肿瘤放疗

2. 遗传性

甲状腺发育不全或异常

TSH 受体缺陷

特发性 TSH 无反应性甲减

甲状腺 Gs 蛋白异常

二、原发性甲状腺肿大性甲减

1. 获得性

桥本(慢性淋巴细胞性)甲状腺炎

Riedel 甲状腺肿

地方性碘缺乏

碘过多甲减

抗甲状腺制剂

细胞因子(TNF-α,白介素-2)

甲状腺浸润(淀粉样变性、胱氨酸病、结节病、血色病、硬皮病)

2. 遗传性

激素合成遗传性缺陷

三、消耗性甲减

巨大血管瘤或血管内皮瘤表达 3 型碘化甲状腺氨酸脱碘酶破坏甲状腺激素

四、一时性甲减

完整的甲状腺经甲状腺激素治疗后撤退

毒性腺瘤 Graves 病甲状腺次全摘除

亚急性或病毒感染后甲状腺炎

产后淋巴细胞性甲状腺炎

Graves 病^{131}碘治疗后

五、中枢性甲减

1. 获得性

继发性(垂体性)甲减(特发性、损伤性、肿瘤、浸润性疾病、Sheehan 综合征)

三发性(下丘脑)甲减(特发性、损伤性、肿瘤、浸润性疾病)

2. 遗传性

单一 TSH 缺乏症或 TSH 结构异常

TSH 受体缺陷

六、甲状腺激素作用抵抗

全身性甲状腺激素抵抗综合征

选择性外周组织对甲状腺激素抵抗综合征

选择性垂体对甲状腺激素抵抗综合征

状腺球蛋白合成与分解异常:酪氨酸残基的碘化及由碘化酪氨酸残基形成 T_3、T_4 的过程,都是在完整的甲状腺球蛋白分子中进行。⑤甲状腺球蛋白异常,可致 T_3、T_4 合成减少。并可产生不溶于丁醇的球蛋白,影响 T_3、T_4 的生物效能。甲状腺球蛋白的分解异常可使周围血液中无活性的碘蛋白含量增高。

未经治疗的呆小症造成儿童期和青春期的生长迟滞,智力受损和代谢异常,显然,早期诊断和治疗是极为重要的。

(二)幼年甲状腺功能减退症 病因与成人患者相同。

(三)成年甲状腺功能减退症 病因可分为甲状腺激素缺乏(thyroprivic)、促甲状腺激素缺乏(thyrotrophoprivic)和末梢组织对甲状腺激素不应症三大类。

1. 由于甲状腺本身病变致甲状腺激素缺乏,即原发性甲减。其中部分病例病因不明,又称"特发性",较多发生甲状腺萎缩,约为甲减发病率的 5%。大部分病例有以下比较明确的原因:①甲状腺的手术切除或放射性碘或放射线治疗后;②甲状腺炎:与自身免疫有关的慢性淋巴细胞性甲状腺炎后期为多,亚急性甲状腺炎引起者罕见;③伴甲状腺肿或结节的功能减退:慢性淋巴细胞性甲状腺炎多见,偶见于侵袭性纤维性(Reidel)甲状腺炎,可伴有缺碘所致的结节性地方性甲状腺肿和散在性甲状腺肿;④腺内广泛病变:多见于晚期甲状腺癌和转移性肿瘤,较少见于甲状腺结核、淀粉样变、甲状腺淋巴瘤等;⑤药物:抗甲状腺药物治疗过量;摄入碘化物(有机碘或无机碘)过多;使用阻碍碘化物进入甲状腺的药物如过氯酸钾、硫氰酸盐、间苯二酚(雷琐辛)、对氨基水杨酸钠(PAS)、保泰松、碘胺类药物、硝酸钴、碳酸锂等,甲亢患者经外科手术或^{131}I 治疗后对碘化物的抑制甲状腺激素合成及释放作用常较敏感,故再服用含碘药物则易发生甲减。

2. 由于促甲状腺激素不足(thyro-trophoprivic)又分为垂体性与下丘脑性两种。

(1) 由于腺垂体功能减退使促甲状腺激素(TSH)分泌不足所致。又称为垂体性(或继发性)甲状腺功能减退症。有多种原因,详见"腺垂体功能减退症"。

(2) 由于下丘脑疾患使促甲状腺激素释放激素(TRH)分泌不足所致。又称为下丘脑性(或三发性)甲状腺功能减退症。

3. 末梢性(周围性)甲减 系指末梢组织甲状腺激素不应症,即甲状腺激素抵抗。临床上常可见一些有明显的甲减症状,但甲状腺功能检查结果则与之相矛盾。病因有二:①由于血中存在甲状腺激素结合抗体,从而导致甲状腺激素不能发挥正常的生物效应;②由于周围组织中的甲状腺激素受体数目减少,以及受体对甲状腺激素的敏感性减退,从而导致周围组织对甲状腺激素的效应减少。

甲状腺激素抵抗的主要原因是外周组织对甲状腺激素的敏感性降低。正常情况下,垂体产生的 TSH 刺激甲状

腺产生主要为 T_4，在肝内转化为 T_3，T_3 和 T_4 可抑制性地反馈作用于垂体，从而保持平衡。具有活性的 T_3 抵达外周组织与甲状腺激素受体结合产生生物效应。甲状腺激素抵抗时由于垂体对甲状腺激素的敏感性降低，其负反馈受抑，导致 TSH 升高，结果甲状腺激素分泌增加，作用于外周不敏感的组织出现甲减症状，而抵抗不明显的组织则出现甲亢表现。

【病理】

（一）呆小病　散发性者除激素合成障碍者甲状腺呈增生肿大外，多数在甲状腺部位或舌根仅有少许滤泡组织，甚至完全缺如。地方性甲状腺肿呈萎缩或肿大，腺体内呈局限性上皮增生及退行性变。腺垂体常较大，部分病例示蝶鞍扩大，切片中 TSH 细胞肥大，此外，可有大脑发育不全，脑萎缩，骨成熟障碍等。

（二）黏液性水肿　原发性者甲状腺呈显著萎缩，腺泡大部分被纤维组织所替代，兼有淋巴细胞浸润，残余腺泡上皮细胞矮小，腺泡内胶质含量极少。放射线治疗后甲状腺的改变与原发性者相似。慢性甲状腺炎者腺体大多有淋巴细胞、浆细胞浸润且增大，后期可纤维化而萎缩，服硫脲类药物者腺体增生肥大，胶质减少而充血。继发于垂体功能减退者垂体有囊性变或纤维化，甲状腺腺体缩小，腺泡上皮扁平，腔内充满胶质。

甲状腺外组织的病理变化包括皮肤角化，真皮层有黏液性水肿，细胞间液中积聚多量透明质酸、黏多糖、硫酸软骨素和水分，引起非凹陷性水肿。内脏细胞间液中有相似情况，称内脏黏液性水肿。浆膜腔内有黏液性积液。全身肌肉不论骨骼肌、平滑肌或心肌都可有肌细胞肿大、苍白，肌浆纤维断裂且有空泡变性和退行性病灶，心脏常扩大，间质水泡伴心包积液。肾脏可有基底膜增厚从而出现蛋白尿。

【临床表现】

甲减可影响全身各系统，其临床表现并不取决于甲减的病因而是与甲状腺激素缺乏的程度有关。

（一）呆小病　病因繁多，临床表现有共性，也有各型特点，于出生时常无特异表现，出生后数周内出现症状。共同的表现有：皮肤苍白，增厚，多皱褶，多鳞屑。口唇厚，舌大且常外伸，口常张开多流涎，外貌丑陋，面色苍白或呈蜡黄，鼻短且上翘，鼻梁塌陷，前额多皱纹，身材矮小，四肢粗短，手常成铲形，脐疝多见，心率缓慢，体温偏低，其生长发育均低于同年龄者，当成年后常身材矮小。

各型呆小病可有的特殊表现：

1. 先天性甲状腺发育不全　腺体发育异常的程度决定其症状出现的早晚及轻重。腺体完全缺如者，上述症状可出现于新生儿出生后 1～3 个月，且症状较重，无甲状腺肿。如尚有残留或异位腺体时，多数在 6 个月～2 岁内出现典型症状，且可伴代偿性甲状腺肿大。

2. 先天性甲状腺激素合成障碍　病情因各种酶缺乏的程度而异。一般在新生儿期症状不明显，以后逐渐出现代偿性甲状腺肿，且多为显著肿大。典型的甲状腺功能低下可出现较晚，可称为甲状腺肿性呆小病，可能为常染色体隐性遗传。在碘有机化障碍过程中除有甲状腺肿和甲状腺功能低下症状外，常伴有先天性神经性聋哑，称 Pendred 综合征。此两型多见于散发性呆小病者，其母体不缺碘且甲状腺功能正常，胎儿自身虽不能合成甲状腺激素但能从母体得到补偿。故不致造成神经系统严重损害，出生后 3 个月以上，母体赋予的甲状腺激素已耗竭殆尽，由于本身甲状腺发育不全或缺如，或由于激素合成障碍，使体内甲状腺激素缺乏处于很低水平，从而出现显著的甲状腺功能低下症状，但智力影响却较轻。

3. 先天性缺碘　多见于地方性呆小病。因母体患地方性甲状腺肿，造成胎儿期缺碘，在胎儿及母体的甲状腺激素合成均不足的情况下，胎儿神经系统发育所必需的酶[如尿嘧啶核苷二磷酸（UDP）等]生成受阻或活性降低，造成胎儿神经系统严重且不可逆的损害和出生后永久性的智力缺陷和听力、语言障碍，但出生后患者的甲状腺在供碘好转的情况下，能加强甲状腺激素合成，故甲状腺功能低下症状不明显，这种类型又称为"神经型"呆小病。

4. 母体怀孕期服用致甲状腺肿制剂或食物　如卷心菜、大豆、对氨基水杨酸、硫脲类、间苯二酚、保泰松及碘等，这些食物中致甲状腺肿物质或药物能通过胎盘，影响甲状腺功能，出生后引起一过性甲状腺肿大，甚至伴有甲状腺功能低下，此型临床表现轻微、短暂，常不被发现，如妊娠期口服大量碘剂且历时较长，碘化物通过胎盘可导致新生儿甲状腺肿，巨大者可产生初生儿窒息死亡，故妊娠妇女不可用大剂量碘化物。哺乳期中碘亦可通过乳汁进入婴儿体内引起甲状腺肿伴甲减。

（二）幼年黏液性水肿　临床表现随起病年龄而异，幼儿发病者除体格发育迟缓和面容改变不如呆小病显著外，余均和呆小病相似。较大儿童及青春期发病者，大多似成人黏液性水肿，但伴有不同程度的生长阻滞，青春期延迟（图 15-5-8，图 15-5-9）。

（三）成人甲状腺功能减退及黏液性水肿　成人甲状腺功能减退的临床表现取决于起病的缓急、激素缺乏的速度及程度，且与个体对甲状腺激素减少的反应差异性有一定关系，故严重的甲状腺激素缺乏有时临床症状也可轻微。临床型甲减的诊断标准应具备不同程度的临床表现及血清 T_3、T_4 的降低，尤其是血清 T_4 和 FT_4 的降低为临床型甲减的一项客观实验室指标。轻型者症状较轻或不典型；重型者累及的系统广泛，称黏液性水肿。现今严重甲减患者较以往少见，该术语常用以描述甲减表现的皮肤和皮下组织黏液性水肿这一体征。临床上无或仅有少许甲减症状，血清 FT_3 及 FT_4 正常而 TSH 水平升高，此种情况称为"亚



图 15-5-8 幼年黏液性水肿

典型脸部表现

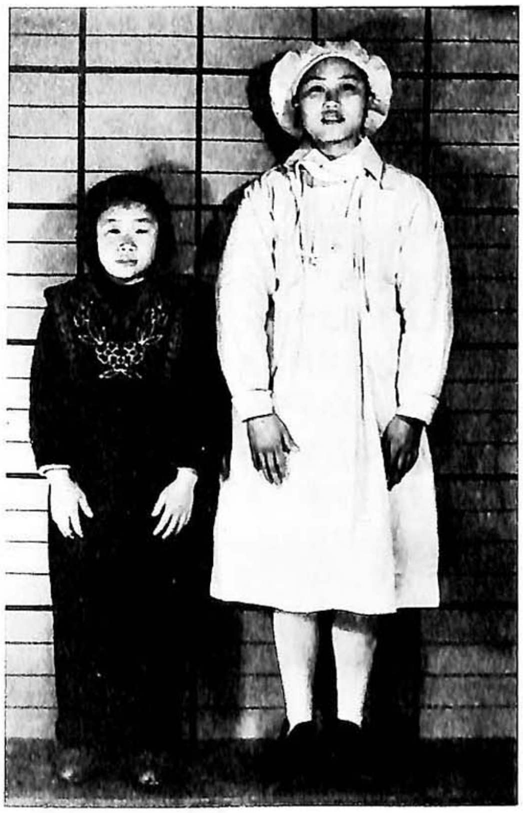


图 15-5-9 幼年黏液性水肿

患者与同年龄的护士发育身高等的比较

临床甲减”，须根据 TSH 测定和(或)TRH 试验确诊，可进展至临床型甲减，伴有甲状腺抗体阳性和(或)甲状腺肿者进展机会较大。

成人甲状腺功能减退最早症状是出汗减少、怕冷、动作缓慢、精神萎靡、疲乏、嗜睡、智力减退、胃口欠佳、体重增加、大便秘结等。当典型症状出现时有下列表现：

(1) 低基础代谢率症群：疲乏、行动迟缓、嗜睡、记忆力明显减退且注意力不集中，因周围血循环差和能量产生降低以致异常怕冷、无汗及体温低于正常。

(2) 黏液性水肿面容：面部表情可描写为“淡漠”、“愚蠢”、“假面具样”、“呆板”，甚至“白痴”。面颊及眼睑虚肿，垂体性黏液性水肿有时颜面胖圆，犹如满月。面色苍白，贫血或带黄色或陈旧性象牙色。有时可有颜面皮肤发绀。由于交感神经张力下降对 Müller 肌的作用减弱，故眼睑常下垂形或眼裂狭窄。部分患者有轻度突眼，可能和眼眶内球后组织有黏液性水肿有关，但对视力无威胁。鼻、唇增厚，舌大而发音不清，言语缓慢，音调低，头发干燥、稀疏、脆弱，睫毛和眉毛脱落(尤以眉梢为甚)，男性胡须生长缓慢。

(3) 皮肤：苍白或因轻度贫血及甲状腺激素缺乏使皮下胡萝卜素变为维生素 A 及维生素 A 生成视黄醛的功能减弱，以致高胡萝卜素血症，加以贫血，肤色苍白，因而常使皮肤呈现特殊的蜡黄色，且粗糙少光泽，干而厚、冷，多鳞屑和角化，尤以手、臂、大腿为明显，且可有角化过度的皮肤表现。有非凹陷性黏液性水肿，有时下肢可出现凹陷性水肿。皮下脂肪因水分的积聚而增厚，致体重增加，指甲生长缓慢、厚脆，表面常有裂纹。腋毛和阴毛脱落。

(4) 精神神经系统：精神迟钝，嗜睡，理解力和记忆力减退。视力、听觉、触觉、嗅觉均迟钝，伴有耳鸣，头晕。有时可呈神经质或可发生妄想、幻觉、抑郁或偏狂。严重者可有精神失常，呈木僵、痴呆，昏睡状。偶有小脑性共济失调。还可有手足麻木，痛觉异常，腱反射异常。脑电图可异常。脑脊液中蛋白质可增加。

(5) 肌肉和骨骼：肌肉松弛无力，主要累及肩、背部肌肉，也可有肌肉暂时性强直、痉挛、疼痛或出现齿轮样动作，腹背肌及腓肠肌可因痉挛而疼痛，关节也常疼痛，骨质密度可增高。少数病例可有肌肉肥大。发育期间骨龄常延迟。

(6) 心血管系统：心率降低，心音低弱，心输出量减低，由于组织耗氧量和心输出量的减低相平行，故心肌耗氧量减少，很少发生心绞痛和心力衰竭。一旦发生心力衰竭，因洋地黄在体内的半衰期延长，且由于心肌纤维延长伴有黏液性水肿，故疗效常不佳且易中毒。心电图可见 ST-T 改变等表现。严重甲减者全心扩大，常伴有心包积液。久病者易并发动脉粥样硬化及冠心病，发生心绞痛和心律不齐。如没有合并器质性心脏病，甲减本身的心脏表现可以在甲状腺激素治疗后得到纠正。

(7) 消化系统：胃纳不振、厌食、腹胀、便秘、鼓肠，甚至发生巨结肠症及麻痹性肠梗阻。因有抗胃泌素抗体存在，患者可伴胃酸缺乏。

(8) 呼吸系统：由于肥胖、黏液性水肿、胸腔积液、贫血及循环系统功能差等综合因素可导致肺泡通气量不足及二氧化碳麻醉现象。阻塞性睡眠呼吸暂停常见，可以在甲状腺激素治疗后得到纠正。

(9) 内分泌系统：血皮质醇常正常、尿皮质醇可降低，ACTH 分泌正常或降低，ACTH 兴奋反应延迟，但无肾上

腺皮质功能减退的临床表现。长期患本病且病情严重者，可能发生垂体和肾上腺功能降低，在应激或快速甲状腺激素替代治疗时加速产生。长期患原发性甲减者垂体常常增大，可同时出现泌乳素增高，从而出现溢乳。交感神经的活性在甲状腺激素缺乏时降低，可能与血浆环腺苷酸对肾上腺素反应降低有关，肾上腺素的分泌率及血浆浓度正常，而去甲肾上腺素的相应功能增加，β-肾上腺素能的受体在甲减时可能会减少。胰岛素降解率下降且患者对胰岛素敏感性增强。LH 分泌量及频率峰值均可下降，血浆睾酮和雌二醇水平下降。严重时可致性欲减退和无排卵。

（10）泌尿系统及水电解质代谢：肾血流量降低，肾小球基底膜增厚可出现少量蛋白尿，水利尿试验差，水利尿作用不能被可的松而能被甲状腺激素所纠正。由于肾脏排水功能受损，导致组织水潴留。Na^{+} 交换增加，可出现低血钠，但 K^{+} 的交换常属正常。血清 Mg^{2+} 可增高，但交换的 Mg^{2+} 和尿 Mg^{2+} 的排出率降低。血清钙、磷正常，尿钙排泄下降，粪钙排泄正常，粪、尿磷排泄正常。

（11）血液系统：甲状腺激素缺乏使造血功能遭到抑制，红细胞生成素减少，胃酸缺乏使铁及维生素 B_{12} 吸收障碍，加之月经过多以致患者中 2/3 可有轻、中度正常色素或低色素小红细胞型贫血，少数有恶性贫血（大红细胞型）。血沉可增快。Ⅷ和Ⅸ因子的缺乏导致机体凝血机制减弱，故易有出血倾向。

（12）昏迷：为黏液性水肿最严重的表现，多见于年老长期未获治疗者。大多在冬季寒冷时发病，受寒及感染是最常见的诱因，其他如创伤、手术、麻醉、使用镇静剂等均可促发。昏迷前常有嗜睡病史，昏迷时四肢松弛，反射消失，体温很低（可在 33℃以下），呼吸浅慢，心动过缓，心音微弱，血压降低，休克，并可伴发心、肾衰竭，常威胁生命。

【辅助检查】

（一）间接依据

1. 基础代谢率降低　常在 −35%～−45%，有时可达 −70%。

2. 血脂　常伴高胆固醇血症和高 LDL 血症。甘油三酯也可增高。

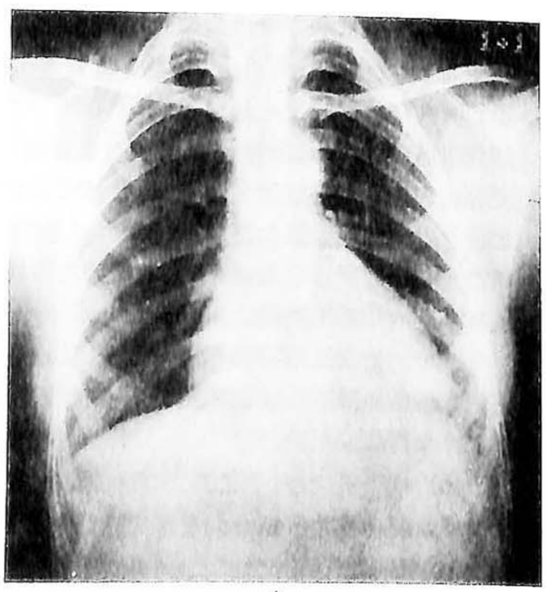
3. 心电图　示低电压、窦性心动过缓、T 波低平或倒置，偶有 PR 间期延长及 QRS 波时限增加。

4. X 线检查　骨龄的检查有助于呆小病的早期诊断。X 线片上骨骼的特征有：成骨中心出现和成长迟缓（骨龄延迟）；骨骺与骨干的愈合延迟；成骨中心骨化不均匀呈斑点状（多发性骨化灶）。95%呆小病患者蝶鞍的形态异常。7 岁以上患儿蝶鞍常呈圆形增大，经治疗后蝶鞍可缩小；7 岁以下患儿蝶鞍表现为成熟延迟，呈半圆形，后床突变尖，鞍结节扁平。心影于胸片上常为弥漫性双侧增大（图 15-5-10），超声波检查示心包积液，治疗后可完全恢复。

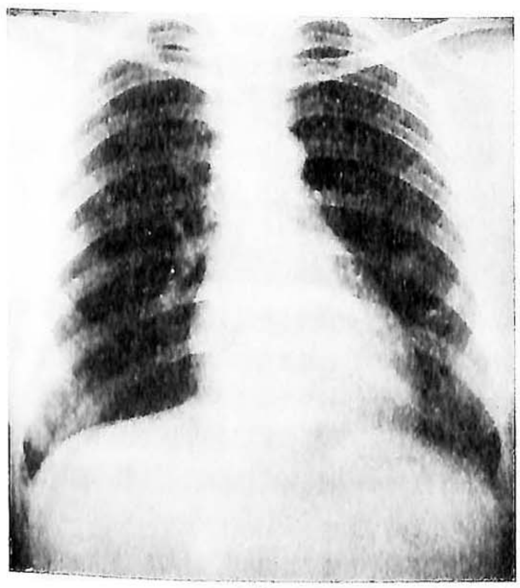
5. 脑电图检查　某些呆小病者脑电图有弥漫性异常，频率偏低，节律不齐，有阵发性双侧 Q 波，无 α 波，表现脑中枢功能障碍。

（二）直接依据

1. 血清 TSH 和 T_3、T_4 是最有用的检测项目　测定 TSH 对甲减有极其重要意义，较 T_4、T_3 为大，血清高敏感 TSH 正常值为 0.3～4.5mIU/L。甲状腺性甲减，TSH 可升高；而垂体性或下丘脑性甲减常偏低，也可在正常范围或轻度升高，可伴有其他腺垂体激素分泌低下。除消耗性甲减及甲状腺激素抵抗外，不管何种类型甲减，血清总 T_4 和 FT_4 均低下。轻症患者血清 T_3 可在正常范围，重症患者可以降低。部分患者血清 T_3 正常而 T_4 降低，这可能是甲



A



B

图 15-5-10　幼年黏液性水肿胸部 X 线像

A. 治疗前心脏有增大　B. 治疗后心脏恢复正常

状腺在 TSH 刺激下或碘不足情况下合成生物活性较强的 T_3 相对增多,或周围组织中的 T_4 较多地转化为 T_3 的缘故。因此 T_4 降低而 T_3 正常可视为较早期诊断甲减的指标之一。亚临床型甲减患者血清 T_3、T_4 均可正常。此外,在患严重疾患且甲状腺功能正常的患者及老年正常人中,血清 T_3 可降低,故 T_4 浓度在诊断上比 T_3 浓度更为重要。由于总 T_3、T_4 可受 TBG 的影响,故可测定游离 T_3、T_4(FT_3、FT_4)协助诊断。

2. **甲状腺吸^{131}碘率** 明显低于正常,常为低平曲线,而尿中^{131}碘排泄量增加。

3. **反 T_3(rT_3)** 在甲状腺性及中枢性甲减中降低,在周围性甲减中可能增高。

4. **促甲状腺激素(TSH)兴奋试验** 以了解甲状腺对 TSH 刺激的反应。如用 TSH 后摄碘率不升高,提示病变原发于甲状腺,故对 TSH 刺激不发生反应。

5. **促甲状腺激素释放激素试验(TRH 兴奋试验)** 方法详见"本章第二节甲状腺功能测定"。如 TSH 原来正常或偏低者,在 TRH 刺激后引起升高,并呈延迟反应,表明病变在下丘脑。如 TSH 为正常低值至降低,正常或略高而 TRH 刺激后血中 TSH 不升高或呈低(弱)反应,表明病变在垂体或为垂体 TSH 贮备功能降低。如 TSH 原属偏高,TSH 刺激后更明显,表示病变在甲状腺。

6. **抗体测定** 怀疑甲减由自身免疫性甲状腺炎所引起时,可测定甲状腺球蛋白抗体(TGA)、甲状腺微粒体抗体(MCA)和甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb),其中,以 TPOAb 的敏感性和特异性较高。

【诊断】

甲减的诊断包括确定功能减退、病变定位及查明病因三个步骤。

呆小病的早期诊断和治疗可避免或尽可能减轻永久性智力发育缺陷。婴儿期诊断本病较困难,应细微观察其生长、发育、面貌、皮肤、饮食、睡眠、大便等各方面情况,及时作有关实验室检查。尽可能进行新生儿甲状腺功能筛查。黏液性水肿典型病例诊断不难,但早期轻症及不典型者常与贫血、肥胖、水肿、肾病综合征、月经紊乱等混淆,须测定甲状腺功能以鉴别。一般来说,TSH 增高伴 FT_4 低于正常即可诊断原发性甲减,T_3 价值不大。在下丘脑性和垂体性甲减则靠 FT_4 降低诊断。TRH 兴奋试验有助于定位病变在下丘脑还是垂体。中枢性甲减的患者常可合并垂体其他激素分泌缺乏,如促性腺激素及促肾上腺皮质激素缺乏。明确 ACTH 缺乏继发的肾上腺皮质功能低下症尤其重要,甲状腺激素替代治疗不可先于可的松替代治疗。

对于末梢性甲减的诊断有时不易,患者有临床甲减征象而血清 T_4 浓度增高为主要实验室特点,甲状腺摄^{131}碘率可增高,用 T_4、T_3 治疗疗效不显著,提示受体不敏感。部分患者可伴有特征性面容、聋哑、点彩样骨骺(stippled epiphyses),不伴有甲状腺肿大。

【治疗】

(一)呆小病 及时诊断,治疗愈早,疗效愈好。初生期呆小病最初口服三碘甲状腺原氨酸 5μg,每 8 小时 1 次及左甲状腺素钠(LT_4)25μg/d,3 天后,LT_4 增加至 37.5μg/d,6 天后 T_3 改为 2.5μg,每 8 小时 1 次。在治疗进程中 LT_4 逐渐增至每天 50μg,而 T_3 逐渐减量至停用。或单用 LT_4 治疗,首剂量 25μg/d,以后每周增加 25μg/d,3~4 周后至 100μg/d,以后增加缓慢,使血清 T_4 保持 9~12μg/dl,如临床疗效不满意,可剂量略加大。年龄为 9 个月至 2 岁的婴幼儿每天需要 50~150μg LT_4,如果其骨骼生长和成熟没有加快,甲状腺激素应增加。TSH 值有助于了解治疗是否适当,从临床症状改善来了解甲减治疗的情况比测定血清 T_4 更为有效。治疗应持续终身。儿童甲减完全替代 LT_4 剂量可达 4μg/(kg·d)。

(二)幼年黏液性水肿 治疗与较大的呆小病患儿相同。

(三)成人黏液性水肿 用甲状腺激素替代治疗效果显著,并须终身服用。使用的药物制剂有合成甲状腺激素及从动物甲状腺中获得的含甲状腺激素的粗制剂。

1. **左甲状腺素钠(LT_4)** LT_4 替代治疗的起始剂量及随访间期可因患者的年龄、体重、心脏情况以及甲减的病程及程度而不同。一般应从小剂量开始,常用的起始剂量为 LT_4 每天 1~2 次,每次口服 25μg,之后逐步增加,每次剂量调整后一般应在 6~8 周后检查甲状腺功能以评价剂量是否适当,原发性甲减患者在 TSH 降至正常范围后 6 个月复查一次,之后随访间期可延长至每年一次。一般每天维持量为 100~150μg LT_4,成人甲减完全替代 LT_4 剂量为 1.6~1.8μg/(kg·d)。甲状腺激素替代尽可能应用 LT_4,LT_4 在外周脱碘持续产生 T_3,更接近生理状态。

2. **甲状腺片** 从每天 20~40mg 开始,根据症状缓解情况和甲状腺功能检查结果逐渐增加。因其起效较 LT_4 快,调整剂量的间隔时间可为数天。已用至 240mg 而不见效者,应考虑诊断是否正确或为周围型甲减。甲状腺片由于含量不甚稳定,故一般不首先推荐。

3. **三碘甲状腺原氨酸(T_3)** T_3 20~25μg 相当于甲状腺片 60mg。T_3 每天剂量为 60~100μg。T_3 的作用比 LT_4 和甲状腺片制剂快而强,但作用时间较短。不宜作为甲减的长期治疗,且易发生医源性甲亢,老年患者对 T_3 的有害作用较为敏感。

4. **T_4 和 T_3 的混合制剂** T_4 和 T_3 按 4∶1 的比例配成合剂或片剂,其优点是有近似内生性甲状腺激素的作用。年龄较轻不伴有心脏疾患者,初次剂量可略偏大,剂量递增也可较快。

由于血清 T_3、T_4 浓度的正常范围较大,甲减患者病情轻重不一,对甲状腺激素的需求及敏感性也不一致,故治疗

应个体化。甲状腺激素替补疗法的原则要强调“早”、“适量起始”、“正确维持”及“注意调整”等。

甲减应早期使用甲状腺激素治疗，包括绝大多数的亚临床期患者。甲状腺功能的纠正有助于改善血脂。对甲减伴有甲状腺肿大者还有助于抑制其肿大。甲状腺激素替代要力求作到“正确”维持剂量。轻度不足不利于症状完全消除和生化指标的改善；轻度过量可致心、肝、肾、骨骼等靶器官的功能改变。随着甲减病程的延长，甲状腺激素的替代量会有所变化，应及时评估，酌情调整剂量。

腺垂体功能减退且病情较重者，为防止发生肾上腺皮质功能不全，甲状腺激素的治疗应在皮质激素替代治疗后开始。

老年患者剂量应酌情减少。伴有冠心病或其他心脏病史以及有精神症状者，甲状腺激素更应从小剂量开始，并应更缓慢递增。如导致心绞痛发作、心律不齐或精神症状，应及时减量。周围型甲减治疗较困难可试用较大剂量 T_3。

伴有贫血的患者，应给予铁剂、叶酸、维生素 B_{12} 或肝制剂。铁剂治疗时尚须注意胃酸水平，低者须补充。

甲减导致心脏症状者除非有充血性心力衰竭一般不必使用洋地黄，在应用甲状腺制剂后心脏体征及心电图改变等均可逐渐消失。

黏液性水肿患者对胰岛素、镇静剂、麻醉剂甚敏感，可诱发昏迷，故使用宜谨慎。

对于治疗效果不佳的患者以及 18 岁以下、妊娠、伴其他内分泌疾病、伴心血管疾病、伴甲状腺肿大或结节等情况的患者建议转至内分泌专科治疗。

（四）黏液性水肿昏迷的治疗

1. 甲状腺制剂　由于甲状腺片及 T_4 作用太慢，故必须选用快速作用的三碘甲状腺原氨酸（T_3）。开始阶段，最好用静脉注射制剂（D，L-三碘甲状腺原氨酸），首次 40～120μg，以 T_3 每 6 小时静注 5～15μg，直至患者清醒改为口服。如无此剂型，可将三碘甲状腺原氨酸片剂研细加水鼻饲，每 4～6 小时 1 次，每次 20～30μg。无快作用制剂时可采用 T_4，首次剂量 200～500μg 静脉注射，以后静脉注射 25μg，每 6 小时 1 次或每天口服 100μg。也有人主张首次剂量 T_4 200μg 及 T_3 50μg 静脉注射，以后每天静脉注射 T_4 100μg 及 T_3 25μg。也可采用干甲状腺片，每 4～6 小时 1 次，每次 40～60mg，初生儿剂量可稍大，以后视病情好转递减，有心脏病者，起始宜用较小量，为一般用量的 1/5～1/4。

2. 给氧　保持气道通畅，必要时可气管切开或插管，保证充分的气体交换。

3. 保暖　用增加被褥及提高室温等办法保暖，室内气温调节要逐渐递增，以免耗氧骤增对患者不利。

4. 肾上腺皮质激素　每 4～6 小时给氢化可的松 50～100mg，清醒后递减或撤去。

5. 积极控制感染。

6. 升压药　经上述处理血压不升者，可用少量升压药，但升压药和甲状腺激素合用易发生心律失常。

7. 补给葡萄糖液及复合维生素 B　但补液量不能过多，以免诱发心力衰竭。经以上治疗，24 小时左右病情有好转，则 1 周后可逐渐恢复。如 24 小时后不能逆转，多数不能挽救。

（五）特殊情况处理

1. 老年患者　在许多情况下，老年甲减患者很少有特异性的症状和体征，且症状极轻微或不典型，包括声音嘶哑、耳聋、精神错乱、痴呆、运动失调、抑郁、皮肤干燥或脱发等。对 60 岁以上女性甲减发生率甚高，建议对可疑者常规测定 TSH。

2. 妊娠　多数甲减患者在妊娠期须增加 LT_4 剂量。孕期应密切监测以确保 TSH 浓度适当，并根据 TSH 浓度调整 LT_4 用量。分娩后 LT_4 即应恢复妊娠前水平，并应对其血清 TSH 浓度进行随访。

3. 亚临床甲减　对于 TSH＞10μIU/ml 的患者宜使用小剂量 LT_4 使 TSH 控制在 0.3～3.0μIU/ml，TSH 升高但不超过 10μIU/ml 患者的替代治疗尚存在不同意见，但一般认为对甲状腺自身抗体阳性和（或）甲状腺肿大者也应当治疗。若不应用 LT_4，则应定期随访。

【预防】

预防极其重要，对于地方性呆小病，孕期缺碘是发病关键。因此，地方性甲状腺肿流行区，孕妇应供应足够碘化物，妊娠最后 3～4 个月每天可加服碘化钾 20～30mg。妊娠合并 Graves 病用硫脲类药物治疗者，应尽量避免剂量过大，并同时加用小剂量甲状腺激素制剂。妊娠合并甲亢禁用放射性 ^{131}I 治疗，诊断用的示踪剂避免口服，但可作体外试验。目前在国内地方性甲状腺肿流行区，由于大力开展了碘化食盐及碘油等防治工作，呆小病已非常少见。

参考文献

1. Teixeira PF, Reuters VS, Ferreira MM, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism reduces atherogenic lipid levels in a placebo-controlled double-blind clinical trial. Horm Metab Res, 2008, 40(1): 50-55.

2. Kyriazopoulou V, Michalaki M, Georgopoulos N, et al. Recommendations for thyroxin therapy during pregnancy. Expert Opin Pharmacother, 2008, 9(3): 421-427.

3. Arrigo T, Wasniewska M, Crisafulli G, et al. Subclinical hypothyroidism: the state of the art. J Endocrinol Invest, 2008, 31(1): 79-84.

4. Kim M, Ladenson PW. The thyroid//Goldman L, Schafer AI. Cecil textbook of medicine. 24th ed. Philadelphia: WB. Saunders Co, 2012: e233-2-e233-4.

5. Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management. Med Clin North Am, 2012, 96(2): 203-221.

第六节 甲状腺炎

刘 红

甲状腺炎(thyroiditis)是由自身免疫异常、感染、药物、放射线等各种原因所致甲状腺组织损伤的一组异质性疾病。按发病急缓可分为急性、亚急性、慢性甲状腺炎。按病理可分为化脓性、肉芽性、纤维性甲状腺炎等。按症状则有疼痛性、无痛性甲状腺炎。再是特殊时期如分娩后发病的则为产后甲状腺炎等。

一、急性化脓性甲状腺炎

急性化脓性甲状腺炎(acute suppurative thyroiditis, AST)很少见,是一种化脓感染性疾病。甲状腺因包膜完整、血供丰富、组织内含有高浓度的碘离子,具有较强的抗感染力,如无一些特殊情况一般不易发生化脓性感染。

【病因】

致病菌常常是多种细菌混合性感染,如葡萄球菌与链球菌,以及革兰氏阴性杆菌及厌氧菌等,艾滋病、白血病、糖尿病等免疫功能低下或缺陷患者可出现真菌、肺囊虫等感染。感染途经以经梨状窝瘘(胎生期的第四鳃囊残遗段)为最多,约70%的患者为12岁以下的儿童,且大都出现在甲状腺左侧。而甲状腺结节由于穿刺等发生坏死、囊变引起的化脓性感染则主要发生于中老年患者。

【临床表现】

常在上呼吸道感染或甲状腺结节细针穿刺之后,出现前颈部甲状腺侧叶肿大、疼痛以及吞咽困难、甲状腺局部表面皮肤可有红斑与热感,并伴有发热性疾病的全身症状及颈部淋巴结肿大。

【辅助检查】

白细胞计数、血沉与C反应蛋白浓度均明显升高。甲状腺功能一般正常,如甲状腺组织破坏严重时可出现轻微的一过性甲状腺毒症。甲状腺细针穿刺可抽取到含有大量中性粒细胞的脓液,并培养出病原体。超声波、CT显示脓肿样的影像。

【鉴别诊断】

AST须与以下疾病进行鉴别。

1. 亚急性甲状腺炎 常出现甲状腺侧叶肿大及自发疼痛与压痛并伴有发热性疾病的全身症状、血沉与C反应蛋白浓度均明显升高,但白细胞计数一般正常或轻微升高。细针穿刺细胞学检查显示多核巨细胞和其他炎症细胞。超声波检查显示其特征性影像。

2. 结节性甲状腺肿大伴结节急性出血 出血之结节常伴自发疼痛与压痛,但病变以外的甲状腺组织无疼痛,也无发热及全身症状。甲状腺功能与血沉均正常。

3. 甲状腺恶性肿瘤 多为结节性、坚硬而固定。一般无自发疼痛与压痛。超声波、CT等检查显示恶性肿瘤影像。细针穿刺细胞学检查显示恶性肿瘤细胞阳性。

【治疗】

可用广谱抗生素进行初步治疗,明确病原体后调整抗生素种类对症治疗。有脓肿时应施以切开引流、必要时进行甲状腺侧叶部分切除手术。较少出现气管梗阻、纵隔炎等严重并发症。但是梨状窝瘘如不被摘除本病可能还将复发。

二、亚急性甲状腺炎

亚急性甲状腺炎(subacute thyroiditis, SAT)或又称de Quervain甲状腺炎、肉芽肿甲状腺炎。本病为非化脓性甲状腺炎,是疼痛性甲状腺疾病中发病率最高的疾病。

【病因】

尚未完全阐明,一般认为与病毒感染有关。证据有:①发病前通常有上呼吸道感染史,发病常随季节变动,发病率在夏季最高,与肠道病毒的感染发病高峰存在相关性;②患者血中存在病毒抗体如柯萨齐病毒抗体、腮腺炎病毒抗体以及流感病毒抗体等(抗体的效价滴度和病期一致)。但是亚急性甲状腺炎的原因是病毒的确切证据至今尚未找到。

此外,中国人,日本人等的亚急性甲状腺炎与HLA-Bw35有关联,显示对病毒的易感染性具有遗传因素,但也有患者与上述HLA-Bw35无关。

【病理】

甲状腺大多肿大,质地较硬实。切面可见到透明的胶质,其中有散在的灰色病灶,显示胶质有不同程度的消失。显微镜下见病灶部甲状腺腺泡组织为肉芽肿组织所替代,其中由大量慢性炎症细胞、组织细胞和吞有胶质颗粒的多核巨细胞形成,病变与结核结节相似,故有肉芽肿性或巨细胞性甲状腺炎之称。

【临床表现】

多见于中年女性,典型者病期可分为早期伴甲状腺毒症,中期甲状腺功能减退症以及恢复期三期。

1. 早期 起病多急骤,呈发热,伴以怕冷和全身乏力等。最为特征性的表现是甲状腺部位疼痛或压痛,并常向颌下、耳后或颈部等处放射,吞咽时疼痛加重。甲状腺病变范围不一,可从一叶开始,以后扩大转移到另一叶,病变腺体肿大,坚硬,压痛显著。病变广泛时,滤泡内甲状腺激素

以及非激素碘化蛋白质一时性大量释放入循环中，因而除感染的一般表现外，病后一周内多数患者尚可伴有甲状腺毒症的临床表现。

2. 中期　当甲状腺滤泡内甲状腺激素由于组织结构感染破坏而发生耗竭，甲状腺滤泡组织尚未修复前，血清甲状腺激素浓度降至甲状腺功能减退的水平，临床上也可转变为甲状腺功能减退症。

3. 恢复期　上述症状逐渐改善，甲状腺肿或结节也渐消失，也有不少病例遗留小结节，以后慢慢吸收。95%的患者甲状腺功能恢复正常，但5%的患者可持续存在甲状腺功能减退症。仅2%的患者会复发亚急性甲状腺炎。

在轻或不典型病例中，甲状腺仅略肿大，疼痛和压痛也轻微，无发热等全身症状，临床上也未必有甲亢或甲减的表现。本病病程长短不一，可数周至半年以上，一般约2～3个月。

【辅助检查】

血沉明显增高，C反应蛋白浓度也有相似升高，但白细胞计数正常或轻微升高。血甲状腺激素浓度升高，T_4与T_3比值小于20，反映了甲状腺内储存激素的比例，TSH降低或检测不到。24小时摄碘率低下(<5%)，抗甲状腺过氧化物酶抗体，抗甲状腺球蛋白抗体等甲状腺自身抗体通常阴性，也有部分患者的甲状腺自身抗体一过性轻微升高，随着病情好转，而消失。超声波在其活动期时，常能显示出与压痛部位一致的不规则形状低回声病灶。细针穿刺的细胞涂片可见多核巨细胞和其他炎症细胞。

【鉴别诊断】

SAT须与以下疾病相鉴别。

1. 急性化脓性甲状腺炎　常可出现前颈部甲状腺侧叶肿大伴疼痛或压触痛，并伴有发热性疾病的全身症状和颈部淋巴结肿大。白细胞计数及血沉与C反应蛋白浓度均明显升高。甲状腺功能一般正常。细针穿刺细胞学检查显示大量中性粒细胞的浸润，抽取液培养出病原体。超声波、CT示脓肿样的显像。

2. 无痛性甲状腺炎　可出现一过性甲状腺毒症症状，系甲状腺激素自滤泡漏出所致，类似于亚急性甲状腺炎，但无前颈部甲状腺侧叶疼痛或触痛以及全身发热症状，血沉也正常，且一般具有自身免疫性甲状腺疾病的背景，故抗甲状腺自身抗体均明显升高。

3. 结节性甲状腺肿大伴结节急性出血　出血之结节常伴自发疼痛与压痛，但病变以外的甲状腺组织无疼痛也无其他全身症状。甲状腺功能、血沉均正常。

【治疗】

本病为自限性疾病，治疗仅仅是缓解症状。一般采用阿司匹林等非甾体类药物足以控制症状。如症状改善不明显、较重者可考虑使用糖皮质激素，如泼尼松20～40mg/d，以缓解症状，但激素并不能缩短其病程，因此症状一好转，即可减量维持(10～20mg/d，4～6周)，直至24小时摄碘率恢复正常。β-受体阻断药可控制甲亢症状，甲状腺激素替代治疗可在甲减时期有症状患者中使用。

三、慢性淋巴细胞性甲状腺炎

慢性淋巴细胞性甲状腺炎(chronic lymphocytic thyroiditis)也称为桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis，HT)，由日本Hashimoto(桥本)于1912年首次报告。HT因是慢性自身免疫性甲状腺炎的一个主要类型；且以淋巴细胞浸润为其病理特征，因此有人将两者同等使用。HT也是最常见的自身免疫性甲状腺疾病，本病的发病率约为1%～2%，男女比例可达1∶5～10。好发年龄为30～50岁。

【发病机制】

慢性淋巴细胞性甲状腺炎的发生是以遗传与环境等多种因素的相互作用为基础的器官特异自身免疫异常而引起的结果。

1. 遗传与其他因素　本病具有一定的家族聚集现象，约50%的本病患者具有家族史；同卵双生子中，HT发生的一致性比例远比异卵双生子的高，这些资料显示其发病机制与遗传易感基因密切相关。HT是一种多基因遗传疾病。主要组织相容性复合物(MHC，又称人类白细胞相关抗原，HLA)是最早被确认为HT的易感基因，也是对HT发生风险影响最强的一个基因。在欧美人中HLA-DR3、HLA-DR4、HLA-DR5与桥本甲状腺炎和产后甲状腺炎相关，HLA-DRB4*0101(DR53)与日本人的桥本甲状腺炎发病有关。细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)的3′UTR的SNP位点、TSH受体基因也同样是HT重要的易感基因，其他甲状腺球蛋白等多基因都可能与其发病相关。

富碘地区慢性淋巴细胞性甲状腺炎的发病率明显高于缺碘地区，对缺碘地区补碘后慢性淋巴细胞性甲状腺炎的发病率也明显上升。我国自从1996年开始实行加碘盐后也有同样情况出现。实验研究结果显示，碘过量时可对遗传易感动物细胞株引起甲状腺炎；同样约50%BB鼠的甲状腺组织内出现淋巴细胞浸润、Tg抗体升高。有研究认为过量碘可以增加甲状腺球蛋白的抗原性。上述各种报告均显示，膳食中的碘与本病的发生关系密切。

核辐射可能也是慢性淋巴细胞性甲状腺炎的一个致病因素。乌克兰核电站核泄漏事故后，受到核辐射的儿童中慢性自免疫性甲状腺炎的发病率明显增加，但是具体发病机制尚未清楚。此外硒缺乏、感染也是其中的重要环境因素。

另外，HT 多发于女性、单体 X 染色体的 Turner 综合征中自身免疫性甲状腺炎的高发病率均提示 X 染色体长臂上的遗传基因与其发病具有密切相关性，再是雌激素可以增强自身免疫反应。

2. 免疫机制 本病自身免疫异常机制，目前尚未完全明了。一般认为由于先天性甲状腺特异的 $CD4^+CD25^+$ 调节 T 淋巴细胞量或质的异常，引起自身免疫耐受破绽，甲状腺内大量淋巴细胞浸润，并产生各种抗甲状腺自身抗体，包括抗甲状腺球蛋白(Tg)抗体、抗甲状腺过氧化物酶(TPO)抗体，以及抗促甲状腺激素受体(TSHR)抗体等。TPO 抗体是补体固定的抗体，对甲状腺细胞有直接的细胞毒性破坏作用，因此高滴度 TPO 抗体是亚临床甲状腺功能减退症进展为明显甲状腺功能减退症的一个预测因子。Tg 抗体则是通过免疫复合物沉淀对甲状腺滤泡细胞产生毒性作用。而甲状腺刺激阻断抗体(TsBAb)可以阻断 TSH 与其受体结合，引起甲状腺功能低下。有研究报告日本、韩国的萎缩性甲状腺炎患者中 75% 以上 TsBAb 阳性。

不仅体液性免疫，细胞性免疫也参与桥本甲状腺炎的自身免疫反应。HT 甲状腺内浸润的 T 淋巴细胞是以与细胞免疫相关的 Th1 细胞为主。被激活的 Th1 细胞产生干扰素(IFN)-γ，刺激甲状腺滤泡细胞分泌白介素(IL)-1β，诱导桥本甲状腺炎的滤泡细胞 Fas 表达，Fas 与 Th1 细胞的 Fas 配体(FasL)相互作用引起的甲状腺细胞凋亡，是导致甲状腺组织破坏的一个重要通路，Bcl-2 等相关因子在其中起着调节作用。此外，IFN-γ、肿瘤坏死因子(TNF)-α 等细胞因子还诱导甲状腺滤泡细胞表达 TNF 相关性凋亡诱导配体(RAIL)、一个与 Fas 同源死亡配体，引起细胞凋亡，是导致甲状腺组织破坏的又一个通路。但是这些不同的通路在慢性淋巴细胞性甲状腺炎中，引起甲状腺组织破坏的程度以及范围目前尚未明了。而且不同通路的作用是因人而异的。

本病与 Graves 病同为器官特异自身免疫性甲状腺疾病。在同一患者中 Graves 病常可出现在桥本甲状腺炎之前或之后；Graves 病患者停止抗甲状腺药物后，在长期缓解中出现甲状腺功能减退症等，均显示两疾病关系密切、具有相同的自身免疫基础。此外，慢性淋巴细胞性甲状腺炎患者常常并发其他自身免疫疾病，如糖尿病 1 型、艾迪森病、类分湿性关节炎、恶性贫血、系统性红斑狼疮(参见“本篇第十四章多发性内分泌肿瘤”)等。

【病理】

甲状腺腺体表面苍白，切面均匀呈分叶状，无坏死。甲状腺整个或局部腺体内、间质内可出现弥漫性淋巴细胞、浆细胞等炎症细胞浸润，并形成生发中心淋巴滤泡；纤维增生；滤泡细胞萎缩或增生；细胞质呈嗜酸性变性(Hürth、Asanazy 细胞)。

【临床症状】

一般甲状腺呈对称性肿大、无疼痛、质地较坚韧，表面凹凸不平，肿大程度各种各样、从轻微到巨大至压迫气管等周围器官。也有少数患者由于病情发生急性变化，出现疼痛，有时伴有短暂的甲状腺毒症。约 10% 慢性淋巴细胞性甲状腺炎患者是萎缩性甲状腺炎，并一直被认为是甲状腺肿大型甲状腺炎的终末期，但是近年的研究结果则发现其可能与 TSH 受体非依赖性的甲状腺生长阻断抗体以及 TsBAb 的存在有关，个别患者由于血清中 TsBAb 与甲状腺刺激抗体(TsAb)交替出现，引起 Graves 病与萎缩性甲状腺炎在同一患者中交替变化。本病多数患者的甲状腺功能正常，也有相当部分患者具有亚临床甲状腺功能减退，但是进展缓慢，每年以 5% 进展为显性甲状腺功能减退症，故也称为潜在性自身免疫甲状腺炎。

此外，一些患者可出现甲状腺相关性眼病，占到甲状腺功能正常甲状腺相关性眼病的大部分。但是本病患者则较少出现局部胫前黏液性水肿。

【辅助检查】

慢性淋巴细胞性甲状腺炎患者中 90% TPOAb、20%～50% TgAb 的血清滴度升高，但是 TgAb 在诊断慢性自身免疫性甲状腺炎时，正确率比 TPOAb 更高。萎缩性甲状腺炎患者大都 TsBAb 阳性。处于亚临床甲状腺功能减退症时，TSH 水平轻微升高、而 T_3、T_4 水平则正常。显性甲状腺功能减退症时 T_3、T_4 水平降低，TSH 水平明显升高。

甲状腺同位素核素扫描显示核素分布不均匀，缺乏特异性。吸碘率在甲状腺功能低下以及萎缩性甲状腺炎的患者中减低。部分患者由于甲状腺分泌无活性的碘化物，则可引起吸碘率增高。

甲状腺超声波显像示腺体内部回声减弱、欠均匀、呈弥漫性改变。细针细胞穿刺活检的细胞涂片示成堆淋巴细胞，甲状腺腺滤泡细胞出现 Hürth 细胞样变化。

【诊断与鉴别诊断】

有甲状腺自身抗体(TPOAb、TgAb、TsBAb)阳性或甲状腺肿大(弥漫性、质地坚韧)的患者，无论其甲状腺功能如何，均可疑为本病，同时可进行超声波等进一步检查，必要时也可作细针细胞穿刺活检。此外须与以下疾病进行鉴别诊断：

1. 甲状腺恶性肿瘤 多为结节性、坚硬而固定、可有淋巴结肿大。甲状腺淋巴瘤是在慢性自身免疫性甲状腺炎基础上发生的，当慢性淋巴细胞性甲状腺炎的甲状腺肿快速增大，并有疼痛或压痛时，应作活检与甲状腺淋巴瘤以及其他甲状腺恶性肿瘤进行鉴别。

2. 单纯性甲状腺肿 甲状腺肿较柔软、甲状腺自身抗

体阴性，甲状腺功能也正常。

【治疗】

大多数慢性自身免疫性甲状腺炎患者甲状腺功能正常、甲状腺肿大也较轻微，所以无需治疗。对于明显甲状腺功能减退者应使用甲状腺素激素制剂予以替代治疗，一般可给予甲状腺片40～160mg/d，或左甲状腺素片（$L-T_4$）按体重1～2μg/(kg·d)。年龄大者、特别是伴有心血管疾病的患者应从小剂量（12.5～25μg/d）开始治疗。亚临床甲状腺功能减退症患者中TSH值＞10IU/L时，80%将发展成明显的甲状腺功能减退症，故也应予以替代治疗。

对于甲状腺肿大者，可以短期（6个月）使用甲状腺素激素制剂予以抑制治疗，以抑制TSH，缩小甲状腺肿。部分患者在使用抑制治疗6个月后，甲状腺肿可缩小30%。但由于甲状腺素激素制剂的种种副作用，以及疗效的不确定性，一般不常规或长期使用。少数压迫气管以及周围器官的巨大甲状腺肿，以及个别患者出现甲状腺肿伴持续性疼痛时，使用药物治疗后无效，可施以手术治疗。

四、无痛性甲状腺炎

无痛性甲状腺炎（painless thyroiditis），又称为寂静性甲状腺炎（silent thyroiditis），是由Hamburger于1971年首先报告与描述的。其临床特征为甲状腺一过性无痛性肿大与甲状腺功能异常（可出现甲亢、甲减、恢复正常三阶段）。此后Amino发现无痛性甲状腺炎与妊娠分娩及流产关系密切，并于1976年首先提出产后无痛性甲状腺炎、即产后甲状腺炎（postpartum thyroiditis，PPT）。而非产后无痛性甲状腺炎又被称为散发性无痛性甲状腺炎。

本病各年龄段都可发病，多发于20～50岁，男女比例是1∶7。

【病因与病理】

本病是自身免疫性甲状腺炎的一个类型，*HLA-DR3*、*HLA-DR4*、*HLA-DR5*为易感基因。一般认为本病是由于自身免疫异常（不明原因）加重，致甲状腺内滤泡细胞组织结构短暂、可逆的破坏，使甲状腺激素漏至循环中，引起短暂的甲状腺毒症。随后再出现一段时间的甲状腺功能减退症，因此也被认为是一种破坏性甲状腺炎。而PPT则被认为是妊娠期，母体免疫系统为对带有父系抗原的胎儿排斥最小，耐受程度达到最大，而处于适当抑制状态。产后免疫抑制解除，妊娠期间一直寄居于母体的组织中的胎儿微嵌合细胞对抗母体甲状腺抗原的免疫反应（类似于移植物抵抗宿主反应）得以激活；以及辅助T淋巴细胞（Th）的型转化（Th1→Th2）等引起的产后免疫反跳与此发病有一定的相关性。也有研究报告显示，吸烟是PTT发生的危险因子，吸烟者比非吸烟者更易发生PPT。吸烟可影响免疫系统，使肺单核吞噬细胞的清除功能发生变化，产生较多的细胞炎症因子。此外胺碘酮、α-干扰素、白介素、锂剂等药物均可引起无痛性甲状腺炎，但是确切的发病机制尚未明了。

【临床表现】

大部分患者常伴有无痛性及触痛的轻度甲状腺肿大，呈弥漫性、质地较硬。甲状腺功能变化为一过性甲状腺毒症或甲状腺功能减退症，呈单一或双相病程。典型双相病程是一过性甲状腺毒症之后出现甲状腺功能减退症。甲状腺毒症期一般持续2～6周，可出现心悸、乏力、怕热等Graves病甲亢样的症状，之后约40%患者可出现6～12个月的甲状腺功能减退症。少数患者的甲状腺功能减退症期发生先于甲状腺毒症期。也有一些患者此两个阶段彼此独立不相关或仅有甲状腺毒症期，或只是单纯甲状腺功能减退症期，有时类似于双相病程。多数患者甲状腺功能自行恢复正常，约20%患者成为永久的甲状腺功能减退症。产后甲状腺炎一般发生在分娩后1～6个月，80%患者在一年内甲状腺功能恢复正常，但是在以后的妊娠分娩后复发的概率是70%。胺碘酮、α-干扰素、锂等药物诱导的无痛性甲状腺炎可在服用药物后任何时间发生，持续时间也较长。各种类型甲状腺炎临床特征见表15-5-11。

表15-5-11 各种类型甲状腺炎临床特征

	临床表现	甲状腺功能	发病机制	血沉	白细胞计数
急性化脓性甲状腺炎	发热，甲状腺肿大伴疼痛	正常	感染（细菌）	明显升高	明显升高
亚急性甲状腺炎	发热，甲状腺肿大伴疼痛	短暂甲状腺毒症，甲减后恢复正常	感染（病毒可能）	明显升高	正常，或轻度升高
桥本甲状腺炎	甲状腺肿大	正常或甲减	自身免疫	正常	正常
无痛性甲状腺炎	甲状腺轻度肿大	短暂甲状腺毒症，甲减后恢复正常	自身免疫	正常	正常

【病理】

腺体内局灶性淋巴细胞、浆细胞浸润，但无生发中心淋巴滤泡形成；也无纤维增生和细胞质嗜酸性变性（Hürth、Asanazy 细胞）。

【实验室检查】

甲状腺毒症期，血清 T_3、T_4 水平均明显升高，血清 $T_3/T_4<20$。^{131}I 摄取率<5%、或摄锝率低下。大多数患者的 TPO 抗体、Tg 抗体阳性。偶有患者出现 TSH 受体抗体。血沉正常或轻微升高。

【鉴别诊断】

1. Graves 病　无痛性甲状腺炎甲状腺毒症期临床症状及生化异常（T_3、T_4 升高，TSH 降低）与 Graves 病甲亢（尤其是无突眼、甲状腺肿大不显著病例）非常相似，但由于两者发病机制、预后不一样，因此治疗方法也不同（前者只需对症处理，而后者则需 ATD 治疗），故临床上，两者的鉴别诊断则显得十分重要。虽然放射性同位素摄碘检查（吸碘率在 Graves 病升高，无痛性甲状腺炎则降低）是经典的鉴别诊断方法，但是在一部分患者如产后哺乳期是禁忌的。而 TRAb 检测、甲状腺彩色多普勒超声波检查（前者甲状腺内血供丰富、流速高，后者血供不丰富、流速低）则具有一定的鉴别诊断意义。

2. 桥本甲状腺炎　甲状腺功能减退症期的临床症状与桥本甲状腺炎引起的原发性甲状腺功能减退症同样严重，持续 4～6 个月后，大多缓解。但是有一部分患者需长期甲状腺激素替代治疗，常与原发性甲状腺功能减退症难以鉴别诊断。

【治疗】

无痛性甲状腺炎毒症期如症状明显，一般给予 β 肾上腺受体阻断药对症处理。而对于较严重、长久的甲状腺功能减退症可予以甲状腺激素替代治疗，替代治疗时间一般认为持续 6 个月后逐步判断是否有永久性甲减。

参考文献

1. 中华医学会内分泌学会.《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南. 中华内科杂志，2007，46：967-971.

2. 刘红，赵晓龙，吴晞. 彩色多普勒超声在 Graves 病与暂时性甲状腺毒症鉴别诊断中的临床意义. 中国临床医学杂志，2007，14：874.

3. Brent GA, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis//Kronenberg HM, Melmed S, Larsen PR, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia：Saunders，2011：406-439.

4. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al：Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis：Guidelines of the American thyroid association and American association of clinical endocrinologists. Thyroid，2011，21：593-641.

第七节　甲状腺结节和肿瘤

朱汇庆　周一鸣　林祥通

甲状腺结节是正常甲状腺组织中出现的局限性肿块，它可以是无功能性的（"冷结节"），也可以是有功能的（自主结节），不伴有（"热结节"）或伴有甲状腺激素分泌增多（毒性结节）。甲状腺结节是最常见的甲状腺疾病之一。流行病学数据依筛选方法和入选人群的不同而变化，目前常用筛选方法为体表触诊检查法和超声检查法，但结节发现率的高低受检查者水平和经验的影响。流行病学调查显示：碘充足地区触诊患病率女性 5%，男性 1%。也有报道成人可触及甲状腺结节的患病率为 4%～8%，尸检病理学为 50%。甲状腺癌的发生率逐年递增，以美国为例，2009 年甲状腺癌的新发病例数和死亡病例数分别是 37 200 例和 1630 例。虽然有的学者指出这种现象可能是因为筛查和检测手段的提高可以发现早期的患者。但是近年的研究报告显示甲状腺结节和甲状腺癌的发生率的确在升高，而并非单纯归因于早期筛查和检测手段的提高。至于是否结节单发多于多发，尚未确定。

【病因与恶变高危因素】

良性疾病

（一）单纯性甲状腺肿伴结节　为引起结节性甲状腺肿最常见的病因。病史一般较长，往往在不知不觉中渐渐长大，而于体检时偶然被发现。结节是腺体在增生和代偿过程中发展而成的，大多数呈多结节性甲状腺肿，少数为单个结节性。大部分结节为胶性，其中有因发生出血、坏死而形成囊肿者；久病者部分区域内可有较多纤维化或钙化，甚至骨化。由于结节的病理性质不同，它们的大小、坚度、外形不一。甲状腺出血往往有骤发肿痛史，触诊腺体内有囊性肿块感；有胶性结节者，质地较硬；有钙化及骨化者，质地坚硬。

（二）甲状腺炎伴结节

1. 亚急性甲状腺炎　结节的大小视病变范围而定，质地可较硬。有典型的病史，包括起病较急，有发热、咽痛及显著甲状腺区疼痛和压痛等表现。急性期，显像多呈"冷结节"，甲状腺摄 ^{131}I 率降低，血清 T_3 和 T_4 升高，呈"分离"现象，有助于诊断。

2. 慢性淋巴细胞性甲状腺炎　为对称弥漫性甲状腺肿，有时由于肿大不对称和表面有分叶，可状似结节，硬如橡皮，无压痛。此病多起病缓慢，呈慢性发展过程，但与甲状腺癌可同时并发，临床上不易作出鉴别，须引起注意。抗甲状腺球蛋白和微粒体抗体及抗甲状腺过氧化物酶抗体滴度常升高。甲状腺细针穿刺细胞学检查有助诊断。

3. 侵袭性纤维性甲状腺炎　结节坚硬且与腺体外邻

近组织粘连固定。起病和发展过程缓慢，可有局部隐痛和压痛，伴以明显压迫症状，其临床表现如甲状腺癌，但局部淋巴结不大，摄^{131}I率正常或偏低。

（三）甲状腺腺瘤　可发生于任何年龄，女性多见。腺瘤在大小和组织学特征各不相同，一般有完整的包膜，分三种主要类型：乳头状、滤泡性和 Hurthle 细胞性。根据滤泡的大小又将滤泡性腺瘤分为巨滤泡性或胶质性，胎儿性或小滤泡性及胚胎性，还有非典型腺瘤。乳头状瘤较少见，多呈囊性，又称乳头状囊腺瘤。滤泡性腺瘤最常见，组织高度分化接近正常组织。有些腺瘤不能浓聚^{99m}Tc 或^{131}I，甲状腺核素显像为功能丧失或“冷结节”，可致误诊为癌。事实上起初怀疑为癌的冷结节大部分为低功能腺瘤、出血性腺瘤和腺瘤囊肿变。临床上除触及颈部肿块外并无特殊表现。极少数较大的腺瘤可压迫气管，但罕见喉返神经受损。部分腺瘤可有浓聚碘的功能，扫描示“温结节”。血清甲状腺激素和 TSH 水平正常。随着时间的推移，结节进一步增大，释放甲状腺激素增加并足以抑制垂体 TSH 分泌，结节外甲状腺组织萎缩。显像时在结节区有放射性^{99m}Tc 或^{131}I的浓聚呈“热结节”，其中部分患者可能有甲亢表现，称高功能或毒性腺瘤。高功能腺瘤极少癌变。治疗一般做手术摘除腺瘤。对高功能腺瘤也可予^{131}I治疗，剂量较一般甲亢者大。但有时腺瘤由于出血、坏死、囊性变，可致功能部分或全部丧失。

（四）甲状腺囊肿　囊肿内含血液或清澈液体，与周围甲状腺组织分界清楚，可相当坚硬，直径很少>3～4cm，一般无压痛，无摄^{131}I或摄^{99m}Tc 能力，故在甲状腺显像图上系一种“冷”的结节，超声波检查常有助于诊断。临床上除甲状腺肿大和结节外，大多无功能方面的改变。

恶性肿瘤

（一）甲状腺腺癌　可发生在任何年龄，多见于年长者，高峰年龄出现于 49～69 岁的阶段，但年轻女性也不少见，女性发病数比男性高约 3 倍。恶性程度高的甲状腺癌少见于<40 岁的人，但年龄>40 岁后，甲状腺癌发生转移和死亡数上升。在单结节中远比多结节性甲状腺肿多见。根据形态分以下几种。

1\. 乳头状癌　从生物学特性的相似而言，此类肿瘤包括单纯性乳头状癌和混合性甲状腺癌。临床最常见，恶性程度也最低，大约占甲状腺癌的 50%～70%，此外作为隐性癌，在尸检中亦屡发现，占尸检的 6%～13%。任何年龄均可发病，但多见于儿童和年轻女性患者（40 岁前）。男女之比为 1∶2～1∶3。部分年轻患者在儿童时期曾有颈部 X 线治疗病史。乳头状癌生长缓慢，可在甲状腺内局限数年。病灶可经腺体内淋巴管扩散至腺体的其他部位或局部淋巴结。有时颈部淋巴结转移掩盖了原发病灶，故易忽视其性质。血行转移较少，如有则以肺转移为主；次为骨转移。随着年龄的增大，肿瘤恶性程度增高，偶可转为未分化癌，预后差。有时患者在甲状腺癌切除后，对侧腺体在若干年后出现复发癌。病理上可见分化良好的柱状上皮，呈乳头状突起，核清晰伴嗜酸性胞质（hurthle cell），常可见同心圆的钙盐沉积。有时伴有滤泡癌成分。甚至占较大比重。但只要查见磨砂玻璃样核的乳头状癌结构，不论其所占成分多少均应诊断为乳头状癌。临床上除扪及甲状腺结节及局部淋巴结肿大外，症状很少，有时甚至摸不到结节。乳头状癌可由 TSH 的刺激而生长。用甲状腺素可使之缩小。手术如包膜完整而无转移者，预后较好。如有血管侵犯，10 年存活率约 1/3。

2\. 滤泡细胞癌　占甲状腺癌的 10%～15%，多见于 40 岁以上患者，女性 2～3 倍于男性，儿童极少见。滤泡细胞癌很少从淋巴转移，一般通过血行远处扩散。特别扩散至骨骼、肺、肝等脏器。给予治疗剂量的甲状腺素可以抑制其扩散。病理所见可各处表现不一，有的部位组织几乎正常，有的部位则仅见有核分裂，也可见有 Hurthle 细胞，常可见到血管和附近组织的侵蚀，年老者更为显著。侵袭范围和程度决定滤泡细胞癌的预后。甲状腺滤泡细胞癌，多数伴乳头状癌夹杂而成混合类型。早期的滤泡细胞癌易与滤泡性腺瘤混淆，须镜检鉴别，部分滤泡细胞癌有转变成间变癌的可能。临床上患者主要有结节性甲状腺肿大，单结节多见，质硬如石，有时可累及整叶，后期可出现邻近组织侵蚀、疼痛以及远处的转移。滤泡细胞癌及其转移灶有摄碘功能，偶尔可引起甲亢。

3\. 未分化癌　占所有甲状腺癌的 5%～10%，通常见于 55 岁以后，女∶男为 1.3∶1 到 1.5∶1。恶性程度高，可分为几个亚型，以小细胞癌和巨细胞癌为最重要。常可迅速侵蚀毗邻组织和全身广泛转移，如皮肤、血管、食管、肺等。病理所见主要为含有许多核分裂的不典型细胞和多核巨细胞，恶性程度最大。有时以小细胞为主，不易与淋巴瘤区别。有些呈肉瘤样结构的癌，光镜下很难与肉瘤鉴别。电镜有助于鉴别。有时可见乳头状癌或滤泡状癌的成分，提示部分未分化癌是乳头状或滤泡状癌的退行性变（间变）。临床上患者常诉甲状腺肿块迅速增大、疼痛。侵及邻近组织，引起嘶哑、呼吸窘迫和吞咽困难。肿块大而压痛，与周围组织相固定，在吞咽时活动度差，质地硬如石，局部淋巴结肿大，也可向远处转移。一般情况下，未分化癌无浓聚碘的功能，扫描呈“冷结节”。治疗方面尽管原发病灶可被切除，但由于已有远处转移，总的效果欠佳。巨细胞腺癌多在诊断 6 个月内死亡。小细胞癌 5 年生存率约为 20%～25%。

4\. 甲状腺滤泡旁细胞癌　又称甲状腺髓样癌，约占甲状腺癌的 2%～3%。常在 50 岁以上患者中发病，女性略多。恶性程度较滤泡腺癌为高。甲状腺髓样癌一般分为散发型和家族型。散发型约占 80%，家族型占 20%。癌肿甚易侵蚀腺体内淋巴管，扩散至腺体其他部分及局部淋巴结，也同样可自血行扩散至远处。髓样癌一般无包膜。病理所见细胞形态和排列不一。细胞可为未分化，有核分裂，但无

坏死或多核细胞浸润。以淀粉样沉淀为常见。腺体的其他部位也可见到癌性病灶,有血管侵蚀。肿瘤及受累的淋巴结钙化是诊断的重要线索。临床上一般先有甲状腺坚硬结节或局部淋巴结肿大,有时也可发现远处转移灶。结节不摄碘,扫描时呈“冷结节”,肿瘤可分泌降钙素,故血中常可检出降钙素浓度增高,但血钙一般不低。甲状腺滤泡旁细胞属于 APUD 细胞系统。因此,肿瘤可以分泌血清素和 ACTH,表现有类癌瘤症状和库欣综合征。亦可分泌前列腺素、肾素和血管活性肠肽引起相应症状。20%～30%有腹泻,原因不明,可能与 5-羟色胺或前列腺素 E_2 及 $F_{2\alpha}$ 有关。也可以多发性内分泌腺综合征Ⅱa 型或Ⅱb 型发病,即同时伴有单侧或双侧嗜铬细胞瘤,甲状旁腺瘤及黏膜神经瘤。合并甲旁亢较常见。可有高钙症状、肾结石或肾钙质沉着,测定肿瘤细胞的 DNA 倍体、降钙素免疫活性和淀粉样染色,用以估计患者的预后。晚近,人们已用 *ret* 基因突变分析来诊断本病,并筛选家族成员中的高危对象。

(二)甲状腺淋巴瘤 甲状腺淋巴瘤罕见,占甲状腺癌1%～2%,男∶女为1∶3。可在桥本甲状腺炎基础上发病。是淋巴瘤中唯一女性发病为主的肿瘤。这与桥本甲状腺炎多发生于女性有关。病理间质内异型淋巴细胞呈弥漫性浸润,淋巴滤泡生发中心萎缩消失,淋巴细胞成堆或环状浸润,甲状腺滤泡上皮呈瘤样损害,在滤泡腔内血管壁浸润,尤其在肌层小血管壁淋巴细胞浸润。临床上桥本甲状腺炎或甲亢患者有迅速增大的甲状腺肿块,甲状腺扫描呈“冷结节”,免疫球蛋白标记为轻链单克隆者要考虑是否本瘤可能,进一步检查明确诊断。甲状腺淋巴瘤易与以小细胞为主的未分化癌混淆,须镜检病理鉴别。

【甲状腺结节恶变的高危因素】

1. 有甲状腺癌的近亲家族史。
2. 儿童时期有头颈部放射性外照射病史。
3. 儿童时期或青少年时期有辐射照射史。
4. 年龄<20 岁或>70 岁。
5. 结节明显增大。
6. 在既往甲状腺手术史中曾有甲状腺癌的病理诊断。
7. ^{18}FDG-PET 显像有明显浓聚^{18}FDG 的甲状腺结节。
8. 有甲状腺癌或多种内分泌肿瘤家族史(multiple endocrine neoplasia type 2,MEN_2),或者家族性甲状腺髓样癌相关的 RET 突变,或降钙素大于 100pg/ml。
9. 颈部有异常淋巴结。

【影像学检查】

(一)B 超检查 超声技术的快速发展,以及超声检查具有良好的分辨率和血供观察能力,且方法简便经济,使得超声检查已成为临床甲状腺结节诊断应用最广的影像学检查。高频线阵式探头的应用,使超声对甲状腺肿瘤的诊断取得了显著的效果,能够清晰显示病灶形态结构、大小、边界、有无包膜、内部回声、钙化和后方声影等。恶性病变多表现为结构致密的低回声区或结节,且形态不规整、边界不清晰或毛糙不规则,可对周围组织产生挤压。超声检查结节中微钙化诊断甲状腺癌的特异性为 85%～95%;结节边界不规则或不清楚诊断恶性的特异性为 83%～85%;结节内部血管紊乱诊断的特异性为 81%。但是上述征象的敏感性不高,分别只有 29%～59.2%,55.1%～77.5%,74.2%,因此在临床实践中必须注意各个征象相结合,而非依靠某一征象。

1. 彩色多普勒血流显像(CDFI) 绝大多数的恶性肿瘤用 CDFI 可探及血流信号,并以内部血流为主,一般而言结节越大、血流信号越丰富,且分布凌乱。近几年应用的新技术三维能量血管成像(3D-CPA)对甲状腺癌血流分布情况的显示明显高于二维彩色血流,其可以清楚显示肿瘤内明显增多、增粗的动脉及大量粗细不均、迂回紊乱的新生血管。临床实践中彩色多普勒血流显像必须与灰阶超声共同使用以诊断甲状腺结节性质。

2. 超声造影检查 分析造影剂通过组织的时间和研究它们的时间-强度曲线可提供定量和客观的信息。时间-强度曲线的形态可反映造影剂在灌注相和清除相的动力学状况。恶性肿瘤可能由于动-静脉短路和血流速度加快,所以显影时间早。甲状腺癌显影时间早,其峰值时间也早。

3. 超声引导下的细针抽吸细胞学检查(US-FNA) 由于其实时且可较为准确地到达所要抽吸的结节部位,在临床诊断中愈来愈受到重视。US-FNA 的主要指征有:①直径大于 10mm 的实性低回声结节;②超声检查怀疑囊外生长或颈部淋巴结转移的任何大小的甲状腺结节;③儿童或青春期有颈部放射线接触史的患者;甲状腺乳头状癌(PTC)、甲状腺髓样癌(MTC)或多发性内分泌肿瘤 2 型(MEN_2)患者的一级亲属;有甲状腺癌手术史者;在无任何干扰因素的情况下所测降钙素水平升高者;④直径虽小于 10mm,但超声检查发现有与恶性病变相关征象[低回声和(或)边界不规则、呈细长形、有微小钙化或结节内血流信号紊乱]的结节。

对于多结节性甲状腺肿:①当结节符合上述超声检查恶性征象时,须行 FNA 活检的结节极少需要超过 2 个;②当同位素扫描显示为“热”结节时,不行 FNA 活检;③若存在可疑淋巴结病时,应同时对肿大的淋巴结和可疑结节行 FNA 活检。对于混合性(囊实性)甲状腺结节:①对其中的实性部分行 UGFNA 活检;②同时将 FNA 活检样本和吸取的液体标本行细胞学检查。

FNA 的优点是方便、安全,但需要专门的细胞病理学医师参与。超声引导下的细针穿刺是诊断甲状腺癌的有用手段,但对滤泡状癌不能作出明确诊断,因为只有通过外科切除标本的组织学检查才能发现包膜和血管浸润。需要指出的是甲状腺结节超声检查的高检出率,就是在可触诊出的结节中恶性肿瘤的发生率也只有 5.0%～6.5%,因此

US-FNA 的临床使用必须严格掌握指征，尤其是须认真解读结节的超声影像学特征以判断结节恶性可能的高低。

鉴于超声对甲状腺癌的高度敏感性和特异性，临床医师已将超声检查列为体检和偶然发现甲状腺结节鉴别诊断的首选方法。但超声检查取决于操作者经验、技术熟练和精细程度、探头选择及检查时手法等众多因素。另外对于特殊病例结节性质难以明确的病变采用超声引导下的细针穿刺细胞学检查或手术探查应由临床医师根据病例具体情况衡量利弊合理选择。

（二）核素显像 甲状腺癌$^{99m}TcO_4^-$和^{131}I显像多表现为冷结节，其反映了结节的功能状态，但仅根据$^{99m}TcO_4^-$和^{131}I显像估计肿瘤的良、恶性是非常局限的，这是因为显像为“冷”结节中只有5%～15%为恶性可能，因此“冷”结节中恶性的预测值非常低。近几年应用^{111}In、^{99m}Tc标记生长抑素类似物奥曲肽（octreotide）显像，对于诊断甲状腺髓样癌和不摄取^{131}I的 DTC 取得较好的效果。需要指出的是，无论哪一种甲状腺亲肿瘤显像剂均有局限性，主要是少数良性病变亦呈部分浓聚（例如慢性淋巴细胞性甲状腺炎、腺瘤等），另外值得指出，核素显像的空间分辨率按目前仪器的水平为平均 10mm 左右，近年推出的 SPECT/CT 有利于形态与功能融合显像，除核素信息外，亦可获得相关 CT 诊断信息。因此当出现阳性结果时一定要结合其他影像学表现和血清 Tg、降钙素等指标综合分析。

^{131}I全身显像对甲状腺癌转移的探测可检查转移病灶有无摄取^{131}I功能。如只见残余正常甲状腺有摄^{131}I功能，而转移灶无摄^{131}I功能，则进一步可用^{131}I消除残余正常甲状腺。用^{131}I量可根据摄^{131}I功能和显像所见残余正常甲状腺的多少来估计，如有摄^{131}I功能的残余甲状腺，则需用^{131}I摧毁之后每月显像一次以观察转移灶是否有摄^{131}I功能，直至转移灶出现摄^{131}I功能方可行^{131}I治疗。

^{18}F脱氧葡萄糖（^{18}FDG）为葡萄糖的类似物，^{18}F可发出正电子，是葡萄糖代谢的示踪剂。血液中的^{18}FDG也经细胞膜上葡萄糖转运体（GLUT）进入细胞，在细胞内通过己糖激酶的作用生成 6-磷酸脱氧葡萄糖（DG-6-P）。后者不被细胞内的酶进一步代谢，因此在细胞内堆积，其数量与病灶细胞对葡萄糖摄取和利用能力相一致，恶性肿瘤的这种能力通常增高，因此^{18}FDG可作为示踪剂进行 PET 显像，通过观察^{18}FDG-6-P 在细胞内浓集的多少，判断肿瘤的良、恶性质。

^{131}I全身显像可以评价是否存在完整的钠/碘转运泵，对高分化、低度恶性的肿瘤诊断阳性率较高，而^{18}FDG-PET 对低分化、高度恶性的肿瘤敏感性高，因此，^{18}FDG-PET 不能完全取代^{131}I全身显像。部分甲状腺良性病变可以浓集^{18}FDG，特别是甲状腺腺瘤，可以表现很高的^{18}FDG摄取，标准摄取值（SUV 值）达到 3.0～6.0 以上（通常 SUV=2.5 作为良、恶性病变的诊断界限，SUV>3.0 通常考虑为恶性病变）。延时显像有助于鉴别诊断。部分 Graves 病甲亢和桥本甲状腺炎患者其甲状腺 FDG 摄取弥漫性增加。甲状腺^{18}FDG-PET 的假阴性主要见于生长慢、分化好的病灶或过小的原发或转移灶。一般不主张常规使用^{18}FDG-PET 诊断原发甲状腺癌，尤其是分化好的甲状腺滤泡癌和甲状腺乳头状癌，但对于未分化癌、髓样癌，^{18}FDG-PET 检查有意义。^{18}FDG-PET 在甲状腺癌术后复发和转移灶的检测可作为^{131}I全身显像的补充，适用于：①血清 Tg 水平升高，但^{131}I全身显像阴性而疑有甲状腺癌复发和远处转移癌灶者。②甲状腺髓样癌术后血清降钙素水平升高患者转移病灶的探测。③^{131}I全身显像已发现肿瘤复发或转移，^{18}FDG-PET 有可能发现更多的转移病灶。重组人促甲状腺激素（rhTSH）可刺激 DTC 对 FDG 的摄取，从而提高^{18}FDG-PET 诊断的准确性。总之，^{18}FDG-PET 显像不是诊断甲状腺癌和转移病灶的第一线方法，但对探测甲状腺癌的微小转移病灶有优势，并有助于治疗方案的确定。

（三）CT 和 MRI CT 可清楚显示甲状腺的解剖形态，判断甲状腺病变对邻近器官的影响，明确肿瘤有无邻近淋巴结、血管或胸腔上部侵犯转移等方面具有较高的临床价值，但有一点须注意的就是碘增强剂对甲状腺疾病的影响。多层螺旋 CT 因其无运动伪影、可在任意层面重组影像等优势增强了 CT 的诊断价值。CT 灌注显像可在显示形态学变化的同时反映生理功能，以了解肿瘤间质血管分布情况，并能定量地了解肿瘤微血管功能状态。

MRI 具有软组织对比度佳及区分不同来源组织能力强的特点，但 MRI 对局灶性病变的诊断敏感性欠佳，在确定钙化方面有一定的不足。MRI 技术发展迅速，功能性 MRI 显像技术如弥散加权成像技术（DWI）与灌注加权成像（PWI）、磁共振波谱分析（MRS）用于甲状腺结节的诊断和鉴别诊断。个别单位虽积累一些经验，但目前国内临床上尚未列入一线常规检查。

各种新的甲状腺成像技术必将不断涌现，它们在不断丰富临床医师的检查手段的同时，也带来了如何合理运用的新问题。了解各种成像的机制，掌握各种检查的信息含义，明确各种检查在甲状腺疾病诊断中所处的地位和作用。遵照循证医学的原则，充分发挥各自的特长，一定会把甲状腺结节的诊断和鉴别诊断提高至一个新水平。

【诊断与鉴别诊断】

结节性质有各种各样，在临床上区别结节为良、恶性，有时相当困难。由于癌的发病数在单个结节性甲状腺肿远比多结节性甲状腺肿为高。有报告多达约 10%的单个结节为癌，因而，有人主张凡是单个结节，应一概作预防性手术切除，以避免漏诊或延迟对甲状腺癌的诊断。也有相反的意见，认为既然良性结节远比恶性结节多见，应当先给予抑制量的甲状腺激素治疗，经过若干时间，如结节不明显缩小，或继续长大者，则做手术切除。大多数学者认为这样简单化的处理是不妥当的，应根据患者的具体情况，作具体的分析，而后分别给予不同的处理。美国内分泌医师协会、内分泌学会和欧洲甲状腺学会共同就甲状腺结节诊断制订了

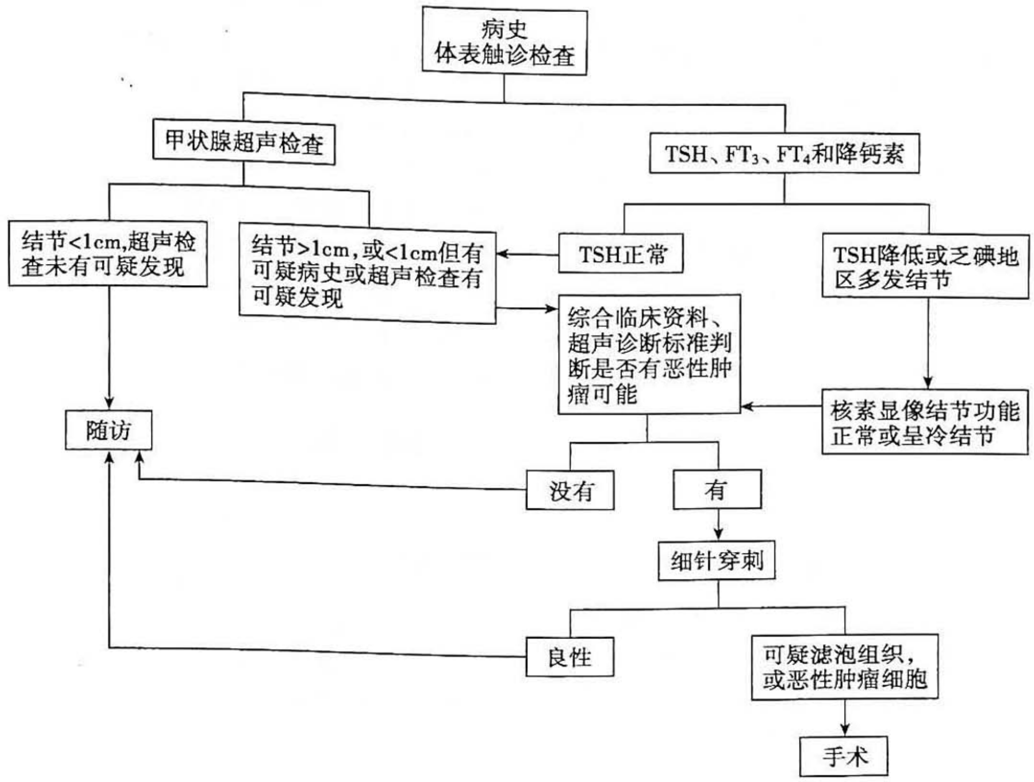


图 15-5-11 AACE/AME/ETA 共同制订的甲状腺结节诊断路径图

需要指出的是当甲状腺单结节临床资料以及影像学资料均提示恶性可能性大时,无论结节细针穿刺结果如何都建议手术。甲状腺结节一次细针穿刺诊断未明时,重复细针穿刺就显得非常重要,约 50%患者都会在重复穿刺后取得满意的诊断。甲状腺结节细针穿刺应在超声引导下进行,以提高准确性

一个诊断路径可供参考(图 15-5-11)。

临床上区别甲状腺结节良、恶性的诊断及决策总结如下:

1. 年龄和性别 甲状腺癌可发生于任何年龄,虽多见于年龄大的人,但是对于年龄小于 35 岁的年轻患者也应保持足够的警惕性,发病数以女性比男性多见。

2. 甲状腺癌的发病数,在单个结节远比多结节性甲状腺肿多见。

3. 结节的大小与癌的发生之间没有必然关系,在多发性甲状腺结节中,US-FNA 对象的确定应依据超声影像学特征而非结节的大小。

4. 一个质地较软、光滑、可活动的结节,大多为良性(未分化癌如有坏死或出血,可相当软)。一个坚硬、固定、不痛的结节,当以恶性的机会大(但有例外)。

5. 长得快的结节提示为癌肿,但急骤长大伴疼痛的甲状腺肿系腺瘤内出血或急性甲状腺炎,而非癌肿。

6. 甲状腺肿,而同时邻近颈淋巴结肿大者,应考虑为癌。

7. 经足量甲状腺激素抑制治疗 2～4 个月,结节无明显缩小或反而增大者,应考虑为癌。

8. 甲状腺结节引起显著压迫症状或声音嘶哑者,应考虑恶性病变可能大,而应行手术治疗。

9. 甲状腺核素显像示单个"热结节",常为良性伴功能亢进;"温结节"多见于良性肿瘤,但由于受显像仪器分辨率的影响或其表面有正常甲状腺组织的覆盖。一个很小的且位于甲状腺深部,无摄^{131}I 功能的"冷结节",在显像图上有时会显示"温结节",造成假象,分析结果时,宜加注意。单个"冷结节",有癌的可能,但不一定是癌。如结节内发生出血、囊肿性等改变,也可为"冷结节"。甲状腺癌一般不像正常甲状腺组织那样能浓集^{131}I,因而在甲状腺扫描图上常呈现为低或无功能的"凉"或"冷"结节,但极个别由于甲状腺癌可发生于高功能性的结节中,因此,存在高功能的结节,并不能完全除外恶性的可能性。

10. 其他特殊检查 血清降钙素升高,常见于髓样癌;抗甲状腺球蛋白和抗微粒体抗体滴度升高有利于诊断慢性淋巴细胞性甲状腺炎,具有相对特异性。其他有 CT 检查、MRI 检查、甲状腺癌阳性显像、PET/CT 检查等;血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin,TG)RIA 对诊断甲状腺癌转移有重要参考价值。

11. 甲状腺超声检查 对绝大多数结节而言,可以较清楚地显示结节内部的性质及血流状况,因此对甲状腺结节的良、恶性判别有很好的帮助。

12. 对于甲状腺意外瘤:①其处理应依据甲状腺结节的诊断标准;②对 CT 或磁共振成像(MRI)所发现的意外瘤,在行 US-FNA 前应先行超声检查;③对经^{18}F-FDG 正电子发射断层扫描(PET)检查所发现的意外瘤,由于其内葡萄糖代

谢较高有恶变可能，因此应同时行超声检查和US-FNA。

13. 当遇较复杂的病例可行超声引导下的细针穿刺细胞学检查以明确结节的性质。此检查不但有助于单发甲状腺结节良、恶性的鉴别，而且对慢性淋巴细胞性甲状腺炎尤其有帮助。甲状腺细针穿刺细胞学检查对甲状腺结节性质是可以给出明确诊断的检查，在临床实践中尤宜加以重视。此方面研究已较深入，国内外近年文献及指南均已有推荐。以循证医学为依据，结合国情，多个学会（肿瘤外科、内分泌、影像学）共同制订甲状腺结节与甲状腺癌诊治指南，无疑是今后努力的方向。

【治疗】

甲状腺癌确诊后，一般均需手术治疗。术前用甲状腺激素进行抑制性治疗，使手术操作变得容易，也可减少肿瘤扩散的可能。手术中应行冰冻切片，以决定是否作根治手术，术后应作石蜡切片以求准确病理结果。甲状腺癌肿患者应进行甲状腺全切除及其他根治手术，并在术后4周时，行^{131}I全身扫描在甲状腺及转移病灶中搜索放射性活性。手术治疗后的处理主要是放射性碘和甲状腺激素抑制治疗。对于疑似肿瘤而又不能或不愿做活检者，则可使用甲状腺激素抑制肿瘤3个月。肿瘤中结节缩小，则应长期继续用药；如结节未缩小或更增大，应即考虑手术治疗。如结节有功能，虽无恶性证据，也应手术治疗。

全切除术后，血清甲状腺球蛋白仍增高，提示有残余癌组织。如发现甲状腺部位尚有具吸碘功能的病变残留，即可使用大量放射性碘以去除残余甲状腺组织。按病灶情况，一般剂量在50～150mCi，次日继以甲状腺激素充分抑制治疗，使血清TSH降至测不出水平。甲状腺素每天需用300μg以上，或甲状腺干制剂每天120～240mg。患者每2～3个月详细检查一次，包括甲状腺球蛋白测定及全身^{131}I扫描，因为接受抑制治疗的患者血清甲状腺球蛋白值升高表示存在转移灶。如无转移灶发现，继续甲状腺激素治疗，直至下一次^{131}I扫描检查前4周，改用三碘甲状腺原氨酸，后者在扫描前10天停用。如有复发，则需再用较前更大剂量的放射性碘，总剂量宜在500mCi左右。有些患者，^{131}I扫描没有可证明的病灶转移，但血清甲状腺球蛋白升高，有条件者可用^{18}FDG-PET扫描检查以查明分泌甲状腺球蛋白的转移癌的部位。

参考文献

1. Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. J Endocrinol Invest, 2010, 33(5 Suppl): 1-50.

2. Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94: 1748-1751.

3. Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, et al. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. Thyroid, 2008, 18: 523-531.

4. Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, et al. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ, 2007, 334: 514.

5. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. Cancer, 2007, 111: 508-516.

第六章　甲状旁腺疾病

15

第一节　概　　述

杨叶虹　沈稚舟　朱禧星

【解剖与组织学】

人类的甲状旁腺一般为4枚（93.5%），位于甲状腺后壁两侧。正常成人每个甲状旁腺大小约6.5mm×3.5mm×1.5mm，平均重25mg（范围10～40mg）。腺体有较丰富的血液供应，主要由以下两种细胞组成。①主细胞：为分泌甲状旁腺激素（parathyroid hormone，PTH）的细胞。由于胞质的染色不同，可区分为明细胞（light cells）和暗细胞（dark cells），暗细胞可能是处于静止状态，含颗粒较多，着色较深。明细胞可能系活动的主细胞，胞质内的分泌颗粒大多被释放而较少，着色较浅。②嗜酸性细胞：含嗜酸性颗粒，胞体较大，胞质呈嗜酸性染色反应。这种细胞散布在主

细胞之间或三五成群。可能是老化了的主细胞，无分泌功能。

【甲状旁腺激素的合成和生理】

甲状旁腺激素（parathyroid hormone，PTH）在主细胞内合成，先合成前甲状旁腺激素原，该激素前体系由115个氨基酸的多肽分子组成，以后经酶转变为90氨基酸的甲状旁腺激素原，然后移行至高度分化的高尔基体，经裂解转变为84个氨基酸的甲状旁腺激素（PTH）。PTH释放入血循环后迅速进行第二次裂解，仅10%保持原形。其余转变成三种肽段，其中含有羧基端和中段部分的肽段占多数。PTH的氨基端1～34个氨基酸系PTH的完整生物活性基团，但免疫活性小。羧基端为免疫活性基团，活性占PTH的80%，此在应用放免法测定PTH时有重要性，但与N-端的活性基团意义不同。目前也认为PTH分子活性主要与位于肽段前端的前6个氨基酸尤其是第1个氨基酸（丝氨酸）有关。1-84 PTH通过经典PTH-1受体途径活化细胞信号传导通路中的腺苷环化酶，使腺苷三磷酸转变为环化单磷酸腺苷（cAMP），从而使线粒体内钙离子逸出，进一步提高细胞质内钙离子浓度。由cAMP和钙调素、Ca^{2+}复合体激活蛋白激酶引起一系列生理效应，详见“第十四篇代谢性疾病第二章水和电解质代谢紊乱”。1-84 PTH又称为环化酶活化性PTH（cyclase activating PTH，CAP）。而7-84 PTH则可能与PTH羧基端受体结合发挥作用，该通路不激活环化酶，被称为环化酶抑制性PTH（cyclase inactive PTH，CIP），可对抗1～84 PTH活性。

【甲状旁腺的调节】

（一）血清钙离子浓度 此是调节甲状旁腺功能的主要因素。血钙过低时可刺激甲状旁腺增生和促进PTH分泌，同时抑制降钙素（CT）的合成和分泌、引起血钙升高，血钙过高时则可抑制PTH和刺激CT的合成和分泌，使血钙向骨骼转移而趋于降低。

（二）降钙素 可刺激PTH的分泌，可能通过血钙过低刺激甲状旁腺分泌所致。

（三）血清1,25-二羟胆骨化醇[$1,25\text{-}(OH)_2D_3$] 增多后，可抑制PTH的分泌，甲状旁腺中有维生素D受体。

（四）血磷、血镁浓度 血磷浓度增高可促进PTH的分泌，血镁浓度降低则可抑制PTH分泌。

总之，甲状旁腺分泌PTH主要受血清钙离子浓度的调节。降钙素可促进甲状旁腺分泌PTH，而维生素D则有抑制PTH分泌的作用。

第二节 甲状旁腺功能减退症

杨叶虹 沈稚舟 朱禧星

甲状旁腺功能减退症（hypoparathyroidism）指甲状旁腺素（PTH）缺乏和（或）PTH效应不足引起的临床综合征。

【病因与分类】

自腺体至靶组织细胞之间任何环节的缺陷均可引起甲状旁腺功能减退症（甲旁减）。甲旁减可据血清免疫活性PTH（iPTH）水平的高低，分为减少、正常和增多性甲状旁腺功能减退症，见表15-6-1；也可按发病情况分为PTH缺

表15-6-1 甲状旁腺功能减退症分类及鉴别

类型和病理生理	主要缺陷	体态异常*	血钙过低和血磷过高	Gs蛋白亚基缺乏	对外源性PTH反应性	
					尿磷增多	尿cAMP增多
iPTH降低性甲状旁腺功能减退症						
1. 手术、放射性核素、肿瘤等所致	甲状旁腺损伤和破坏	-	+	-	+	+
2. DiGeorge征	甲状旁腺胚胎发育障碍	-	+	-	+	+
3. 特发性						
(1) 家族性（性连锁隐性，常染色体隐性和显性遗传，可能为自身免疫性）	甲状旁腺萎缩	-	+	-	+	+
(2) 散发性（自身免疫）	同上	-	+	-	+	+
4. 血钙过高孕母所产新生儿	PTH分泌暂时受抑制	-	+	-	+	+

续表

类型和病理生理	主要缺陷	体态异常*	血钙过低和血磷过高	Gs蛋白亚基缺乏	对外源性 PTH 反应性	
					尿磷增多	尿 cAMP 增多
iPTH 正常性甲状旁腺功能减退症，假-假性甲状旁腺功能减退症	遗传性体态异常，生化正常	+	−	+	+	+
iPTH 增高性甲状旁腺功能减退症						
1. 假性甲状旁腺功能减退症Ⅰa 型	靶组织(骨和肾)细胞受体对 PTH 均无反应	+	+	+	−	−
2. 假性甲状旁腺功能减退症Ⅰb 型		±	+	−	−	−
3. 假性甲状旁腺功能减退症Ⅰc 型		+	+	−	−	−
4. 假性甲状旁腺功能减症Ⅱ型	靶细胞内对 cAMP 无反应	±	+	−	滴钙后+	+

注：* 矮体型，圆脸，智力减退，斜视，短指(趾)，掌骨畸形等

乏和 PTH 抵抗。

（一）**PTH 合成减少**

1. 特发性甲状旁腺功能减退症　较少见，可为遗传性或散发性。散发者多系自身免疫性疾病。可同时合并甲状腺和肾上腺皮质功能减退、1 型糖尿病，为多发性内分泌腺功能减退症；有的患者血中尚可检出抗胃壁细胞、甲状旁腺、肾上腺皮质和甲状腺的自身抗体。遗传性甲状旁腺功能减退症患者可为 PTH 生物合成环节异常，或钙受体的激活突变导致低钙血症时患者的 PTH 分泌仍然持续抑制。可合并其他器官异常，如 DiGeorge 征及线粒体病；也可单独存在不伴其他缺陷。遗传方式可为常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传或 X-连锁性遗传等多种。

2. 继发性甲状旁腺功能减退症　较为常见，多为甲状腺手术时误将甲状旁腺切除、损伤及有关血管受损所致。因血供受损或腺体的机械损伤所致的短暂的甲状旁腺功能减退症更为常见。如腺体大部或全部被切除，常致永久性甲状旁腺功能减退症，约占甲状腺手术中的 1%～1.7%。头颈部其他肿瘤的手术、甲状腺功能亢进症接受放射性碘治疗后，或因浸润性病变如癌转移、血色病、结节病等累及甲状旁腺时可继发甲状旁腺功能减退症。

（二）**PTH 分泌减少**　PTH 释放需要镁离子存在，低镁血症可引起 PTH 分泌减少或者不适当地"正常"，补充镁后 PTH 释出增加。在慢性胃肠道疾病、营养缺乏或顺铂治疗的患者中可见严重低镁血症所致 PTH 分泌减少。低镁还可影响 PTH 在骨骼和肾脏的效应环节，加重低钙。

（三）假性甲状旁腺功能减退症　如假性甲状旁腺功能减退症Ⅰ型和Ⅱ型，以及假-假性甲状旁腺功能减退症(pseudo-pseudohypoparathyrodism)见后节。

【病理与病理生理】

手术后发生者，残留腺体呈萎缩及变性；病因未明者，腺体外观虽正常，但腺细胞大部分为脂肪组织所替代，甲状旁腺激素分泌不足或缺如，骨钙动员及肠钙吸收均减少，血钙降低，尿磷廓清减少，血磷浓度增高。血钙过低促使神经肌肉的应激性增加，可致麻木刺痛或甚而肌肉痉挛，手足搐搦，尿钙显著减少，长期缺钙更引起皮肤、毛发、指甲等外胚层组织病变，小儿牙齿发育不全。

【临床表现】

主要由于长期血钙过低伴阵发性加剧引起下列症状。

（一）神经肌肉症状　神经肌肉应激性增加所致，轻症仅有感觉异常，四肢刺痛、发麻、手足痉挛僵直，易被忽视或误诊。当血钙降低至一定水平时(8mg/dl 以下)常出现手足搐搦发作，呈双侧对称性腕及手掌指关节屈曲，指间关节伸直，大拇指内收，形成鹰爪状；此时双足常呈强直性伸展，膝关节及髋关节屈曲；严重病例全身骨骼肌及平滑肌痉挛，可发生喉头和支气管痉挛、窒息等危象；心肌累及时呈心动过速，心电图示 QT 间期延长，主要为 ST 段延长，伴异常 T 波；膈肌痉挛时有呃逆；小儿多惊厥，大多系全身性，像原因不明性癫痫大发作而可无昏迷、大小便失禁等表现。上述症状均可由于感染、过劳和情绪等因素诱发。女性在经期前后更易发作。血钙在 1.75～2.0mmol/L(7.0～8.0mg/dl)左右，临床上可无明显搐搦，称为隐性搐搦症，若诱发血清游离钙降低或神经肌肉应激性增高时可发作，下列试验可使隐性者显示其病情：

1. 面神经叩击试验(Chvostek 征)　以手指弹击耳前面神经外表皮肤，可引起同侧口角或鼻翼抽搐，重者同侧面部肌肉亦有抽搐。

2. 束臂加压试验(Trousseau 征)　将血压计橡皮袋包绕于上臂，袋内打气以维持血压在舒张压及收缩压之间，减少以至停止上臂静脉回流 3 分钟，可引起局部手臂的抽搐。

（二）精神症状　于发作时常伴不安、焦虑、抑郁、幻

觉、定向失常、记忆减退等症状，但除在惊厥时，少有神志丧失。精神症状可能和脑基底核功能障碍有关。

（三）外胚层组织营养变性及异常钙化症群　甲状旁腺功能减退如为时过久，常发现皮肤粗糙，色素沉着，毛发脱落，指（趾）甲脆软萎缩，甚而脱落；眼内晶状体可发生白内障。病起于儿童期者，牙齿钙化不全，牙釉质发育障碍，呈黄点、横纹、小孔等病变。患儿智力多衰退，脑电图常有异常表现，可出现癫痫样波（不同于原因不明性癫痫，于补钙后，癫痫样波可消失），头颅X线片可见基底节钙化，骨质也较正常致密，有时小脑亦可钙化。

（四）心脏表现　长期低血钙可致心肌收缩力严重受损，致甲旁减性心脏病。

此外，在特发性甲状旁腺功能减退症中，容易出现贫血、白色念珠菌感染等表现，尚可同时伴随Schmidt综合征，即甲状腺功能减退症伴肾上腺皮质功能减退症和（或）1型糖尿病。

【实验室检查】

（一）血　血清钙常降低至2.0mmol/L（8.0mg/dl）以下，主要是钙离子浓度的降低。血钙过低者宜同时测定血浆蛋白质，以除外因蛋白质浓度低下而引起的钙总量减低。成年患者血清无机磷上升，幼年患者中浓度更高。血清碱性磷酸酶常正常或稍低。除假性甲旁减，血清免疫活性甲状旁腺素（iPTH）水平降低。

（二）尿　当血钙浓度低于1.75mmol/L（7mg/dl）时，尿钙浓度显著降低或消失，草酸铵盐溶液定性试验呈阴性反应。

（三）Ellsworth-Howard试验　静注外源性PTH后测定注射前、后尿cAMP以及尿磷，可据不同反应鉴别不同类型（表15-6-1）。

【诊断与鉴别诊断】

甲状腺手术后发生者可根据手术史诊断。特发性患者症状隐潜者易被忽略，误认为神经症或癫痫者并不鲜见。但如能进行多次血和尿的检验，则大多数均能及时发现血钙过低性搐搦，上述诱发试验可帮助诊断。主要诊断依据有：①无甲状腺手术或前颈部放射治疗等病史；②慢性发作性搐搦症；③血钙过低，血磷过高；④除外可引起血浆钙离子过低的其他原因，如肾功能不全、脂肪痢、慢性腹泻、维生素D缺乏症及碱中毒等；⑤血清iPTH显著低于正常或缺如；⑥Ellsworth-Howard试验有排磷反应；⑦无体态畸形，如身材较矮、指（趾）短而畸形或软骨发育障碍等。

特发性甲状旁腺功能减退症尚须和假性甲状旁腺功能减退症Ⅰ型和Ⅱ型、假-假性甲状旁腺功能减退症等鉴别。此外尚须和其他原因引起的手足搐搦症相区别。特发性体质性易痉症（spasmophilie constitutionnelle idiopathique）系一慢性体质性神经-肌肉过度应激状态，伴失眠、蚁痒及痉挛等神经症表现，并可出现典型的手足搐搦症，血浆钙、镁浓度均正常，但红细胞内镁含量减低，此病虽不多见，也须和特发性甲状旁腺功能减退症相鉴别。

【防治】

在甲状腺及甲状旁腺手术时，避免甲状旁腺损伤或切除过多。治疗考虑以下几个方面：

1. 钙剂　急性低钙血症搐搦发作期须立即处理。应即刻静脉缓慢注射10%葡萄糖酸钙10ml，如不能缓解，可在密切监测血钙的同时，继续静脉使用10%葡萄糖酸钙。必要时辅以镇静剂，如苯巴比妥钠或苯妥英钠肌注。间歇期治疗的目的在于维持血钙在正常浓度，降低血磷，防止搐搦及异位钙化。宜进高钙、低磷饮食，不宜多进蛋黄及菜花等食品。钙剂每天补充1～3g元素钙。可选择葡萄糖酸钙（含元素钙93mg/g）、乳酸钙（含元素钙130mg/g）、碳酸钙（含元素钙400mg/g）等。碳酸钙需要在酸化的环境中吸收，胃酸分泌不足者吸收不佳。

2. 镁剂　少数患者，经上述处理后，血钙虽已提高至正常，但仍有搐搦症则应怀疑可能伴有血镁过低症，应使用镁剂，如50%硫酸镁10～20ml加入500～1000ml 5%葡萄糖液中静脉滴注，或用50%硫酸镁溶液肌肉注射，剂量视血镁过低程度而定，治疗过程中须随访血镁以免过量。

3. 维生素D及其活性代谢产物　如属术后暂时性甲状旁腺功能减退症，则在数日至1～2周内，腺体功能可望恢复，故仅须补充钙盐，不宜过早使用维生素D（作用可达数月至1年），以免干扰血钙浓度，影响诊断，如1个月后血钙仍低，不断发生搐搦，应考虑为永久性甲状旁腺功能减退症，则须补充维生素D，提高血钙，防止搐搦发作。由于PTH缺乏，血磷高，25-OH-D_3转换为1,25-$(OH)_2D_3$减少，故本病对维生素D治疗表现为抵抗。严重者须长期补充活性维生素D。可供使用的药物有骨化醇（维生素D）、骨化二醇、双氢速甾醇（dihydrotachysterol，又称AT10、DHT）及骨化三醇（罗钙全）。AT10起始剂量每日0.8～2.4mg，数天后改维持剂量（每日0.2～1mg），根据血钙水平调整。骨化三醇（罗钙全）起始剂量为每日0.25μg，常用量为0.25～1.0μg/d。维生素D、1α-(OH)D_3及1,25-$(OH)_2D_3$过量均可引起血钙过高症，日久伤及肾脏，并可因钙、磷浓度增高，发生异位钙化，故宜在用药期间观察尿钙及血钙变化，调整药量。

近年来也有学者尝试使用人工合成的PTH 1-34（hPTH 1-34）治疗甲状旁腺功能减退症，观察到骨量和骨转换的增加，减少了传统治疗中尿钙排泄过多和泌尿系统结石的机会。在PTH的使用方式上有学者比较了使用泵和每日两次皮下注射PTH的效果，观察到泵治疗对骨转换正常化的作用更为有效。PTH替代治疗在甲状旁腺功能减退症中的使用价值研究目前例数仍较少，尚有待进一步观察。

第三节　假性甲状旁腺功能减退症

杨叶虹　沈稚舟　朱禧星

假性甲状旁腺功能减退症（pseudohypoparathyroidism，PHP）主要包括以下两组类型。

【假性甲状旁腺功能减退Ⅰa、Ⅰb、Ⅰc型和Ⅱ型】

此两型均有：①由遗传缺陷所致的体态异常，如身材矮小、圆脸、斜视、短指（趾）、掌骨畸形、智力减退等；②周围组织（肾和骨）对 PTH 完全或部分性无生理效应，故血清钙、磷和 AKP 改变均和真性甲状旁腺功能减退症相同，因而甲状旁腺组织增生，血清 PTH 分泌代偿性增高。Ⅰa 型常可同时伴其他激素抵抗如 TSH、胰高血糖素、促性腺激素抵抗等而出现相应的功能低下，由 $G_s\alpha$ 基因突变导致；Ⅰb 型大多不伴其他激素抵抗，不一定伴有体态异常，其遗传缺陷定位于常染色体 20q13.3；另有少数患者有典型的体态异常和 PTH 抵抗表现，但是检测 $G_s\alpha$ 功能正常，称为Ⅰc 型。Ⅰ型病例的缺陷主要在于骨和肾的细胞膜受体，cAMP 生成障碍，故对 PTH 为完全性无反应。而Ⅱ型病例则主要缺陷在于靶组织细胞对 cAMP 无反应，故仅于滴注外源性 PTH 同时滴注钙才有尿磷增多反应，据此和体态改变也可和真性特发性甲状旁腺功能减退症相区别。

假性甲状旁腺功能减退症的处理，基本上与特发性甲状旁腺功能减退症相同，血生化维持正常后，PTH 代偿性分泌增多也可得到纠正。

【假-假性甲状旁腺功能减退症】

又称 Albright 骨营养不良症（osteodystrophy）。本病特点为有上述体态异常，但无生化改变。在假性甲状旁腺功能减退症的患者亲属中可发现本病，故有人认为本病和假性甲状旁腺功能减退症均为遗传缺陷性疾病，但后者为充分发展的类型，除体态变化外尚有生化异常，而本病则仅有体态异常。

本组患者的病因主要由于 $G_s\alpha$ 蛋白遗传缺陷所致。当患者从父亲处遗传突变的 $G_s\alpha$ 基因时表现为假-假性甲状旁腺功能减退症；而当 $G_s\alpha$ 突变来源于母亲时则表现为假性甲状旁腺功能减退症Ⅰa 型。在假-假性组中，虽无电解质异常改变，仍有 $G_s\alpha$ 蛋白的缺乏，因而可能尚有其他独立的遗传等位基因缺陷，方能充分解释电解质代谢紊乱。

假-假性甲状旁腺功能减退症仅有体态改变而无生化异常，无需特殊治疗。

参考文献

1. Goldman L, Schafer AI. Cecil Textbook of Medicine. 24th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2012: 1591-1601.

2. Gafni RI, Brahim JS, Andreopoulou P, et al. Daily parathyroid hormone 1-34 replacement therapy for hypoparathyroidism induces marked changes in bone turnover and structure. J Bone Miner Res, 2012, 27(8): 1811-1820.

3. Winer KK, Zhang B, Shrader JA, et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab., 2012, 97(2): 391-399.

第四节　甲状旁腺功能亢进症

张朝云　俞茂华　朱禧星

甲状旁腺功能亢进症（hyperparathyroidism），简称甲旁亢，是一组由于甲状旁腺分泌过多甲状旁腺激素（parathyroid hormone，PTH）而导致骨质吸收及高钙血症引起的具有特殊症状和体征的临床综合征。可分为原发性、继发性、三发性以及假性四种。

一、原发性甲状旁腺功能亢进症

【病因与病理】

原发性甲状旁腺功能亢进症是由于甲状旁腺腺瘤、增生、肥大或腺癌所引起的甲状旁腺激素分泌过多，其病因尚不明。近年来研究发现，电离辐射可能与其相关，特别是在儿童时期接触辐射者，其甲状旁腺功能亢进的发病增加与剂量相关。分子遗传学研究发现两个抑癌基因 MEN_1 和 *HRPT2* 的突变与家族性及散发的原发性甲状旁腺功能亢进相关，原癌基因 *RET* 的突变激活与多发性内分泌肿瘤 2A 的甲状旁腺肿瘤有关，而原癌基因周期蛋白 D1（cyclin D1，CCND1）与散发的甲状旁腺腺瘤及腺癌有关。

病理变化如下。

（一）甲状旁腺

1. 腺瘤　约占 80%～90%。腺瘤小者埋藏于正常腺体中，大者直径可几厘米。腺瘤有完整的包膜，常有囊变、出血、坏死或钙化。瘤组织绝大多数属主细胞，也可由透明细胞组成，腺瘤内找不到残留的脂肪细胞。单个甲状旁腺腺瘤约占 85%，多发性腺瘤少见，约占 5%，腺瘤亦可发生于纵隔、甲状腺内或食管后的异位甲状旁腺。

2. 增生肥大　约占 10%～15%。增生肥大时往往四

个腺体均有累及，外形不规则，无包膜，腺体中一般无囊肿、出血和坏死等改变，细胞组织以大型水样透明细胞为主，间有脂肪细胞。由于增生区周围有组织的压缩，形成假包膜易误为腺瘤。

3. 癌肿　甲状旁腺癌仅占1%左右。包膜、血管和周围组织有肿瘤细胞浸润、核分裂、转移等。

（二）骨骼　主要病变为破骨或成骨细胞增多、骨质吸收，呈不同程度的骨质脱钙，结缔组织增生构成纤维性骨炎。严重时引起多房囊肿样病变及"棕色瘤"，形成纤维性囊性骨炎，易发生病理性骨折及畸形。新生儿组织中钙化少见。以骨质吸收为主的骨骼病变属全身性。骨病分布以指骨、颅骨、下颌骨、脊椎骨和盆骨等处较为明显。此外也可发生骨硬化等改变。

（三）钙盐的异位沉积　肾脏是排泄钙盐的重要器官，如尿浓缩或酸度改变等常可发生多个尿结石。肾小管或间质组织中可发生钙盐沉积。此外亦可在肺、胸膜、胃肠黏膜下血管内、皮肤、心肌等处发生钙盐沉积。

【病理生理】

由于甲状旁腺激素分泌过多，钙自骨动员至血循环，引起血钙过高，而对无机磷再吸收减少，尿磷排出增多，血磷降低。由于肿瘤的自主性，血钙过高不能抑制甲状旁腺，故血钙持续增高，如肾功能完好，尿钙排泄量随之增加而使血钙稍下降，但持续增多的甲状旁腺激素作用引起广泛骨质吸收脱钙等改变，骨基质分解，黏蛋白、羟脯氨酸等代谢产物自尿排泄增多，形成尿结石或肾钙盐沉着症（nephrocalcinosis），加以继发性感染等因素，肾功能常遭受严重损害。后期肾功能不全时，磷酸盐不能充分排出，血磷浓度反而回升，而血钙则可降低，又可刺激甲状旁腺分泌增多（瘤以外组织发生继发性功能亢进）。本病虽以破骨细胞动员为主，但成骨细胞活动亦有代偿性增加，故血清碱性磷酸酶常增高。骨吸收和形成均增加，呈现骨转换增高。

【临床表现】

本病的患病率约为1/1000，男女比例为1∶2～1∶4，发病率随年龄的增加而增加，绝经后的妇女患病率为普通人群的5倍。本病起病缓慢，有症状者可表现为屡发肾结石、骨痛、神经症症群等。近年来，甲旁亢的检出率越来越高，无症状患者的比例增高，可达50%～80%，应引起临床医师的重视。本病的临床表现可归纳为下列四组。

（一）高血钙低血磷症群　为早期症状，常被忽视。

1. 消化系统　可有胃纳不振、便秘、腹胀、恶心、呕吐等症状。部分患者伴有十二指肠溃疡病，可能与血钙过高刺激胃黏膜分泌胃泌素有关。如同时伴有胰岛胃泌素瘤，如卓-艾综合征（Zollinger-Ellison syndrome），则消化性溃疡顽固难治。少数患者可发生急性胰腺炎，可能因胰管和胰腺内有钙盐沉着，胰管发生阻塞并激活胰蛋白酶所致。

2. 肌肉四肢　肌肉松弛，张力减退，患者易于疲乏软弱。出现囊性纤维性骨炎的患者可引起Ⅱ型肌纤维萎缩，导致近端肌无力，活动受限，行走似鸭步。肌肉活检或肌电图可呈肌源性肌损害，肌病有明显的可逆性，症状在甲状旁腺手术治疗后可消失。

3. 心血管系统　心动过缓，有时心律不齐，心电图示QT间期缩短。

4. 泌尿系统　由于血钙过高致多量钙自尿排出，患者常诉多尿、口渴、多饮，肾结石发生率也较高，一般在60%～90%之间，临床上有肾绞痛、血尿或继发尿路感染，反复发作后可引起肾功能损害甚至可导致肾衰竭。本病所致的尿结石的特点为多发性、反复发作性、双侧性，结石常具有逐渐增多、增大等活动性现象，连同肾实质钙盐沉积，对本病具有诊断意义。肾小管内钙盐沉积和实质钙盐沉着可引起肾衰竭，在一般尿结石患者中，有2%～5%由本病引起。

除上述症群外，尚可发生肾实质、角膜、胸膜等处的异位钙化。软组织钙化发生在肌腱、软骨等处，可呈现关节痛，易累及手指关节。皮肤钙盐沉积可有皮肤瘙痒。患者还可有高血压，其原因与肾功能损害有关。此外，可能与甲状旁腺分泌的高血压因子有关。

（二）骨骼系统症状　初期有骨痛，可位于背部、脊椎、髋部、胸肋骨处或四肢，伴有压痛。下肢不能支持重量，行走困难，常被误诊为关节炎或肌肉病变；病久后渐现骨骼畸形（部分患者尚有骨质局部隆起等骨囊性表现）。身长缩短，可有病理性骨折，甚而卧床不起。

（三）其他症状　少数患者可出现精神症状，如幻觉、偏执病。部分患者其甲状旁腺腺瘤或增生系多发性内分泌肿瘤（multiple endocrine neoplasia，MEN）的组成部分，多发性内分泌肿瘤1型（胃泌素瘤、垂体瘤，伴甲状旁腺腺瘤，有时伴胃肠类癌瘤，称Wermer综合征）或2型（Sipple综合征：嗜铬细胞瘤，甲状腺髓样癌伴甲状旁腺功能亢进症）（见"本篇第十四章多发性内分泌肿瘤"）。

【影像学检查】

1. 本病引起的骨病在X线片上所见的主要改变为：①骨膜下皮质吸收、脱钙；②骨囊肿样变化较少见。纤维囊性骨炎在骨局部形成大小不等的透亮区，以长骨骨干多见，也可见于骨盆、肋骨、锁骨等部位，由于这种病变需3～5年或更久才能形成，而多数患者早期得到诊断，因此很少发现这种影像学改变；③骨折和（或）骨畸形。全身性骨骼骨质疏松、脱钙，如骨盆、颅骨、脊椎骨或长短骨等处的脱钙、病理性骨折和畸形等改变。但以指骨内侧骨膜下皮质吸收、颅骨斑点状脱钙、牙槽骨板吸收为本病的好发病变（阳性率80%），有助于诊断。少数患者尚可出现骨硬化和异位钙化，这种骨骼的多形性改变，可能与甲状旁腺激素对破骨细胞和成骨细胞的作用，降钙素的代偿和病变的腺体呈间歇性活动有关。腹部平片尚可见到多发性反复发生的尿路结

石及肾钙盐沉着症，对诊断均有价值。

2. 近年应用^{99m}Tc-MIBI双时相显像可发现85%～100%的甲状旁腺腺瘤。CT、MRI、B超虽亦有助于甲状旁腺腺瘤定位，但敏感性均低于^{99m}Tc-MIBI双时相显像。

【骨密度测定】

PTH增多后，促进骨质吸收，骨密度降低，对皮质影响较明显，骨密度测定可见尺、桡骨远端和股骨骨密度降低。

【实验室检查】

（一）血

1. 血钙　早期血钙大多增高，对诊断最有意义。血钙如反复多次超过2.7mmol/L(10.8mg/dl)，应视为疑似病例，超过2.8mmol/L(11.2mg/dl)意义更大。早期病例的血钙增高程度较轻，且可呈波动性，故应多次反复测定。以前认为血钙维持于正常水平在本病中是极罕见的。近年来国外曾报道正常血钙的原发性甲旁亢患者合并典型骨骼病变棕色瘤的患者，并有作者提出了正常血钙的原发性甲旁亢的诊断标准包括：①血清PTH水平升高；②经血清蛋白校正后的总血钙水平在正常范围；③血清25-羟维生素D水平在生理范围；④除外继发性因素引起的血清PTH水平升高，如肾功能不全、噻嗪类利尿剂等药物因素、严重的肝脏疾病以及其他影响骨代谢的疾病，如paget骨病等。目前对正常血钙的原发性甲旁亢的发生机制有许多假说，有人提出对此患者应反复多次检测血清离子钙，因90%以上这类患者存在血清离子钙增高或间歇性增高。

2. 血磷　多数低于1.0mmol/L，但诊断意义不如血钙高，特别在晚期病例肾功能减退时，磷排泄困难，血磷可提高。

3. 血清甲状旁腺素测定　测定血清PTH的方法可分为测定血中氨基端、中间段、羧基端和完整的PTH。PTH的中间段或羧基端，系非活性片段，虽与临床有良好相关，但可受肾功能不全的干扰。肾衰时这些片段可积累而使其测定值增高。而完整的PTH及氨基端片段可被肝脏和外周组织很快代谢而不易受肾脏功能的干扰。故目前采用IRMA法测定PTH全分子，与临床相关性良好，能很好地分辨正常、原发性甲旁亢以及肿瘤所致血钙过高症。

4. 血浆1,25-$(OH)_2D$　本病中过多PTH可兴奋1α-羟化酶活性而使血浆1,25-$(OH)_2D$含量增高。

5. 血清碱性磷酸酶　在单纯表现为尿结石者，早期可正常，但有骨病表现者，几乎均有不同程度的增高。

（二）尿

1. 尿钙、磷排泄量增加　尽管PTH能促进肾小管对钙的重吸收，但因为血钙过高后肾小管滤过增加，尿钙也增多。患者低钙饮食3天后（每日摄钙低于150mg），24小时尿钙排泄仍可在50mmol/L(200mg)以上，而正常人则在37mmol/L(150mg)以下；如在普通饮食下进行，则本病尿钙常超过62.5mmol/L(250mg)。但尿钙排泄量可受维生素D和日光照射强弱以及有无尿结石等许多因素影响，故估价尿钙意义时应作具体分析。收集尿时应予酸化，以免钙盐沉淀影响结果。如有尿路感染，尚可有蛋白尿、脓尿、血尿等发现。此外，尚可发现尿中cAMP及羟脯氨酸排泄增多，后者增多系骨质吸收较灵敏的指标。

2. 尿羟脯氨酸排泄量测定　PTH促进骨质吸收，尿羟脯氨酸排泄量增多，成人正常值一般在20mg/d±11mg/d。

（三）皮质醇抑制试验　超生理剂量的糖皮质激素可直接抑制骨形成、抑制肠道吸收钙、促进尿钙排出，可能对1,25-$(OH)_2D$的合成及其作用有抑制作用，可降低由结节病、维生素D中毒、多发性骨髓瘤、转移癌或甲状腺功能亢进症引起的血钙过高，而对本病所致的血钙过高则无作用。方法为口服氢化可的松50mg，一日3次（或泼尼松12.5mg，一日3次），共10天。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断　具有下列特点之一者应疑为本症：①屡发活动性尿路结石或肾钙盐沉着；②骨质吸收、脱钙、甚而囊肿形成，特别当累及上述好发部位时。

除临床表现外，诊断依据要点为：①血钙过高，平均在2.7～2.8mmol/L(10.8～11.2mg/dl)以上；②iPTH增高。如血钙过高伴有iPTH增高，结合临床和X线检查可诊断本病。如同时尚有尿钙、尿磷增多，血磷过低则更典型。

（二）鉴别诊断　主要应与下列疾病相鉴别。

1. 恶性肿瘤　恶性肿瘤不论有无转移，常有血钙过高症。常见的是恶性肿瘤体液性高钙血症（即假性甲旁亢，包括异源性PTH综合征）及局部骨溶解性高钙血症。前者最常见的是肺癌，特别是鳞状细胞癌。其他与之相关的包括肾脏、胰腺、乳腺和卵巢的腺癌及其他部位的鳞状细胞癌。这些癌肿引起的高钙血症可能与肿瘤组织产生的PTH样激素，称为甲状旁腺激素相关性多肽（parathyroid hormone-related peptide，PTHrP）有关。此外还与引起高血钙的体液物质包括TGF-α、TNF及各种白细胞介素等有关。与局部骨溶解性高钙血症有关的恶性肿瘤主要有已发生骨转移的乳腺癌、多发性肌瘤、淋巴瘤及白血病等。产生高钙血症的机制与癌细胞产生的破骨刺激因子直接作用于骨表面有关。恶性肿瘤引起的高钙血症与原发性甲旁亢的关键鉴别点是前者血清PTH被抑制。此外，恶性肿瘤持续性分泌PTHrP可能抑制1α-羟化酶活性而减少1,25-$(OH)_2D$的生成，而甲旁亢患者PTH的分泌是间断的，可避免受体下调，使1,25-$(OH)_2D$增高。且前者的血钙水平多明显高于原发性甲旁亢，血钙越高可进一步减少1,25-$(OH)_2D$的产生。当然如能测定PTHrP则更有利于两者的鉴别，目前国内尚未开展。

2. 其他疾病引起的高钙血症　包括多发性骨髓瘤、结

节病(sarcoidosis)、乳碱综合征、维生素D和噻嗪类利尿剂中毒等均有血钙过高症。但这些疾病血清PTH值正常或降低,血钙过高症可被皮质醇抑制,而本病的血清PTH增高,血钙过高症不被抑制,血清碱性磷酸酶在本病中多增高,而多发性骨髓瘤者为正常。由于以上疾病均有特殊病史和实验室的其他特征,故不难鉴别。

3. 继发性甲状旁腺功能亢进症(secondary hyperparathyroidism) 继发性甲旁亢是由于低钙、高磷或低1,25-$(OH)_2D$引起的PTH过多分泌。这三种原因都存在于慢性肾衰竭中,它是继发性甲旁亢最常见的原因。长期低血钙可导致甲状旁腺自主性分泌PTH和高钙血症。由低血钙转变到高钙血症,说明疾病已从继发性甲旁亢转向三发性甲旁亢。多见于肾移植后。根据病史与疾病过程亦不难与原发性甲旁亢相鉴别。

4. 家族性低尿钙性高钙血症(familial hypocalciuric hypercalcaemia,FHH) 临床少见,是由位于第3号染色体上的钙敏感受体(calcium-sensing receptor,CaSR)的突变造成的,位于甲状旁腺主细胞表面的CaSR能感知循环中的离子钙浓度而调控PTH的释放。当CaSR因基因突变而丧失其功能时,甲状旁腺不能正确感知循环中的钙浓度而导致不适当的分泌PTH。肾小管也表达CaSR,当发生突变时,非PTH依赖的钙重吸收增加、导致尿钙排泄减少。FHH属于常染色体显性遗传,生化检查可发现:血清PTH正常或高于正常,血磷正常或低于正常,血清钙轻度增高,尿钙降低。FHH一般无症状,亦不需治疗。FHH最重要的诊断要点是良性高钙血症的家族史和钙的排泌分数(FE_{Ca})小于1%,而原发性甲旁亢的FE_{Ca}通常大于2%。FE_{Ca}计算公式如下:$FE_{Ca}=[U_{Ca}/P_{Ca}]/[U_{Cr}/P_{Cr}]$($U_{Ca}$=尿钙,$P_{Ca}$=可滤过的血钙,$U_{Cr}$=尿肌酐,$P_{Cr}$=血肌酐)。

【治疗】

目前认为,并非所有的甲旁亢患者都需要手术治疗,对于有高钙血症的症状和体征的患者,手术作为首选,而对于没有症状的患者,如果存在以下任何一种情况者,应手术,包括:①年龄在50岁以下;②血钙大于参考值上限的0.25~0.4mmol/L;③与同年龄、性别及种族的人群相比,骨密度低于2个标准差以上;④24小时尿钙大于10mmol(400mg);⑤与年龄匹配的正常对照相比,肌酐清除率降低30%以上;⑥不能进行长期的内科监测或患者不愿进行长期监测。

(一) 甲状旁腺定位 对甲旁亢患者进行初次手术时,有经验的外科医生手术成功率可达90%~95%。但因有5%~10%的甲状旁腺腺瘤处于异常位置,术前定位检查找到异位的腺瘤非常重要。目前在甲旁亢手术前必须进行无创检查定位,如甲状旁腺B超、同位素^{99m}Tc-MIBI双时相显像和SPECT检查等。对初次探查失败者,在再次手术前,定位检查更是必要的。

(二) 手术治疗 探查时必须仔细寻找四枚腺体,以免手术失败。近年来,提倡在术中监测PTH,分别在术前及切除甲状旁腺后5分钟检测PTH,如果PTH降低50%以上或降至正常,提示手术成功。术中须做冰冻切片鉴定。如属腺瘤,应切除腺瘤,但须保留一枚正常腺体;如属增生,则应切除其三,第四枚腺体切除50%左右。如为腺癌,应作根治手术。异位的腺体,多数位于纵隔,可沿甲状腺下动脉分支追踪搜寻,常不必打开胸骨。如手术成功,血清PTH浓度及血、尿钙、磷浓度可获得纠正。伴有明显骨病者,则因术后钙、磷大量沉积于脱钙的骨骼,血钙可于术后1~3天内降至过低水平(1.75mmol/L以下),反复出现口唇麻木和手足搐搦,可静脉注射10%葡萄糖酸钙10ml,每日2~3次,有时每日需要量可多至100ml,或30~50ml溶于500~1000ml 5%葡萄糖液内静脉滴注。低钙血症多数为暂时性的,症状于3~5天内可得改善。大部分患者在术后1~2个月以内血钙可升至2mmol/L(8mg/dl)以上。如低钙持续3个月以上,提示有永久性甲状旁腺功能减退可能,须补充维生素D。如补钙后,血钙正常而仍有搐搦,尚须考虑补镁(详见"本章第二节甲状旁腺功能减退症")。手术成功后血钙、磷多数可望在一周内恢复正常,但碱性磷酸酶则在骨骼修补期间,可长期持续升高。手术后如有复发,则需再次手术。

(三) 内科治疗 对于无手术指征的患者,可定期随访并采用内科治疗。要求患者多饮水,限制食物中钙的摄入量,忌用噻嗪类利尿剂和碱性药物,鼓励患者适当运动。每3~6个月全面复查一次与甲旁亢有关的实验室指标,并详细询问和检查甲旁亢有关的症状和体征。近年来,关于原发性甲状旁腺功能亢进的药物治疗也有一定进展,临床研究发现二膦酸盐和雌激素替代能有效降低骨转化并改善骨密度,选择性雌激素受体调节剂雷洛昔芬(raloxifene)也能降低原发性甲状旁腺功能亢进患者的骨转换,但是这些制剂都不能降低血钙或PTH,钙敏感受体激动剂(calcimimetics)能降低血钙和PTH,但不能改善骨转换或骨密度。

(四) 其他 术后,对骨病及尿路结石仍须进一步处理,以期恢复劳动力:①骨病者于手术后宜进食高蛋白、高钙、高磷饮食,并补充钙盐,每日3~4g。②尿路结石应积极排石或必要时做手术摘除。

二、甲状旁腺危象

甲状旁腺危象(parathyroid storm)是由严重的高血钙(通常>3.5mmol/L)所致。患者一般患有多年的甲状旁腺功能亢进症和高钙血症,往往在脱水(如反复呕吐、腹泻等)、手术、摄入大量钙、囊性甲状旁腺腺瘤出血或破裂等情况下,症状加剧而发生甲状旁腺危象。表现为乏力、厌食、恶心、呕吐、多尿、失水、虚脱以及神志改变,甚而昏迷。血清PTH通常大于正常上限的5~10倍。血钙明显增高可超过3.5mmol/L,尿素氮升高。患者可出现低钾低氯性碱中毒。心电图示Q-T间期缩短,伴传导阻滞,必须立即进

行抢救和手术。首先应针对高钙血症紧急处理如下。

1. 根据失水情况和心肾功能补充生理盐水，开始每2～4小时静滴1L，每天总量可达2～4L。

2. 静脉补充二膦酸盐能有效抑制骨吸收，是治疗严重高血钙的一线用药。常用制剂包括帕米膦酸盐（pamidronate），唑来膦酸盐（zoledronate）等。一般使用的剂量为帕米膦酸盐60～90mg，加入生理盐水250～500ml中，静脉点滴2～4小时，唑来膦酸盐4mg，加入生理盐水100ml，静脉点滴15～30分钟。在肾功能不全的患者，使用上述剂量的半量。大部分患者的血钙在24小时内下降，并在1周内降到最低点。

3. 在控制失水和补液时可能出现血钾过低，故每日应监测血、尿钾、钠、镁和钙数次，必要时血气分析，以便随时纠正电解质紊乱和维持酸碱平衡。

4. 利尿剂在充分补充血容量的基础上，如果高血钙不能纠正，可使用呋塞米（速尿）（但不可用噻嗪类药物）促进尿钙排泄，每次静脉注射或口服40～100mg，每2～6小时一次（每日最大剂量不超过1000mg）。

5. 降钙素可在数分钟内通过破骨细胞受体降低骨钙和羟磷灰石盐的释放。剂量为2～8U/(kg·d)，皮下或肌内注射（如降钙素100～200U，每日2次皮下注射）。

6. 血液透析可迅速降低血钙。

7. 迅速术前准备后急诊手术。

三、继发性甲状旁腺功能亢进症

继发性甲状旁腺功能亢进症（secondary hyperparathyroidism）是由于体内存在刺激甲状旁腺的因素，特别是血钙、镁过低和血磷过高，腺体受刺激后增生、肥大，分泌过多的甲状旁腺激素，代偿性维持血钙、磷正常。本症多见于维生素D缺乏症、严重肾功能不全、骨软化症、小肠吸收不良等。

【病因与病理生理】

（一）各种原因所致的骨软化症

1. 维生素D缺乏症（vitamin D defficiency）　由于肠钙吸收减少而使血钙降低，刺激甲状旁腺增生而分泌过多激素。

2. 胃、肠道及肝胆、胰腺疾病　引起脂溶性维生素D的吸收不良，其结果和维生素D摄入不足一样，引起血钙过低。

3. 慢性肾脏病、肾功能不全　肾单位丧失，肾小球滤过率降低后，血磷增高，血钙降低，从而刺激甲状旁腺激素分泌，磷在肾小管再吸收减少，以降低血磷。但在肾功能不全早期，血清免疫活性甲状旁腺激素早已有升高，如滤过率降至40ml/min时，血清PTH浓度的升高更明显，如果肾功能不全加重时，血磷持续明显增高，PTH也相应更高。此外在肾功能不全时尚有维生素D活化的代谢障碍，1,25-$(OH)_2D$形成减少，影响肠钙吸收而加重血钙过低倾向。

4. 长期磷盐缺乏和低磷血症　大多是肾小管性酸中毒病变，如Fanconi综合征，与遗传有关的低磷血症或长期服用氢氧化铝等。由于维生素D活化代谢障碍和血磷过低均可造成骨软化症和血钙过低从而刺激甲状旁腺。

（二）假性甲状旁腺功能减退症（pseudohypoparathyroidism，PHP）　由于甲状旁腺素的效应器官细胞缺乏反应，血钙过低，血磷过高，刺激甲状旁腺。

（三）降钙素过多　如甲状腺髓样癌，降钙素过多，也可刺激甲状旁腺。

（四）其他　如妊娠、哺乳、皮质醇增多症等。

由于血钙过低刺激甲状旁腺增生肥大，过多的甲状旁腺激素作用于骨骼，发生骨质吸收，作用于肾脏，促进磷排泄，因此在原发病变如骨软化症基础上尚可出现纤维骨炎。血磷则视病因而异，在一般维生素D缺乏及肾小管病变时血磷过低，在肾小球病变时血磷过高，而碱性磷酸酶则均增高。在病理上继发性和原发性增生肥大不易区别，如长期过度活跃或受刺激，均可形成腺瘤，如在继发性增生基础上转变为腺瘤，称之为三发性甲状旁腺功能亢进症，见下文。

有关本症的临床表现可参见代谢性骨病、甲状腺髓样癌、假性甲状旁腺功能减退及慢性肾脏病等节。

【处理】

由于病因不同，处理时也有区别，主要是去除刺激因素如血钙过低等。

1. 在单纯维生素D缺乏和假性甲状旁腺功能减退症，一般仅须补充适量维生素D，纠正血钙、磷异常。

2. 在肾小管病变所致的低磷血症和维生素D代谢障碍时，宜补充中性磷酸盐，每日2～4g，并联合应用维生素D每日50 000～400 000U不等，或用1α-(OH)-D，或骨化三醇（罗钙全）每日0.5～1.0μg。

3. 慢性肾功能不全或衰竭时　①口服氢氧化铝或碳酸铝能结合大量无机磷，可有效地减少磷吸收，如骨病轻微者，有时可见效。但铝化物与活性维生素D合用时，易导致铝过多或慢性铝中毒，因此在应用维生素D治疗时应慎用铝盐治疗。②口服钙盐或增加透析液含钙量，以补充缺钙和抑制甲状旁腺分泌。肾性骨营养不良症仅见于所用透析液含钙量低于1.4mmol/L（5.6mg/dl）的患者。③小心使用维生素D，可自每日口服50 000～60 000U开始，3～4周后，如需要可逐渐增加剂量，每日40万U左右，或使用其活化制剂，可予阿法D_3或骨化三醇（罗钙全）每日0.25～0.5μg，在应用维生素D同时，应保持每2～4周测血钙，若出现高钙血症应停药。④患者如拟作肾移植者则作甲状旁腺次全切除，因甲状旁腺功能亢进症可在肾移植后持续数月甚而数年，血钙过高对移植的肾脏和机体不利。

四、三发性甲状旁腺功能亢进症

三发性甲状旁腺功能亢进症(tertiary hyperparathyroidism)是在继发性甲状旁腺功能亢进的基础上发展起来的。如甲状旁腺对各种刺激因素反应过度,或腺体受到持久刺激不断增生肥大超越了生理需要,腺体中的部分增生组织转变为腺瘤,自主性分泌过多的PTH,并引起明显的纤维骨炎。血钙由正常或稍低进而明显超过正常。治疗应作甲状旁腺探查和次全切除。

五、假性甲状旁腺功能亢进症

假性甲状旁腺功能亢进症(pseudohyperparathyroidism)并非由于甲状旁腺本身病变而引起。主要由于某些器官特别是肺、肾、肝和胰等恶性肿瘤引起的血钙过高,伴或不伴骨质破坏。肿瘤可分泌类似甲状旁腺激素的多肽物质,如淋巴细胞毒素、转移生长因子或肿瘤生长因子、白介素、前列腺素 E_2、前列腺素D等直接作用于骨表面,刺激骨腺苷环化酶和骨质吸收,或分泌破骨细胞激活因子(如在骨髓瘤),使骨质吸收,血钙升高。

由于临床表现和生化改变酷似原发性甲状旁腺功能亢进症,故对短期内体重明显下降,无肾结石史,而血钙升高>3.5mmol/L(>14mg/dl)者应仔细作临床和X线检查,以便搜寻恶性肿瘤,并除外原发性甲状旁腺功能亢进症。在本病中,血清iPTH并不增高。

由前列腺素增高引起的高钙血症可以吲哚美辛(消炎痛)和阿司匹林治疗。

主要治疗措施为早期切除肿瘤,则血钙可以恢复正常。高血钙危象的处理同甲状旁腺危象。

参考文献

1. 赵琳,刘建民. 正常血钙的原发性甲状旁腺功能亢进. 内科理论与实践,2008,3(1):64-65.

2. 夏燕萍,俞茂华,吴晓琰. 原发性甲状旁腺功能亢进性肌病一例报告. 临床内科杂志,2007,24(11):787.

3. Sitges-serra A, Bergenfelz A. Clinical update: sporadic primary hyperparathyroidism. Lancet,2007,370(9586):468-470.

4. Lowe H, MeMahon DJ, Rubin MR, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. J Clin Endocrinal Metab, 2007, 92(8): 3001-3005.

5. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormone and Disorders of Mineral Metabolism//Kronenberg HM, Melmed S, Larsen PR, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Saunders, 2011.

第七章 卵 巢 病

第一节 围绝经期综合征

卞华 石凤英

绝经提示卵巢功能衰退,生殖能力终止。1994年WHO提出废弃"更年期",推荐采用"围绝经期"一词。围绝经期(perimenopausal period)指从接近绝经出现与绝经有关的内分泌、生物学和临床特征起至绝经1年内的时期,即绝经过渡期至绝经后1年。绝经过渡期多逐渐发生,围绝经期妇女出现因性激素减少所致的症状,称为围绝经期综合征(perimenopausal syndrome)。该综合征也可因卵巢手术摘除、放射破坏而引起。主要表现为生育能力和性活动能力下降,月经稀少以至停止,性器官进行性萎缩和逐渐衰老。多数妇女通过神经和内分泌系统调节可顺利过渡,但也有不少妇女,此时出现自主神经功能紊乱症状群,包括潮热多汗、心悸、水肿、头晕及失眠等。

【病因与发病机制】

绝经期卵巢功能衰退,卵泡分泌雌激素和孕激素减少,对下丘脑垂体的负反馈作用减弱而出现下丘脑与垂体的功能亢进。血浆中黄体生成素释放激素(LHRH)和促卵泡激素释放激素(FSH-RH)水平增高,从而使黄体生成素(LH)和促卵泡激素(FSH)分泌也增高,后者更为明显,原因系LH易被类固醇所抑制;绝经期妇女血抑制素(inhibin)浓

15

度下降，抑制素有反馈抑制垂体合成分泌 FSH 的作用，并抑制 GnRH 对自身受体的升调节使抑制素浓度与 FSH 水平呈负相关。绝经症状的发生，有人认为系促性腺激素过多所致；亦有人认为是雌激素过少所致。一般认为后者是主要原因。症状的发生与否，与本人原来的精神状态有密切关系，原有精神因素者，发生症状不仅多而且较重。

【临床表现】

围绝经期的症状比较复杂，原因也不单一。症状可轻可重，有的人无明显不适，而有的人却症状十分严重，甚至影响正常的工作和生活。

（一）月经紊乱　月经改变情况多有不同，有的月经量变少，时间缩短，经期间隔时间变长直至完全绝经；也有经期间隔时间缩短，月经量增加，不规则流血至绝经；也有少数突然绝经。

（二）潮热　阵发性潮热是最早出现和最具特征性的症状，约 3/4 患者该症状持续 1 年以上，近 1/2 持续 5 年以上。情绪激动时易出现，每次潮热常是突然发生，开始于面部然后扩展至颈、胸部，并伴皮肤红色斑块状及出汗。典型的潮热每次持续 4 分钟左右，但发作时间有波动性，少则 30 秒，多则 5 分钟不等，该症状是由于雌激素缺乏而引起热调节功能失常的一种表现。

（三）心血管系统的症状　绝经期妇女动脉粥样硬化、高血压、冠心病的发生率增高。患者常诉心悸不适，并有阵发性心动过速或心动过缓。

（四）生殖系统的表现　绝经期妇女外生殖器开始萎缩，阴道黏膜变薄，局部抵抗力降低，约 20%的患者患萎缩性阴道炎。乳房扁平及下垂，子宫、输卵管及卵巢组织也逐渐萎缩。

（五）精神及心理症状　妇女进入围绝经期以后，由于家庭及社会环境的影响，或者以前有过精神状态的不稳定，易产生情绪起伏，或焦虑易怒，或抑郁寡欢，有时甚至喜怒无常，状似精神异常。

（六）其他　皮肤干燥与弹性消失，绝经后随着年龄的增长，及钙、磷在消化道的吸收不易维持平衡，可造成骨质脱钙，骨质疏松逐渐明显，老年女性外伤或跌跤后易发生骨折且恢复较慢。有的患者可发生萎缩性膀胱炎、尿道炎、尿路感染及尿失禁。

【诊断与鉴别诊断】

具有上述症状的围绝经期妇女经全身和妇科检查，排除心血管、精神、神经及内分泌腺等器质性病变，即诊断为围绝经期综合征。血、尿的雌激素及催乳素减少，FSH 与 LH 增高为诊断依据。绝经期血雌二醇水平平均<20pg/ml，FSH 平均分泌量约为生育年龄的 13～14 倍，而 LH 约为 3 倍。基础值测定，血 FSH>10IU/L 提示卵巢储备功能下降，FSH>40IU/L 提示卵巢功能衰竭。阴道涂片可见角化细胞减少，多数为基底层或中层以下的细胞，胞质嗜酸性，白细胞较多。

【防治】

（一）绝经期保健　解除患者的思想顾虑，争取社会及家庭的配合，以预防为主。保持健康的生活方式，维持理想体重，并应补充钙盐。

（二）药物治疗

1. 一般治疗　必要时可适量应用镇静药，如艾司唑仑 2mg 睡前服用，以助睡眠；谷维素 20mg，每天 3 次，有助于调节自主神经功能；可乐定 0.15mg，每天 1～2 次，用于治疗潮热；及时治疗抑郁症或焦虑症。

2. 激素替代治疗(hormone replacement therapy，HRT)

(1) HRT 的原则：生理性补充，个体化处理，取最小有效量达到最好效果，联合应用。

(2) HRT 的适应证、禁忌证和慎用情况：

1) 适应证：①绝经相关症状；②泌尿生殖道萎缩相关的问题；③低骨量及骨质疏松症。

2) 禁忌证：已知或可疑妊娠、原因不明的阴道流血、已知或可疑患有性激素依赖性恶性肿瘤、最近 6 个月内患有活动性静脉或动脉血栓栓塞性疾病、严重肝及肾功能障碍等。

3) 慎用情况：子宫肌瘤、子宫内膜异位症、尚未控制的糖尿病及严重高血压、有血栓形成倾向、胆囊疾病、癫痫、偏头痛、哮喘、高催乳素血症、系统性红斑狼疮、乳腺良性疾病、乳腺癌家族史。

(3) HRT 的常用方法：

1) 单用孕激素：周期使用，用于绝经过渡期，调整卵巢功能衰退过程中出现的月经问题。

2) 单用雌激素：适用于已切除子宫的妇女。

3) 联合用药：适用于有完整子宫的妇女。①序贯用药：模拟生理周期，在用雌激素的基础上，每月加用孕激素 10～14 天。②联合用药：每日均联合应用雌、孕激素。两种方法均分为周期性(每周期停用药物 5～7 天)和连续性(连续用药不停顿)。

(4) HRT 的用药剂量和具体用法：HRT 原则上应选用最低的有效剂量。

1) 单纯雌激素补充治疗：结合雌激素 0.3～0.625mg/d 或戊酸雌二醇片 0.5～2mg/d，连续应用。

2) 周期性序贯治疗：周期性序贯治疗多用结合雌激素 0.3～0.625mg/d 或戊酸雌二醇片 1～2mg/d，连用 21～28 天，后 10～14 天加用醋酸甲羟孕酮 4～6mg/d 或地屈孕酮 10mg/d 或微粒化黄体酮胶丸 100～300mg/d，停药 2～7 天后再开始新一周期。

3) 连续性序贯治疗：结合雌激素 0.3～0.625mg/d 或戊酸雌二醇片 1～1.5mg/d，不间断，每间隔 2 周加服醋酸甲羟孕酮 4～6mg/d 或地屈孕酮 10mg/d 或微粒化黄体酮

胶丸 100～300mg/d×2 周。

4）连续性联合用药：①连续应用倍美力；②结合雌激素 0.3～0.45mg/d 或戊酸雌二醇片 0.5～1.5mg/d，同时加用醋酸甲羟孕酮 1～3mg/d 或地屈孕酮 5mg/d 或微粒化黄体酮胶丸 100mg/d；③连续应用替勃龙，剂量为1.25～2.5mg/d。

3. 非激素制剂的应用　对于不愿意接受 HRT 或存在 HRT 禁忌证的妇女，可选择其他非激素制剂治疗。①植物类药物：黑升麻异丙醇萃取物[其他名称：莉芙敏（进口）]、升麻乙醇萃取物[其他名称：希明婷（国产）]；②选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素双重再摄取抑制剂、可乐定、加巴喷丁等辅助和替代药物。

4. 局部雌激素的应用　阴道局部应用雌激素能明显改善泌尿生殖道萎缩的症状。长期使用者，应监测子宫内膜，根据监测情况决定是否定期应用孕激素。

参考文献

1. 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 绝经过渡期和绝经后期激素补充治疗临床应用指南(2009 版). 北京：中华妇产科杂志，2010，45(8)：635-638.

2. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. 向红丁译. 北京：人民军医出版社，2011：620-629.

3. Utian WH, Archer DF, Bachmann GA, et al. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. Menopause, 2008, 15：584-602.

第二节　多囊卵巢综合征

卞华　石凤英

多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome，PCOS）是育龄妇女最常见的内分泌紊乱综合征，在育龄妇女中发病率大概 5%～10%。本病原因涉及中枢神经系统、垂体-卵巢轴、肾上腺、胰岛及遗传等方面。其典型的临床表现为月经异常、不孕、多毛、肥胖等，并随年龄的增长而出现胰岛素抵抗、高胰岛素血症和高脂血症。近年来随着研究的不断深入，认识到 PCOS 并非是一种单一的疾病，而是一种多病因、表现极不均一的临床综合征。

【病因与发病机制】

PCOS 的病因至今尚未定论，一般认为与以下因素有关：

（一）下丘脑-垂体功能障碍　PCOS 患者 LH 值高，FSH 值正常或偏低，LH/FSH＞2～3，静脉注射 GnRH 后 LH 可出现过度反应，认为可能原发于下丘脑-垂体功能失调。这可能是由于外周雄激素过多，被芳香化酶转化成过多的雌激素持续干扰下丘脑-垂体的功能。此外，研究发现 PCOS 患者的卵巢也可能分泌"抑制素"，抑制 FSH 的分泌，影响卵泡的发育成熟，出现较多的囊状卵泡。近年发现高胰岛素血症和增高的 IGF 也可使 LH 分泌增多。

（二）肾上腺皮质功能异常　部分 PCOS 患者肾上腺分泌的雄激素升高，此可能是肾上腺皮质 P450c17 酶的复合物调节失常，使甾体激素在生物合成途径中从 17-羟孕酮至雌酮缺乏酶的阻断。肾上腺功能异常可以影响下丘脑-垂体-卵巢轴的关系异常与分泌异常。

（三）胰岛素抵抗(insulin resistance)与高胰岛素血症　目前认为胰岛素抵抗与高胰岛素血症是 PCOS 常见的表现。PCOS 妇女胰岛素水平升高能使卵巢雄激素合成增加，雄激素活性增高可明显影响葡萄糖和胰岛素的内环境稳定。伴有高雄激素血症的 PCOS 患者无论肥胖与否，即使月经周期正常，均伴有明显的胰岛素抵抗。

（四）卵巢局部自分泌旁分泌调控机制失常　目前多数学者推断 PCOS 患者卵泡内存在某些物质，如表皮生长因子(ECF)、转化生长因子-α(TGF-α)及抑制素(inhibin)等，抑制了颗粒细胞对 FSH 的敏感性，提高了自身 FSH 阈值，从而阻碍了优势卵泡的选择和进一步发育。

（五）遗传因素　PCOS 的家族群聚现象提示了遗传因素的作用。目前的候选基因研究涉及胰岛素作用相关基因、高雄激素相关基因和慢性炎症因子等。

（六）环境因素　宫内高雄激素环境、抗癫痫样药物、地域、营养和生活方式等可能是 PCOS 发病的危险因素和易患因素。

（七）高泌乳素血症　约 20%～30%的 PCOS 患者伴高泌乳素血症。引起高泌乳素血症的机制尚不清楚。可能是与血雌酮增多、下丘脑多巴胺相对不足有关。

【病理】

典型的变化是双侧卵巢对称性增大，表面光滑。包膜增厚呈灰白色，包膜下有大量的大小不等的小囊泡。早期卵巢呈多囊性变化；中期囊性卵泡出现硬化现象；晚期卵巢中囊性卵泡萎缩，间质纤维化，卵巢缩小变硬。子宫内膜主要表现为无排卵型的子宫内膜，表现可多样化，或为增生期内膜；或为子宫内膜增生过长；或表现为腺瘤状甚至内膜癌变。

【临床表现】

（一）月经失调　稀发以至闭经。

（二）不孕　偶有排卵或黄体不健者，虽有妊娠可能，但流产率较高。

（三）多毛与肥胖　约半数患者肥胖，可毛发增多、粗而黑，有的毛发分布有男性化倾向，部分患者尚有痤疮。

（四）双侧卵巢增大

【实验室检查】

（1）血中 LH/FSH 大于正常比。

（2）血中睾酮和雄烯二酮水平均高于正常值。

（3）血雌酮(E_1)、雌二醇(E_2)测定，E_1/E_2 比例大于月经周期中的比例。

（4）尿 17-酮类固醇含量正常，提示雄激素来源于卵巢；尿 17-酮类固醇含量升高，则提示肾上腺皮质功能亢进。

（5）高胰岛素血症：在肥胖 PCOS 患者中高胰岛素血症约占 75%。

【辅助检查】

除激素测定外，尚有盆腔充气造影、腹腔镜检查、肾上腺腹膜后充气造影、放射性核素扫描、电子计算机断层检查和超声波检查均可协助诊断。采用高分辨率阴道超声技术观察多囊卵巢的形态，是简便易行、无创伤的诊断方法。

【诊断与鉴别诊断】

目前常用到的是 2003 年欧洲人类生殖与胚胎协会和美国生殖医学会专家会议推荐的标准：以下三项中至少有两项，并排除其他疾病时可诊断为 PCOS：①稀发排卵或不排卵；②临床和(或)生化检查有高雄激素表现；③超声波检查发现 PCO：一侧或双侧卵巢中直径 2～9mm 的卵泡≥12 个，和(或)卵巢体积≥10ml。该诊断标准出现了两个新的亚型：高雄激素血症合并 PCO 和排卵功能异常合并 PCO，前者排卵功能可正常，后者可无临床及生化高雄激素血症的征象。但该标准的文献基础主要基于欧美人种，并不完全适合中国汉族女性。2011 年，中华医学会妇产科分会妇科内分泌学组制定了“中国 PCOS 诊断标准”。该标准将“月经稀发或闭经或不规则子宫出血”定为诊断的必需条件。伴“高雄激素”和“PCO”任意一种表现可诊断为“疑似 PCOS”。PCOS 的分型主要关注 3 个方面：①有无肥胖及中心性肥胖；②有无糖耐量受损、糖尿病、代谢综合征；③有无高雄激素血症。

需要与以下疾病加以鉴别：泌乳素增高应排除垂体瘤；稀发排卵或无排卵须排除卵巢早衰和中枢性闭经；测定甲状腺激素水平排除甲状腺功能减退症所致的月经稀发；高雄激素血症须排除非典型肾上腺皮质增生、库欣综合征，男性化肿瘤如卵巢门细胞瘤、睾丸支持细胞间质细胞瘤、良性囊性畸胎瘤及卵巢转移癌等。

【治疗】

（一）不孕的治疗

1. 药物促进排卵常用方法　①氯米芬(克罗米芬)是 PCOS 的首选药物，作用机制主要在于抑制下丘脑-垂体-性腺轴的负反馈作用，以增加 FSH 的分泌。建议不要超过 6 个周期，对于治疗 6 个周期以上仍未妊娠者可考虑 FSH 或腹腔镜卵巢手术等治疗方案或根据患者情况及意愿增加氯米芬治疗周期数。②人绝经期促性腺激素(hMG)治疗，hMG 是从绝经期妇女尿中纯化的提取物，内含 FSH 与 LH，主要用于内源性垂体促性腺激素与雌激素分泌减少的患者，从月经的第 2～3 天给药，每天肌肉注射 2 针(每针含 FSH 75U/LH75U)，5～7 天超声显示卵泡发育欠佳者加大剂量至每天用 3 或 4 针。当卵泡达到 18～20mm 时可用 hMG 5000～10 000U 肌肉注射诱发排卵。治疗应在超声和血雌二醇等严密监护下进行。③GnRH 治疗，大剂量的 GnRH-A(200～500μg)，每天皮下注射 1 次，连用 4 周后，再用 hMG 使卵泡发育。④FSH 治疗，FSH 有纯化的和重组的人 FSH 两种，FSH 是 PCOS 患者较理想的治疗药物，用于对氯米芬(克罗米芬)无效的患者。该药价格昂贵，并可能引起卵巢过度刺激综合征(OHSS)。FSH 也可与 GnRH-A 联合应用，以提高排卵成功率。PCOS 患者伴催乳素(PRL)升高时，加用溴隐亭可以改善黄体功能。

2. 手术治疗　药物治疗无效者可在腹腔镜下将各卵泡穿刺、电凝或激光，雌、雄激素水平随之下降。目前已很少应用卵巢楔形切除术，以免引起出血、感染和盆腔粘连。

（二）纠正代谢紊乱

1. 肥胖治疗　主要是饮食控制和适度的运动，必要时可应用减肥药物和手术治疗。

2. 抗高胰岛素血症的治疗　二甲双胍通过增加胰岛素敏感性，降低胰岛素浓度，以促进排卵及增加妊娠率，0.75～1.5g/d；噻唑烷二酮类药物可增加胰岛素的敏感性和减少胰岛素分泌，促进排卵，如罗格列酮 4～8mg/d。

3. 抗高雄激素治疗　各种短效口服避孕药可用于高雄激素血症的治疗，如复方醋酸环丙孕酮(达英-35)。其可通过抑制下丘脑-垂体 LH 分泌，从而抑制卵泡膜细胞高水平雄激素的生成。通常痤疮须治疗 3 个月，多毛须治疗 6 个月，但停药后雄激素水平增高的症状将恢复。

参考文献

1. 中华医学会妇产科学分会内分泌学组. 多囊卵巢综合征的诊断和治疗专家共识. 中华妇产科杂志，2008，43：553-555.

2. Bulun SE，Adashi EY. 女性生殖轴的生理学与病理学//向红丁，译. 威廉姆斯内分泌学. 第 11 版. 北京：人民军医出版社，2011：599-613.

3. 崔琳琳，陈子江. 多囊卵巢综合征诊断标准和诊断指南介绍. 国际生殖健康/计划生育杂志，2011，30(5)：405-408.

第三节　先天性卵巢发育不全症

卞华　石凤英

Turner 于 1938 年首先报道一例妇女患有原发性闭经、性发育不良、身材矮小、颈蹼和肘外翻一组病症，故先天性卵

巢发育不全症(congenital ovarian dysgenesis syndrome)又称Turner综合征(Turner syndrome)。1959年Ford描述患者染色体核型为45X,缺少一条X染色体。从而确立了本病是一种典型的性染色体畸变所致的遗传性疾病。

【病因与发病机制】

X染色体单体或X染色体结构异常为Turner综合征的病因。最常见的染色体核型为45XO,X染色质阴性。患者染色体缺少一条X染色体,多数系源于父体初级精母细胞在减数分裂过程中或母体生殖细胞在第二次减数分裂中发生性染色体"不分离"。使一个带X染色体的卵子与一个无性染色体的精子,或一个带X染色体的精子与一个无性染色体的卵子结合形成不正常的受精卵45XO,从而发生本病。少数患者具有嵌合型的染色体核型,45XO/46XX;45XO/47XXX;45XO/46XY;45XO/46XX/47XXY;具有嵌合型的染色体核型,可出现X染色质阳性。X染色体结构异常有46Xi(Xq)、46XXq、46XXp和46Xr(X)。

现认为在X染色体的短臂和长臂上均有与性腺发育和身材有关的基因,故X单体为Turner综合征的病因,其复杂的表型与完全性或部分性X单体有关。在对X染色体结构异常的研究中发现,Xp的近端和Xq近端含有卵巢发育的基因,在长臂上Xq13~Xq26为性腺发育的关键区。若在该区内发生断裂,往往导致性腺发育不全,若该区基因被保留,还可能发生妊娠。总地说来Turner综合征的发病机制与染色体的不平衡、基因剂量效应、染色体的错配及遗传印记有关。

【病理】

主要为生殖器官不发育,多呈幼稚状态。输卵管细且狭窄,子宫幼稚似小女孩样,子宫内膜萎缩或不发育,阴道短小,外阴幼稚,卵巢呈纤维条索状,缺乏原始卵泡。

【临床表现】

(一)生长发育不良 典型的Turner综合征患者呈女性外貌,均有身材矮小,呈幼稚状,平均最终成人高度为143cm。大多数儿童期生长尚正常,以后逐渐迟缓。智力一般尚可,但常比同胞低,常表现为听力与理解力差。生长发育不良的机制并非生长激素(GH)缺乏,而和患者存在GH抵抗有关。GH抵抗可能与GH特异性结合蛋白(GHBP)/胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、IGF结合蛋白(IGFBP)有关。一般认为血清GHBP水平可反映GH受体的浓度、GH分泌和组织对GH的敏感性,生理浓度的GHBP能明显抑制GH与靶组织受体相结合。Turner综合征患者有相对高的GHBP浓度,故GH与靶组织受体不能充分结合,导致GH不能发挥正常生理效应。目前认为所有由GH所致的生长可能都是通过IGF-1完成的。现已证实本症患者IGF-1水平较低,故患者生长障碍可能与IGF-1生成过少有关。IGFBP决定IGF-1在机体内的生物活性及生物效应。IGF通常与蛋白质结合以复合物形式存在,现已分离出6种功能不同的IGFBP,它们的浓度和(或)比例改变影响IGF的作用,这些影响可能是本症患者生长组织对GH出现抵抗的因素。

(二)多种躯体方面的异常 患者具有特殊的面容,低发际线,耳低位或畸形,角形嘴,高腭弓,短第四掌骨,上睑下垂,常伴不同程度的斜视。短而宽的颈部,胸宽而扁成盾状。其他异常有颈蹼(50%),心脏异常(35%),特别是主动脉缩窄或左侧心脏发育不全,肘外翻,先天性手和足的淋巴水肿或指甲过凸,肾畸形,多发黑色素痣。本症还可发生结肠闭锁,红绿色盲或慢性中耳炎。智商较正常儿童低。患者可表现为各种骨骼的畸形,胫骨内侧及踝骨畸形,第一颈椎发育不全,腕骨角小,先天性髋关节脱位,有些患者蝶鞍稍大可伴空泡蝶鞍,易伴发自身免疫性甲状腺疾病和乳糜泻。

(三)性器官不发育 生殖器官发育不全,第二性征不完整,阴毛、腋毛缺如,患者青春期后常发生原发性闭经或月经量少,乳房不发育或发育不良,婚后不育,仅个别患者有生育能力。

(四)变异型的Turner综合征 染色质阳性变异型性腺发育不全嵌合型中以45XO/46XX嵌合型最为常见,仅次于45XO型。丢失Xp21近端短臂以及Xq27近端长臂常导致性幼稚和性腺纤维条索状。丢失X短臂后可引起矮小及躯体畸形。

【辅助诊断】

本症患者青春后期雌激素、孕酮水平均显著降低,血清FSH显著升高,LH可正常或稍升高。LHRH兴奋试验结果呈正常或活跃反应。超声波或盆腔CT示子宫和卵巢发育不良。确诊必须作染色体检查。所有患者一旦确诊推荐进行心血管疾病评估,肾脏超声、听力测定,并评价脊柱有无侧凸、生长及性腺发育状况。4岁以下患儿推荐进行髋关节及眼部检查;4~10岁患儿推荐测定甲状腺激素水平及筛查有无乳糜泻;>10岁患者除测定甲状腺激素水平及筛查有无乳糜泻外,还须进行教育及心理评估、牙齿畸形、卵巢功能测定,检测空腹血糖,血脂谱、肝肾功能、血常规;>18岁患者推荐骨密度测定。

【诊断与鉴别诊断】

女性表型患者有性发育幼稚、身材矮小和多种先天性躯体发育异常,应考虑本症的可能,进一步检查发现血浆LH和FSH水平明显增高,雌激素水平降低,再进行染色体核型检查,可明确诊断。染色体核型分析有助于区别男性Turner综合征(Noonan综合征)和Laurence-Moon-Biedel综合征。

【防治】

Turner综合征治疗的目的是促进生长，诱导产生第二性征及月经周期。父母双方在生育期间尽量避免会引起胎儿畸形的感染、物理、生物和化学等因素，对高度疑似本症的胎儿，宜早期终止妊娠。

(1) 激素的替代治疗：由于卵巢发育不良是Turner综合征女孩的重要特征，雌激素治疗没有争议。雌激素治疗的年龄主张在12～13岁，可应用倍美力0.3～0.625mg/d，口服半年后，在以后的2年内逐步加量至成人剂量1.25～2.5mg/d，或炔雌醇20μg/d，或微粒化雌二醇2～4mg/d，一般在雌激素治疗2年后，才给予孕激素和雌激素周期性替代治疗，如在月经周期20～30天口服微粒化孕酮200mg/d×10天。30岁以后逐步减少雌激素剂量，如倍美力0.625mg/d，50岁以后根据需要选择是否激素替代治疗。

(2) 重组人生长激素(rhGH)：GH促进生长的机制不全清楚，可能是经GH治疗后，胰岛素和IGF-1发挥了促生长的作用。目前对于开始应用rhGH的时间及剂量尚无统一的标准。开始治疗时年龄越小，治疗时间越长，越能获得更好的最终身高。

(3) 雄性激素：Turner综合征患者9岁起骨骺未融合时，可给予具有蛋白同化作用的雄激素治疗，与rhGH联合应用，协助rhGH促进生长，在儿童期可以较大限度使身高达到正常范围，在青春期可以达到更高身高。雄激素宜小剂量应用，如氧雄龙(oxandrolone)，剂量不应超过0.05mg/(kg·d)。用量过多会导致过快成熟，无法改善最终身高和男性化。因此在使用雄激素过程中应注意有无阴蒂肥大、男性化和葡萄糖不耐受等副作用。

(4) 其他：躯体畸形的处理、内分泌代谢异常的纠正、微量元素锌的补充也很重要。对不孕的患者可予以人工受孕。体外受精技术的发展，可于核型45XO的婴儿出生后，在残留的卵巢滤泡中取出功能性卵母细胞，予以冷冻保存，将来可用于体外受精。

参考文献

1. Achemrmann JC, Hughes LA. 性发育疾病//向红丁，译. 威廉姆斯内分泌学. 第11版. 北京：人民军医出版社，2011：808-818.
2. Bondy CA, Turner Syndrome Study Group. Care of Girls and Women with Turner Syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(1): 10-25.
3. Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM. Working Group of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Laboratory guideline for Turner syndrome. Genet Med, 2010, 12(1): 52-55.

第八章　睾　丸　病

第一节　男性生殖腺功能减退症

卞华　姚君厘

【睾丸的解剖与生理】

成年男性睾丸重10.5～14.0g，大小约4.5cm×2.5cm×3.0cm。其外面有一层白膜，白膜在睾丸后缘处增厚，形成一个垂直的睾丸隔膜，突入睾丸内部把睾丸分成两百多个睾丸小叶，每个小叶内有1～4条曲细精管，曲细精管汇合成精直小管，精直小管在睾丸纵隔内互相吻合而构成睾丸网。睾丸网分出10～15条输出小管，构成附睾的头部并与附睾管连通。附睾管是一条高度弯曲长4～5cm的管道，尾端与输精管相连，睾丸由曲细精管和间质组成，曲细精管由两种细胞构成：一为多层的生殖细胞，即从最幼稚的精原细胞演变为精母细胞、精细胞，最后形成精子；二为支持细胞(sertoli cells)，对生殖细胞起支持和营养作用，分泌抑制素(inhibin)和抗米勒管激素(AMH)，并构成血-睾屏障。间质中有间质细胞(Leydig cells)，能分泌雄性激素。

睾丸的形成：原始生殖腺的性别分化，主要取决于受精卵的性染色体是否有Y，Y染色体短臂上存在性别决定区基因(sex-deter mining region on Y, SRY)，并定位于Yp11.3，该基因只在睾丸组织中表达。在性别决定中，*SRY*基因起关键性作用，但不是唯一的作用。性别决定与分化是一个以*SRY*基因为主导的多基因参与的有序协调表达过程。*SRY*基因作为转录因子调节其下游基因的表达，是男性分化的基因开关。*SRY*主要调节芳香化酶基因和

抗米勒管激素基因等的表达，从而促进雄激素的合成和抗米勒管激素(AMH)的分泌，使得生殖管道和外生殖器向男性化方向发展。迄今为止，已发现包括 *SRY* 在内有多种基因(*sry*，*sox9*，*amh*，*wt-1*，*sf-1*，*dax-1*，*lhx-9*，*pod-1*，*dmrt-1*，*gata-4*，*fog-2* 及 *fgf-9* 等)参与了胚胎中性别决定，从未分化原始生殖器开始到两性内生殖器官形成的过程。

表型性别的分化有赖于睾酮的导向作用。在胚胎 7 周时，中肾管(又称沃尔夫管，Wolffian duct)和中肾旁管(又称米勒管，Müllerian duct)两套生殖导管并存。胎儿睾丸间质细胞(Leydig 细胞)分泌睾酮作用于中肾管雄激素受体，促使中肾管分化为附睾、输精管和精囊。支持细胞分泌 AMH，促使米勒管退化。睾酮通过 5α-还原酶转化为二氢睾酮(DHT)，在 DHT 刺激下，尿生殖窦内生殖结节发育为阴茎，生殖褶融合为阴茎尿道，生殖膨隆在中线融合形成阴囊。尿生殖窦的上部发育为膀胱颈，下部发育为前列腺。

下丘脑分泌的促性腺激素释放激素(GnRH)，又称黄体生成素释放激素(LHRH)，能刺激腺垂体释放促卵泡激素(FSH)和黄体生成素(LH)。LH 能促使睾丸间质细胞产生睾酮。FSH 作用于曲细精管，促使精子发育成熟，抑制素是支持细胞产生的一种肽类激素，有抑制垂体分泌 FSH 及抑制下丘脑分泌 GnRH 的作用，从而间接抑制精子发生。

【睾丸病分类、病因与临床表现】

(一) 继发性睾丸功能减退 因先天性或后天性原因导致下丘脑-垂体病变，引起 GnRH 或 LH 及 FSH 的生成和分泌减少，继而导致睾丸功能减退，称为继发性睾丸功能减退，或低促性腺激素性睾丸功能减退(hypogonadotropic hypoorchidism)。

1. 特发性低促性腺激素型性腺功能减退(IHH) 是促性腺激素释放激素(GnRH)缺陷的异质性综合征。促性腺激素缺乏的程度具有不均一性，由完全无青春期性成熟到只有青春期延迟不一。LH 脉冲分析发现，IHH 患者有多种 LH 分泌脉冲异常。IHH 患者临床表现各不相同，伴有嗅觉减退或缺失的患者又称柯曼(Kallmann)综合征。本病的患病率在男子约为 1/10 000，我国男性生殖内分泌疾病中比例可达 47.75%。IHH 是一种因基因突变导致胚胎期 GnRH 神经元未能完成从嗅板向下丘脑迁移的过程，造成下丘脑完全或部分性丧失合成、分泌 GnRH 的能力，致使腺垂体的促性腺激素细胞失去 LH 正常脉冲分泌，促性腺激素缺乏，导致睾丸功能障碍，而垂体其他功能正常的疾病。部分患者存在颅脑中线神经管闭合不全，受累结构位于中旁线，嗅球或嗅束发育不良，故可出现嗅觉障碍。本病有明确的遗传异质性，可通过常染色体显性、隐性或 X-连锁方式遗传，X-连锁形式最常见，可呈家族性，但绝大多数为散发。表现为嗅觉完全缺乏或减弱，第二性征发育不良，类似无睾状态，可有男性乳房发育，先天性缺陷如兔唇、腭裂、腭弓高、舌系带短、神经性耳聋、色盲、隐睾、第四掌骨短、指骨过长，心血管畸形。但临床表现具有不均一性。在青春期前，如没有小阴茎、隐睾或其他器官或躯体异常，一般不易被发现，大多数患者是因为到了青春期年龄无性发育而求医。少数患者有过青春期启动，但是中途发生停滞，性成熟过程未能如期完成，这些患者的睾丸容积较大，可达到青春期Ⅱ期或Ⅲ期水平。

2. 获得性低促性腺激素型性腺功能减退(AHH)

(1) 下丘脑-垂体肿瘤、炎症、创伤、手术、肉芽肿等：影响 GnRH 的产生和释放，垂体促性腺激素分泌不足，从而影响睾丸发育，雄激素产生减少和精子发生缺陷，男子睾丸松软缩小，生殖器萎缩，阳痿，性欲减退，不育，可伴有下丘脑综合征或腺垂体功能障碍的其他表现。

(2) 单纯性 LH 缺乏症：患者有类无睾症的特点，伴男性乳房发育，血清 LH 和睾酮低，FSH 可正常，曲细精管能生精，有生育能力，hCG 可引起睾丸的成熟。

(3) 单纯性 FSH 缺乏症：较少见，间质细胞可正常分泌睾酮，男性性征正常，由于 FSH 缺乏影响生精，引起不育。

(4) 皮质醇增多症：肾上腺皮质分泌大量皮质醇和雄激素，两者反馈抑制垂体释放促性腺激素，使睾酮分泌减少，性腺功能减退。

(5) 先天性肾上腺皮质增生：见“本篇第三章肾上腺病第二节肾上腺皮质病七、先天性肾上腺皮质增生症”。

(6) 高泌乳素血症：可抑制 LH 和 FSH 分泌，使睾丸分泌睾酮和曲细精管生精功能减退。可伴男性乳房发育、性欲减退和阳痿。

(7) 血色病：常染色体隐性遗传。因肠黏膜吸收铁过多和网状内皮细胞储铁障碍，过多铁沉着于肝脏、胰腺、心脏及下丘脑-垂体，导致促性腺激素分泌减少，性腺功能减退。临床还可见皮肤色素沉着、肝大、肝硬化、糖尿病、心脏增大、心律失常等表现。

3. 伴有低促性腺激素型性腺功能减退的综合征 下列各综合征临床上甚少见，除皆有性腺功能减退外，伴有各种不同的先天性病征。

(1) 肌张力低下-智力减低-性发育低下-肥胖综合征(Prader-Willi 综合征)：人类父源 15 号染色体 q11～13 区域存在的 SNRPN、NDN、MAGEL2、MKRN3 印迹基因功能缺失，导致 Prader-Willi 综合征发病。下丘脑 GnRH 合成及分泌减少引起低促性腺激素型性腺功能减退。出生后即肌张力低下、嗜睡、吸吮与吞咽反射消失，喂养困难，整体发育迟滞。数月后肌张力好转，出现多食、肥胖。智力发育障碍，性腺发育缺陷，第二性征发育不良，可有隐睾，男性乳房发育。肥胖可合并糖尿病及胰岛素抵抗。还可有下颌短小、内眦赘皮、耳廓畸形等先天异常。

(2) 性幼稚-色素性视网膜炎-多指(趾)畸形综合征(Laurence-Moon-Biedl 综合征)：为常染色体隐性遗传，因

下丘脑-垂体先天性缺陷，引起促性腺激素分泌不足，睾丸功能继发性低下，患者有智力障碍，生长发育迟缓，到青春期不出现第二性征，阴茎及睾丸均不发育，出现肥胖。色素性视网膜炎造成视力减弱或失明。有多指(趾)或并指(趾)畸形。

(3) Alströms 综合征：为常染色体隐性遗传。临床上和 Laurence-Moon-Biedl 综合征有许多相似之处，如视网膜色素变性、肥胖、性幼稚。但本症无智力障碍和多指(趾)畸形。

(4) 肥胖生殖无能综合征(Fröhlich 综合征)：任何原因(如颅咽管瘤或炎症破坏)引起下丘脑-垂体损害均可引起本病，其特点为在短期内迅速出现肥胖、嗜睡、多食，骨骼发育延迟，可有男性乳房发育或尿崩症，外生殖器及第二性征发育不良，血 LH、FSH 低于正常。

(5) 家族性小脑性运动失调：呈家族性发病，表现为性幼稚，外生殖器小，睾丸小而软，腋毛少，呈女性型阴毛，音调高，身材较高呈类无睾体型。患者智力低下，甚至痴呆，缓慢出现小脑共济失调。可伴神经性耳聋、视神经萎缩。

(6) Rud 综合征：系智力障碍、皮肤鱼鳞病与性腺功能减退三联征，可伴侏儒、身材矮小及癫痫发作。

(7) 多发性雀斑病：可见多发性雀斑、各种心脏畸形、泌尿生殖道畸形以及矮小身材、耳聋与性腺功能减退。

(二) 原发性睾丸功能减退

1. 睾丸发育异常 原发性睾丸功能减退是指睾丸本身病变所致的睾丸功能减退。因睾酮缺乏导致下丘脑及垂体促性腺激素代偿性增高，故又称为高促性腺激素型睾丸功能减退(hypergonadotropic hypoorchidism)。

(1) 先天性曲细精管发育不全综合征(Klinefelter 综合征)：是较常见的一种性染色体畸变的遗传病，详见下文“ Klinefelter综合征”。

(2) 性逆转综合征(46XX 男性)：无 Y 染色体，*SRY* 基因阳性，男性表型，小睾丸，无精子发育，血睾酮低下，雌二醇水平升高，体毛可呈女性型分布，常有男子乳房发育。盆腔超声检查无卵巢及子宫。

(3) 男性 Turner 综合征：常染色体显性遗传，染色体核型为 46XY。有典型 Turner 综合征的临床表现：身材矮小、颈蹼、肘外翻、颈后发际低、盾状胸、先天性心脏病。但患者的先天性心脏病与 Turner 综合征有所不同，最常见类型为肺动脉狭窄、房间隔缺损、动脉导管未闭等。而 Turner 综合征患者主要表现为主动脉狭窄和室间隔缺损。呈男性表型。常有隐睾，睾丸缩小，曲细精管发育不良，性幼稚，血睾酮降低，血清促性腺激素水平增高。少数患者睾丸正常，且能生育。

(4) 成人曲细精管功能减退：原因包括睾丸炎、隐睾、放射损害、尿毒症、酒精中毒、抗肿瘤药物等，可无明确病因。受损程度可以轻重不一。临床表现为不育，睾丸轻至中度萎缩，间质细胞分泌睾酮功能正常，第二性征发育良好，无乳房发育。精液检查示少精或无精，血睾酮或 LH 浓度正常。基础血 FSH 正常或增高，经 GnRH 刺激后，FSH 过度增高。

(5) 间质细胞(Leydig cell)发育不全：参见“本篇第十章性分化异常病”。

(6) 无睾症：胚胎期因感染、创伤、血管栓塞或睾丸扭转等原因引起睾丸完全萎缩而致病，表型为男性。青春期男性第二性征不发育，外生殖器仍保持幼稚型，无睾丸，若不及早给予雄激素治疗，则会出现宦官体型，表现为身材过高，四肢长，躯干短，指距大于身高，下半身长于上半身。若有残余或异位的间质细胞分泌雄激素，可出现适度的第二性征。血睾酮水平低，促性腺激素显著升高，hCG 刺激后，睾酮不增高。

(7) 隐睾症：可为单侧或双侧，以腹股沟处最多见。由于腹内体温比阴囊内温度高，因此隐睾的生精功能受到抑制，且易癌变。隐睾症一般无症状，可在一侧或两侧未触及睾丸，无雄激素缺乏的表现，常伴不育。与无睾症不同，隐睾患者受 hCG 刺激后，睾酮明显升高。

(8) 萎缩性肌强直病：成人发病，面、颈、手及下肢肌肉强直性萎缩无力，上睑下垂，额肌代偿性收缩，使额纹增多。80%伴有原发性睾丸功能减退，血清 FSH 明显升高。是家族性疾病，常染色体显性遗传。

(9) 迟发性性腺功能减退症(LOH)：是一种与年龄相关的具有典型临床症状和血清睾酮水平低下(低于健康年轻成年男性推荐范围)的临床和生化综合征。此种状态严重影响生活质量，并对机体多种器官、系统的功能有不利影响。主要发病机制是随着年龄的老化，下丘脑-垂体-性腺轴功能失常，下丘脑脉冲式分泌 GnRH 变得迟钝，不管垂体促性腺细胞的反应性是否完整，其产生的 LH 和 FSH 受 GnRH 影响而减少，进而导致 Leydig 细胞表面受体接受的 LH 信号减少，雄激素分泌减少。

(10) 纤毛不动综合征(immotile cilia syndrome)：一种以呼吸道及精子纤毛活动障碍为特征的常染色体隐性遗传缺陷。如卡塔格内氏综合征(Kartagener syndrome)，表现为内脏反转异位、慢性鼻窦炎和支气管扩张三联症。因精子纤毛活动障碍而不孕。

2. 获得性睾丸异常

(1) 睾丸感染：可分为非特异性、病毒性、真菌性、螺旋体性、寄生虫性等类型。腮腺炎病毒引起的病毒性睾丸炎最常见，临床表现为受累睾丸肿痛，阴囊皮肤水肿，鞘膜积液，常有寒战、高热、腹痛。病后睾丸可有不同程度的萎缩，部分患者因少精子或无精子可引起不育。

(2) 创伤：睾丸易受外界暴力而损伤，曲细精管内精原细胞消失导致不育。如有血肿，破坏血供也会导致睾丸萎缩。

(3) 放射损伤：精原细胞对放射损伤十分敏感，如受损则发生少精症或无精症。

（4）药物：螺内酯和酮康唑能抑制睾酮合成，螺内酯和西咪替丁可与雄激素竞争细胞内受体而干扰睾酮在靶细胞的作用。服用美沙酮（美散痛）、洋地黄可使血浆雌二醇升高而睾酮下降，长期酗酒，可致血浆睾酮降低。抗肿瘤和化疗药物、杀虫剂、二溴氯丙烷、锡和铅均能抑制精子发生，导致不育。

（5）自身免疫：Schmidt 综合征存在抗睾丸基底膜抗体，若血-睾屏障被破坏，精液作为抗原而发生自身免疫反应，产生抗精子抗体。男性前列腺炎或附睾炎，尤以大肠杆菌感染时，产生抗精子抗体。输精管阻塞或切断后，可形成精子肉芽肿。精子在精子肉芽肿内破坏吸收而形成抗原，产生抗精子抗体。抗精子抗体能促发免疫性睾丸炎，产生抗原-抗体复合物沉积在睾丸的生殖细胞上，影响正常精子的发生。

（6）睾酮合成酶先天性缺陷：Leydig 细胞对 hCG 不反应综合征、靶器官抗雄激素综合征和 5α-还原酶缺陷等均可引起睾丸功能减退的临床表现和不育症。

3. 伴发于全身性疾病的睾丸异常　全身性疾病如慢性肝病、肾功能不全、严重营养不良、代谢紊乱、糖尿病等均可导致睾丸功能减退和不育。

（三）雄激素合成缺陷　参见“本篇第三章肾上腺病第二节肾上腺皮质病七、先天性肾上腺皮质增生症”及“本篇第十章性分化异常病”。

（四）雄激素依赖性靶组织缺陷

1. 睾丸女性化（testicular feminization）综合征　参见“本篇第十章性分化异常病”。

2. 5α-还原酶缺陷　参见“本篇第十章性分化异常病”。

3. 米勒管永存综合征（PMPS）　参见“本篇第十章性分化异常病”。

【辅助检查】

（一）血、尿中有关激素测定

1. 睾酮测定　男性血睾酮 90%来自睾丸，它反映间质细胞的功能。正常成年男性血睾酮水平为 10～35nmol/L（3～10mg/L，RIA 法）。

2. 双氢睾酮（DHT）　正常青年男性血浆双氢睾酮水平约为睾酮的 10%，约 2nmol/L（0.5mg/L，RIA 法）。

3. 24 小时尿 17-酮类固醇测定　尿 17-酮类固醇主要来自肾上腺弱效雄激素的代谢产物，仅 40%为睾酮代谢产物，不能确切反映睾丸功能状态，故其结果宜结合临床分析。

4. 血浆 LH 测定　成年男性 LH 正常值为 5～10IU/L（RIA 法）。测定 LH 时应同时测定睾酮。若两者水平同时低下，提示下丘脑和垂体疾病；若血浆睾酮水平低下，LH 水平升高者，则提示原发性睾丸功能不全，间质细胞分泌睾酮功能下降或缺如。

5. 血浆 FSH 测定　正常成年男性 FSH 范围是 5～20IU/L。下丘脑-垂体轴正常者，若生精上皮破坏严重，其 FSH 水平则升高，提示曲细精管变性或破坏，无精子发生。

6. 抑制素（Inh）　是男女性腺分泌的肽类激素，由 α 亚基和 β 亚基（βA 和 βB）组成二聚体，分别称为 InhA 和 InhB。在男性 InhA 数量极少或无，InhB 是睾丸曲细精管的直接产物，是判断睾丸生精功能最好的指标。阻塞性无精子症和正常精子的 InhB 含量均在正常范围之内。中、重度少精子症、隐睾症 InhB 含量降低，克氏症 InhB 含量极低。

7. 抗米勒管激素（AMH）　胚胎期含量较高，促使米勒管萎缩，胚胎发育为男性。出生后 2 周血清 AMH 水平短暂下降，继之迅速升高，整个幼儿期及青春期前均保持较高水平。血清 AMH 开始降低是青春期启动的可靠标志，青春期后随着血睾酮的逐渐升高而缓慢下降。成年男性血中 AMH 下降到最低值，但其在精浆中含量显著高于血清中浓度。青春期前检测 AMH，隐睾症患者血清 AMH 水平正常，无睾症患者血清 AMH 缺如，米勒管永存综合征（PMPS）患者 AMH 缺如。成年阻塞性无精子症患者精浆 AMH 测不出；非阻塞性无精子症患者精浆 AMH 明显低于正常育龄男子。睾丸活检无精者，精浆 AMH 测不出，精浆 AMH 可作为非阻塞性无精子症患者判断有无精子产生的非损伤性检测方法。

8. 绒毛膜促性腺激素（hCG）刺激试验　hCG 生物活性与 LH 相似，用以测定睾丸间质细胞功能。方法为肌内注射 hCG 2000IU，注射前 15 分钟和 0 分钟以及注射后 24、48 和 72 小时分别抽血测睾酮，正常反应为血睾酮峰值比基础值增加 2 倍以上，反应高峰多数出现于 48 小时或 72 小时，基础值很低者应计算增加的绝对数。原发性性腺功能减退者，hCG 刺激后，血睾酮无明显增高，而继发于垂体功能低下的睾丸间质细胞功能减退者，血睾酮明显增高。

9. 氯米芬（克罗米芬）试验　氯米芬是一种有弱雌激素作用的非甾体类雌激素拮抗剂，可与下丘脑雌激素、雄激素受体结合，阻断性激素对下丘脑和（或）腺垂体促性腺细胞的负反馈作用，引起促性腺激素释放激素（GnRH）释放。100～200mg/d 口服，正常人 6 天后 LH 及 FSH 成倍升高，垂体或下丘脑病变者，反应低下或无反应，病变在靶腺者反应增强。

10. LHRH 兴奋试验　可反映垂体促性腺激素的储备量。垂体功能受损者本试验呈低弱反应，LH 及 FSH 不升高；下丘脑病变本试验呈延迟反应；原发性睾丸病，LH 及 FSH 分泌有过高反应。如病变局限在曲细精管，FSH 可异常升高，但 LH 反应正常。

（二）染色体及基因性别分析

1. 性染色体　取外周静脉血中淋巴细胞检测，正常男性核型为 46XY；正常女性核型为 46XX。

2. 性染色质　又称巴氏小体（Barr body），可用口腔黏

膜涂片查出，女性染色质为阳性，男性为阴性。

3. SRY 基因　用 PCR 技术扩增人 *SRY* 基因，能快速、准确地检出 *SRY* 基因，特异性强。46XX 男性综合征 *SRY* 基因呈阳性。约 15% 46XY 女性性反转与 *SRY* 基因的突变相关联，突变可发生于 *SRY* 基因上游处及启动子区，但多数发生于 *SRY* 基因的 hMG 盒区域。当 *SRY* 上游基因发生突变时，会影响 *SRY* 基因的表达，使性别决定过程受到影响，导致睾丸形成受阻。而 *SRY* 下游基因发生突变，则影响性别的分化过程。因而对临床上疑有性别分化发育异常的患者，在染色体检查的同时，进行 *SRY* 基因的检测具有重大意义。

（三）精液检查　正常男性一次排精量为 2～6ml，精子总数超过 6 千万，密度大于 2 千万/ml，活力和形态正常的精子应达 60%以上。

（四）精子穿透宫颈黏液试验　精子能穿过宫颈黏液，有生育力，否则不育。

（五）抗精子抗体和抗精浆抗体　若阳性，说明妇女生殖管道中存在这些抗体使精子凝集或抑制精子活动，引起不育症。

（六）睾丸活组织检查　对无精子症或少精子症患者，可鉴别输精管阻塞和生精功能衰竭。

（七）精囊、输精管造影　可了解输精管道的阻塞情况。

（八）其他辅助诊断　X 线骨龄测定，盆腔 B 超、CT、MRI 对于生殖腺体、管道的探查等。

【诊断与鉴别诊断】

血中促性腺激素测定，可将性腺功能减退区分为原发性和继发性两大类，前者促性腺激素基值升高，后者减少。LHRH 兴奋试验和氯米芬试验能测定垂体的储备能力。垂体性性腺功能减退呈低弱反应，下丘脑性呈低弱反应或延迟反应，原发性性腺功能减退呈活跃反应。绒毛膜促性腺激素（hCG）兴奋试验，正常男性或儿童血浆睾酮至少升高 1 倍，隐睾症注射后血浆睾酮也升高，而无睾症者无上述反应。第二性征发育情况，睾丸的部位、大小、质地，以及血浆睾酮水平，精液常规检查等有助于确立睾丸功能不全的存在与程度。染色体核型分析，以及血浆双氢睾酮的检测有助于进一步分类。

【治疗】

（一）继发性睾丸功能减退　对继发于下丘脑-垂体分泌促性腺激素不足所引起的男性性腺功能减退症，使用促性腺激素治疗，有助于恢复生精功能及促使第二性征发育。可应用的制剂有：

1. 促性腺激素　hCG 能刺激睾丸间质细胞产生睾酮，促进第二性征发育。绝经后促性腺激素（hMG）每支含 FSH 及 LH 各 75IU，有促进睾丸生精和分泌雄激素的作用。促性腺激素的治疗适用于有生育要求的各种低促性腺激素型性腺功能减退症患者，包括由下丘脑疾病所致 GnRH 分泌异常及垂体病变所致促性腺激素分泌异常。其治疗方案为：先应用 hCG 1000～2000IU 肌肉注射，每周 2～3次，注射 6 个月后加用 hMG 75IU，肌肉注射，每周 3 次，继续注射 6 个月后 hMG 加为 150IU，仍为每周 3 次，生育后功能的维持可单用小剂量 hCG。使用该治疗方案一般 2 个月睾酮恢复至正常水平，6～12 个月生精恢复，即具有生育能力，精子浓度$>1.5\times10^6$/ml。

2. GnRH 脉冲治疗　GnRH 适用于有生育要求的垂体功能正常的低促性腺激素型性腺功能减退症，即由于下丘脑病变所致 GnRH 分泌异常，如：IHH、Kallmann 综合征。由于人 GnRH 的分泌呈脉冲式，而 GnRH 脉冲泵的模拟脉冲与生理脉冲相似，故使用 GnRH 脉冲泵是最符合生理调节机制的治疗方法。其可启动青春期发育、维持雄性化和性功能、启动和维持精子发生。用微型注射泵每 90 分钟脉冲式皮下注射一次，每脉冲持续注射 1 分钟，每次注射药液 50μl，含 GnRH 5～10μg，每天 16 次脉冲，连续皮下注射，每周换药 1 次，90 天为一疗程，可持续治疗 2 年以上，能促使睾丸体积增大，诱发睾丸生精及产生睾酮。为监测其疗效，需 2 周复查 1 次血 LH、FSH 和睾酮，当达到正常水平后延长为 2 个月 1 次。其疗效的阳性预测因子包括：①先期青春期启动前征象；②治疗起始时睾丸体积；③先期促性腺激素治疗。阴性预测因子包括：①隐睾；②基础抑制素水平低于 60pg/ml；③高 BMI。但使用 GnRH 脉冲泵也存在一些问题，包括：使用不方便、难以长期维持治疗、垂体发育不良或 GnRH 受体下降调节可导致治疗失败，约 8%的患者治疗效果不佳。

3. 氯米芬　该药是一种具有弱雌激素作用的非甾体类雌激素拮抗剂，可竞争性抑制雌激素对下丘脑的反馈抑制，使下丘脑分泌 LHRH 增加，刺激垂体释放 FSH 及 LH，剂量每天口服 50～100mg，3 个月为一疗程。维生素 E、中药鹿茸精等也可试用。

（二）原发性睾丸功能低下　雄激素替代治疗可促使外生殖器发育，但无精子生成，故无生育能力。十一酸睾酮口服后能避开肝脏，通过淋巴系统吸收，不影响肝功能，起始剂量每天 120～160mg，连服 2～3 周，然后服用维持剂量，每天 40～120mg。口服甲睾酮对肝脏有损害，不宜应用。肌肉注射药物有丙酸睾酮，是短效雄激素，25～50mg/次，每周 2～3 次，但局部刺激大，不宜长年应用。庚酸睾酮系长效雄激素，25mg/次，每 1～2 周 1 次，肌肉注射，使用 2～3 年后，可得到完全的男性性征发育，以后可减至维持剂量，125～250mg/次，每 2～3 周肌肉注射 1 次。丙酸-庚酸睾酮混合注射液，含丙酸、庚酸睾酮各 1 支，每 20 天肌肉注射 1 次，可保持血中睾酮水平相对稳定，避免起伏波动。十一酸睾酮注射液为长效雄激素，250mg/次，每月肌肉注射 1 次，可较好地维持血浆睾酮水平。皮肤睾酮贴剂有阴

囊皮肤和非阴囊皮肤贴剂两种。阴囊皮肤贴剂有 $40cm^2$（含睾酮 10mg）和 $60cm^2$（含睾酮 15mg）两种，不含皮肤吸收增强剂，每天释放睾酮 4mg 或 6mg，相当于正常成年男子每天睾酮合成量。非阴囊皮肤贴剂为 $37cm^2$，含睾酮 12.2mg，每天释放睾酮 5mg，含皮肤吸收促进剂。可有瘙痒和红肿等局部不良反应。儿童使用雄激素，可出现骨骺过早闭合，影响身高，宜在 13 岁以后才开始使用。

隐睾症宜在 2～9 岁使用 hCG，刺激内生睾酮的分泌，有可能纠正隐睾。双侧隐睾，可行短期 hCG 治疗，肌肉注射 3000IU，隔天一次，共 3 次。单侧隐睾，应长期予以 hCG 治疗，年龄小于 5 岁者，肌肉注射 500IU，每周 3 次，或 1500IU，每周 2 次，共用 6.5 周。年龄大于 5 岁者，1000IU，每周肌肉注射 3 次，共 6.5 周。如果激素治疗失败，应采取手术，将睾丸引到阴囊内加以固定。腹腔内隐睾，癌变概率高，如复位失败，应予切除。

外生殖器有两性畸形者，性别的选择十分重要，要求选择的性别能使患者更好地适应心理性别、社会性别与社会生活，及在青春期有较好的性发育。决定性别后，须进行生殖系统的矫形手术及必要的激素替代治疗。

LOH 患者雄激素替代治疗的目的是维持血中睾酮的生理浓度，维持男性性功能。治疗时：①血清总睾酮（TT）水平若低于 8nmol/L 或血清游离睾酮（FT）＜29pmol/L 时，睾酮治疗往往能够使患者获益。②若血清 TT 水平处于 8～12nmol/L 之间，重复测定血清 TT 及性激素结合球蛋白（SHBG）水平，并计算 FT 水平。血清 TT 29～40.9pmol/L，如 LOH 症状明显可用睾酮补充治疗。③血清 TT 水平高于 12nmol/L，血清 FT＞40.9pmol/L，不推荐睾酮补充治疗。雄激素使用禁忌证包括：①前列腺癌或乳腺癌患者；②红细胞增多患者；③严重睡眠呼吸暂停综合征患者；④良性前列腺增生伴有严重下尿路梗阻患者；⑤严重心脏或肝功能衰竭患者；⑥前列腺特异性抗原（PSA）为 2～4μg/L 者慎用。年龄不是睾酮治疗的禁忌证。治疗后的 3 个月应对各种制剂重新进行评价，治疗有效可继续治疗；如治疗无效应放弃治疗，寻找其他病因。LOH 的治疗通常是一个长期的过程。治疗的第 1 年必须每 3 个月评价 1 次。对于超过 1 年的治疗必须定期评价症状的变化，并且要求医生和患者共同参与观察。睾酮替代治疗期间，尤其是老年男性用睾酮注射制剂进行治疗时，应定期监测其血红蛋白水平（如治疗开始前、治疗第 1 年的第 3～4 个月和第 12 个月，此后，至少每年检查 1 次）。

参考文献

1. 鄢春风，杨国庆，母义明，等. 男性特发性低促性腺激素型性腺功能减退症 87 例临床分析. 中国实用内科杂志，2007，27(23)：1839-1841.

2. 高冰，张志超，辛钟成，等. Kallmann 综合征的诊断和治疗. 中华泌尿外科杂志，2008，29(3)：210-212.

3. Wang C, Nieschlage E, Swerdloff R, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. Eur J Endocrinol, 2008, 159(5):507-514.

第二节 克兰费尔特综合征

卞华 姚君厘

克兰费尔特综合征（Klinefelter syndrome）又称"先天性曲细精管发育不全综合征"，系克兰费尔特（Klinefelter）于 1942 年首先描述。患者有类无睾身材、男性乳房发育、小睾丸、无精子及尿中促卵泡素增高等特征，1959 年 Jacobs 等发现本病患者的染色体为 47XXY，因此本病又称为 47XXY 综合征。

除典型的 47XXY 核型外，近年来文献又报告其他几种不典型核型和嵌合体核型，如 48XXXY；49XXXXY；49XXXYY 等，其中 80% 核型为 47XXY。各种染色体核型有两个共同特点：一是至少有一个 Y 染色体；二是比正常男性多 1 个或 1 个以上 X 染色体。

本病的发病率占新生男婴的 1/1000，智能低下小儿为一般人群的 5 倍，在不育男性中占 3%，在精子减少和无精症中占 5%～10%。

【病因与发病机制】

本综合征的原因是由于父母的生殖细胞在减数分裂形成精子和卵子的过程中，性染色体发生不分离现象所致。患者母亲年龄越大染色体不分离的频率也越高。可能与卵细胞衰老，着丝点纵裂动力的减弱或纺锤丝迷向的缘故有关。受精卵发育过程中有丝分裂不分离则形成各种嵌合型。

某些化学物质是引起细胞染色体异常的诱变剂，丝裂霉素 C 是一种染色体断裂剂，导致染色体结构畸变和微核增多。乙醇在肝脏内转变为乙醛，进而引起染色体不分离，可引起某些个体二倍体细胞增多并产生微核，可能导致生殖腺内产生染色体数目异常的配子，提示易感人群饮酒可能导致子代发生克兰费尔特综合征。

各种核型均有 Y 染色体，无论 X 染色体的数目增加到多少，只要有 Y 染色体就决定其表现型为男性。其短臂上存在的 *SRY* 基因在胚胎的极早期即决定着原始性腺向睾丸发育，过多的 X 染色体削弱了 Y 染色体对男性的决定作用，抑制了睾丸曲细精管的成熟，促使其发生退行性变，曲细精管发生纤维化、透明变性及阻塞，睾丸变得小而硬。因此生殖细胞对 FSH 无反应，无精子产生，反馈性引起 FSH 分泌增高。由于间质细胞功能被抑制，睾酮生成及分泌减少，反馈性引起 LH 代偿性增高。LH 分泌增多刺激间质细胞，使雌二醇及其前体物质的分泌增多。雌二醇/睾酮比值不同程度地增高，

使患者产生不同程度的乳腺过度发育及女性化。额外的X染色体可使患者出现男性乳房发育，X染色体数目愈多，智力障碍和躯体畸形程度愈严重，男性化障碍程度更明显，睾丸曲细精管玻璃样变性、间质纤维化增生亦愈重。X染色体可能通过控制细胞雄激素受体的数量而影响男性生殖器官的发育。

【临床表现】

（一）典型的Klinefelter综合征　约占本病的80%，青春发育期前，缺乏临床表现，少数患者学习成绩较差，青春发育期可能延迟1～2年，其后可出现以下临床表现。

1. 症状和体征

（1）男性表现型：睾丸小而硬，体积仅为正常人的1/3或长度小于2cm，曲细精管退行性变，患者无精子而不育。

（2）男性第二性征发育差，半数以上患者乳房女性化，皮肤细嫩，声音尖细，肌容量减少，易于肥胖，无胡须，体毛少，阴毛分布如女性，龟头小，性功能低下。

（3）患者身材高，四肢长，下半身长于上半身，指距小于身高，提示骨骼比例异常不是单纯雄激素不足造成的，而雄激素不足者指距大于身高。

（4）部分患者有轻、中度智力发育障碍、精神异常或精神分裂症倾向，拒绝社会活动，常不能坚守工作岗位。

（5）本病可伴有其他疾病，如肺部疾病（肺气肿、慢性支气管炎）、骨质疏松症、血栓栓塞、静脉曲张、糖尿病、心血管疾病、原发性甲状腺功能减退、乳腺癌、胸部肿瘤及各种自身免疫性疾病。

2. 实验室检查

（1）血清睾酮水平：可降低或正常，由于患者性激素结合球蛋白（SHBG）升高，因此总血浆睾酮可在正常范围，但具有生物活性的游离睾酮下降。

（2）促性腺激素（FSH及LH）：青春期前正常，一般11岁后升高，青春期后明显升高。

（3）黄体生成素释放激素（LHRH）兴奋试验：呈正常或活跃反应。

（4）绒毛膜促性腺激素（hCG）兴奋试验：睾酮的升高较正常人差。

（5）精液检查：精液中无精子或少量畸形精子。

（6）口腔黏膜涂片性染色质：阳性，正常男性X染色质检查为阴性，正常女性有一个X染色质，克兰费尔特综合征出现X染色质的机会增多，超过20%的细胞有Barr小体。

（7）染色体核型分析：外周血淋巴细胞染色体核型检查为47XXY。

（8）*SRY*基因检测：用PCR法可测得患者*SRY*基因为阳性。

（二）不典型的Klinefelter综合征　有3个以上X染色体的克兰费尔特综合征患者，临床表现较典型病例为重，除有小睾丸、曲细精管玻璃样变性、无精子、男性第二性征发育差及促性腺激素升高之外，均有严重的智力障碍及躯体畸形。

XXXY核型半数患者有其他先天性畸形：颈短，内眦赘皮，桡骨、尺骨近端骨性愈合，尺桡关节脱臼、变形，脊柱弯曲，指（趾）弯曲等。

XXXXY核型患者表现为阴茎短小，伴尿道下裂、阴囊裂、隐睾症，可合并先天性心脏病，以动脉导管未闭常见。小头、斜视、眼距过宽、鼻宽而扁平、口大、突颌、腭裂等类唐氏综合征症群。

核型为XY/XXY嵌合体者，其临床表现按嵌合程度而异，可能只有很少的克兰费尔特综合征表现，一般男性乳房发育患病率较低，程度较轻，睾丸损害亦较轻，睾丸大小可能正常，如果睾丸细胞核型含有XY，生殖上皮细胞发育，可有正常的生育能力。

XYY核型在新生男婴中发生率为0.1%。超过一个Y染色体的患者多有寻衅行为。患者身材高大，常超过180cm，可有轻度智力障碍。半数伴有大结节状痤疮。睾丸外形、生精功能、血清睾酮及促性腺激素水平多数正常，因而大多数男性可以生育，少数生精障碍严重者，血清FSH可升高。

XXYY核型者较罕见，在新生男婴中发生率为0.04%，但在精神病院或犯罪人群中患病率可提高数十倍至一百倍。临床表现除小睾丸、不育外，还有寻衅行为，身材高，智力发育严重障碍，常有神经、精神系统的失常，人格异常，静脉曲张和静脉淤滞性皮炎较常见。

【诊断与鉴别诊断】

典型病例根据患者睾丸小而硬、男性乳房发育、呈类无睾体型、智力发育障碍、第二性征发育不全等临床表现以及上述实验室检查可对本病作出诊断。

本病应与其他男性性腺功能减退者相鉴别。下丘脑-垂体病变引起的男性性腺功能减退，促性腺激素降低，在青春期前发病者睾丸小，质地如橡皮，在青春期发育后发病者睾丸萎缩，成人获得性曲细精管损害者睾丸都是软的。血清FSH及LH升高提示病变在睾丸。进行染色体核型分析有特异性诊断意义。有助于对典型与不典型Klinefelter综合征作出鉴别诊断。

【治疗】

对雄激素缺乏者需用雄激素替代治疗，但不宜应用于儿童，因早期应用雄激素可促使骨骺过早愈合，影响儿童生长发育，故雄激素仅适用于青春期后（一般从12～14岁起），以促进第二性征的成熟，恢复性功能，改善精神状态，使之有良好的社会生活适应能力，但不能恢复生精功能。

替代治疗虽然无助于生育，但长期乃至终生给予雄激素替代治疗仍然是十分必要的。补充雄激素后，血睾酮水平升高，雌二醇水平亦升高，其原因可能为雄激素在外周组织转化为雌激素所致。一般认为雄激素替代治疗时因 T/E_2 比值升高，不一定诱发或加重男子乳房女性化发育。

有性格改变者，雄激素治疗时应从小剂量开始，逐渐加量，以防患者出现寻衅攻击行为。雄激素能引起前列腺增大，目前尚无诱发前列腺癌的证据。雄激素不能改观女性型乳房，为了外观或心理因素，可考虑切除乳腺，作乳房成形术。Klinefelter 综合征患者乳腺癌的风险增加 20～50 倍，建议每月进行乳房自我检查。

目前尚无有效的方法来治疗本病中无精症的生精问题，雄激素补充治疗不能解决生育问题。文献报道少部分 Klinefelter 综合征患者能从其睾丸活检组织中提取精子，通过胞浆内单精子显微注射技术（intracytoplasmic sperm injection，ICSI）将单个精子直接注入卵母细胞胞浆内以治疗不育，其后代绝大多数具有正常的染色体核型（46XX 或 46XY），也可能出现 47XXY 或 47XXX 核型，必须在种植胚胎前和出生前作遗传学检测，鉴别出染色体异常的受精卵，种植高质量的胚胎，发现胎儿染色体异常则应及时终止妊娠。

参考文献

1. 刘坤杰，刘敏，母义明，等. Klinefelter 综合征 24 例临床特点. 河北医药，2009，31（1）：41-42.

2. Juul A，Aksglaede L，Bay K，et al. Klinefelter syndrome：the forgotten syndrome：basic and clinical questions posed to an international group of scientists. Acta Paediatr，2011，100（6）：791-792.

3. Herlihy AS，Gillam L. Thinking outside the square：considering gender in Klinefelter syndrome and 47，XXY. Int J Androl，2011，34：e348-349.

第三节 男性乳房发育症

卞华 姚君厘

本症是一种常见的内分泌疾病，乳房增大为临床上唯一的表现，可分为生理性、病理性和特发性三大类。正常男性在新生儿期、青春期及老年期，乳房可生理性增大。临床上使人困惑的是如何鉴别男性乳腺组织增加引起的男性（女性型）乳房发育（gynecomastia）与乳腺局部脂肪堆积引起的脂肪性乳房发育（lipomastia），此在超重男性更为困难，应引起注意。下文讨论介于青春期和老年期之间的男性，若发生乳房增大（可触及乳腺组织），则多提示为病理性，应及时查找病因。

【病因与病理】

文献报道抑癌基因 *PTEN*（phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten，PTEN）和 DNA 直接修复酶 MGMT（O^6-methylguanine-DNA methyltransferase，MGMT）表达均位于乳腺导管上皮细胞核，男性乳房发育症乳腺中 PTEN 与 MGMT 表达水平较正常男性乳腺显著降低，可能与男性乳房发育症的发生有关。

雌激素促使乳腺发育，雄激素则抑制之。若雌激素过多，雄激素减少，雌、雄激素比例失调，或乳腺组织对雌激素敏感性增加，雄激素受体对雄激素不敏感，均可引起本症。雌激素/雄激素比值的增加能刺激产生性激素结合蛋白（SHBG），SHBG 与睾酮的亲和力远比雌激素大，使得血液中有生物活性的游离雌激素/雄激素比值增高，促进男性乳腺发育。

睾丸间质细胞分泌的睾酮受垂体 LH 调节，睾酮在外周组织芳香化酶作用下转化为雌激素，或还原为双氢睾酮。芳香化酶活性增强是男性乳房发育症的重要病理机制。

促性腺激素可影响雌激素/雄激素的比值，也能增强 Leydig 细胞的芳香化酶活性，使睾丸产生雌激素增加。原发性睾丸功能减退，黄体生成素反馈性升高或异位肿瘤分泌绒毛膜促性腺激素（hCG），刺激 Leydig 细胞分泌睾酮，其中部分在外周可转化为雌激素。睾丸肿瘤产生雌激素增加时，反馈抑制 LH 分泌，导致雄激素分泌继发性减少。雌激素分泌增多对睾酮生物合成的酶也有影响，可进一步使睾酮合成减少，导致雌激素/雄激素比例失调，出现男性乳房发育症。

组织学特点表现为乳腺管增生、囊性扩大并伴有导管周围纤维化、间质玻璃样变性和乳晕下脂肪增加。而伴有疼痛和触痛症状的男性乳房发育症患者（通常是新近起病），常表现为乳腺管上皮细胞增生、周围组织炎性细胞浸润和乳晕下脂肪增加。

【分类】

男性乳房发育症病因分类参见表 15-8-1。

（一）生理性 男性乳房发育有三个年龄高峰期，新生儿 60%～90%出现乳房增大，是母体或胎盘雌激素进入胎儿体内所致，一般在出生后数周即消失，偶可持续数月，甚至数年。青春期男性乳房发育的发病率约为 30%～60%，通常在 10～12 岁开始，13～14 岁达到高峰，16～17 岁完全退行复旧，不足 5%的青春期男性乳房发育表现为持续性。青春期男性乳房发育是因为睾丸在分泌大量睾丸激素之前合成的大量雌激素所引起。老年人发病率为 30%～60%，随着年龄增大，睾丸分泌睾酮功能逐渐下降，外周脂肪组织芳香化酶活性加强，雄激素转化为雌激素增加，雄激素抑制乳腺增生的能力下降，导致老年男性乳房发育增加。

（二）病理性

1. 睾酮的合成和作用不足

（1）先天性无睾症：又称胚胎睾丸退化综合征，胎儿前期睾丸功能尚可，性分化未受影响，妊娠后期睾丸因某些原因而退化，约 50%有男性乳房发育。

表 15-8-1　男性乳房发育症的分类

1. 生理性
(1) 新生儿乳房发育
(2) 青春期乳房发育
(3) 老年人乳房发育
2. 病理性
(1) 睾酮缺乏
1) 先天性缺陷
先天性无睾症
Klinefelter 综合征
雄激素不敏感(睾丸女性化综合征)
性逆转综合征((46XX 男性)
单纯性 LH 缺乏症
Prader-Willi 综合征
睾酮合成缺陷
2) 获得性睾丸功能不全
病毒性睾丸炎、睾丸创伤、肉芽肿病及尿毒症等
(2) 雌激素产量增加
1) 睾丸雌激素分泌增加
睾丸肿瘤
hCG 肿瘤、支气管肺癌及其他产生异位 hCG 的肿瘤
真两性畸形
2) 周围芳香化酶底物增加
肾上腺疾病
甲状腺功能亢进症
肝病
绝食后复食
3) 周围芳香化酶量增加
4) 性激素结合蛋白增加
甲状腺功能亢进症
肝病
(3) 药物
雌激素或具有雌激素样作用的药物
增加内源性雌激素形成的药物
抑制睾酮合成和(或)作用的药物
升高泌乳素的药物
作用机制不明的药物
3. 特发性

(2) Klinefelter 综合征：参见“Klinefelter 综合征”。

(3) 雄激素不敏感：即睾丸女性化综合征(Reifen stein 综合征)，属男性假两性畸形，因靶器官雄激素受体或受体后缺陷，对雄激素完全或不完全性不敏感而致病，可见乳房发育增大。

(4) 性逆转综合征(46XX 男性)：无 Y 染色体，Y 染色体性别决定区基因(*SRY* 基因)阳性，男性表型，血睾酮低下，雌二醇水平升高，常有男性乳房发育。

(5) 单纯性 LH 缺乏症：因 LH 缺乏，睾酮合成减少、类无睾症、男性乳房发育，能生精。

(6) 肌张力低下-智力减低-性发育低下-肥胖综合征(Prader-Willi 综合征)：性腺发育缺陷，隐睾及睾酮生成低下，男性乳房发育，伴下颌、耳、牙、眼等先天异常。

(7) 睾酮合成缺陷：睾酮合成有 5 种酶，其中 3β-羟类固醇脱氢酶和 17β-羟类固醇脱氢酶缺陷，使睾酮生成减少，伴男性乳房发育。

(8) 获得性睾丸功能不全：引起本病最常见的病毒是腮腺炎病毒，约 20%腮腺炎患者并发睾丸炎，病后睾丸有一定程度萎缩及睾酮产量下降，而雌激素产量正常，故可见男性乳房发育。其他致病原因有睾丸创伤、睾丸切除、肉芽肿病及尿毒症等。

2. 雌激素产量增加

(1) 睾丸雌激素分泌增加：睾丸肿瘤(Leydig 细胞或 Sertoli 细胞肿瘤)直接分泌过多的雌二醇；生殖腺或生殖腺外胚胎细胞起源的分泌性肿瘤(hCG 肿瘤)或起源于非滋养层组织如大细胞肺癌、某些胃癌和肾癌(异位 hCG 产生)分泌的 hCG 刺激分泌雌激素；真两性畸形，性腺中含有睾丸和卵巢，卵巢分泌雌激素增多，亦可促使乳房发育。

(2) 周围芳香化酶底物增加：肾上腺女性化肿瘤、先天性肾上腺增生、甲状腺功能亢进症雄烯二酮增加；肝病(如肝硬化、肝癌)降低了雄烯二酮的分解代谢，以及肥胖和绝食后复食，雄激素在腺外芳香化转化为雌激素增加。

(3) 周围芳香化酶量增加：可因罕见的遗传性疾病或肝脏和肾上腺肿瘤所致。

(4) 性激素结合蛋白增加：如甲状腺功能亢进症、肝病时性激素结合蛋白(SHBG)合成增加，SHBG 与睾酮的亲和力远比雌激素大，使得血液中有生物活性的游离雌激素/雄激素比值增高，促进男性乳腺增生。

3. **药物**　雌激素、孕激素、洋地黄、苯妥英钠具有增强雌激素的作用；绒毛膜促性腺激素能促进睾丸分泌雌激素。酮康唑和烷化剂抑制睾酮合成；螺内酯、雷尼替丁抑制睾酮与受体结合，西咪替丁、奥美拉唑亦有抗雄激素作用，大剂量应用可并发乳房肥大。白消安(马利兰)等抗癌药对睾丸间质细胞有毒性作用；氯丙嗪等三环抗抑郁剂、利血平、卡马西平、甲氧氯普胺、大麻、苯丙胺、舒必利、甲基多巴、硝苯地平、维拉帕米、多潘立酮能升高泌乳素，使乳房发育；异烟肼、乙胺丁醇改变雄激素芳香化，雌激素/雄激素比值增加而发病。ACE 抑制剂如卡托普利和依那普利、地尔硫䓬、美沙酮亦可引起男性乳房发育，但作用机制不明。治疗前列腺癌药物亮丙瑞林(抑那通)能抑制黄体生成素及睾酮分泌，戈那瑞林属于促性腺激素释放激素同类物，均可引起男性乳房发育。也有文献报道降脂药非诺贝特可引起男性乳房发育，作用机制不明。

近年来文献报道艾滋病患者用核苷类反转录酶抑制剂抗病毒治疗(HAART)后，可发生男性乳房增大，半数以上为双侧乳房增大，发病率为 0.8/100 人年，内分泌激素无明显异常，机制未阐明。

(三) 特发性　在男性乳房发育患者中，可达 58%的

患者找不到明确的原因，各种激素测定均正常，称为特发性男性乳房发育症。但应仔细查询病史，除外可能曾短暂存在的引起本病的因素，如在生活中有无使用含雌激素的化妆品、食用含雌激素的食品、工作环境中有无少量接触雌激素或抗雄激素物质，或是否曾有轻度内分泌异常等。也可能与环境污染有关，环境中的类雌激素样化合物如烷基苯酚类、有机氯农药等，进入人体发挥雌激素样作用致病。

【临床表现】

男性乳房增大，可以单侧或双侧，最后均发展为双侧，但两侧发育程度可以不等，乳晕处隆起，以乳头为中心，其下可扪及圆盘状发育肥大的乳腺组织，边界清楚，与周围组织不粘连。肿块直径常在 2cm 以上，大者可达 12cm。可有胀痛、压痛及溢乳，有的伴性功能减退及原发疾病的症群，如肝硬化、类无睾症群和男性假两性畸形。

【诊断与鉴别诊断】

根据病史、临床表现和体格检查可予诊断。本症应与假性乳房发育（乳房脂肪堆积而非腺体增殖）鉴别，男性乳房发育症患者可触及有弹性的或坚实的盘状组织，而假性男性乳房发育不能触及这样的组织。同时应与乳腺癌、神经纤维瘤等鉴别。应详细询问服药史，仔细体检（乳房、睾丸及第二性征）。测定肝功能、睾酮、雌激素、血泌乳素、性激素结合蛋白、LH、hCG。睾丸超声检查有助于诊断睾丸肿瘤。乳房超声检查对鉴别腺体成分和脂肪成分及是否存在肿块及性质等方面极有帮助，且具有无创、准确度高的特性，近年来被推荐为首选的乳房影像学检查方法。X线钼靶摄片可鉴别肿瘤或脂肪组织。蝶鞍摄片、全胸片、头颅或胸部 CT、MRI 检查，有助于对垂体瘤及肺癌等作鉴别诊断。腹部 CT、MRI 有助于鉴别肾上腺肿瘤，肿块的针吸细胞学检查有助于定性诊断，尤其当怀疑恶变时应选用。

【防治】

生理性者大多能自行消退，一般不需治疗。药物引起者停药后即可消失。病理性者着重治疗原发病。对临床上伴有乳房疼痛或触痛，较大的乳房发育持续存在影响患者的形体美和心理者，则需要给予临床干预。

（一）药物治疗 在男性乳房发育的快速增殖期（发病初期），临床上常常伴有乳房疼痛或触痛，药物治疗不仅可以缓解症状，而且可促进发育乳房的消退。对于 5cm 以内或限于乳晕下硬结，可行药物治疗。

1. 他莫昔芬（tamoxifen） 是选择性雌激素受体拮抗剂，对雌激素受体阳性者，疗效佳，剂量为 10mg/次，每日 2 次，临床治愈后，5mg/次，每日 2 次，维持 3 个月。文献报道每日 20mg，连续 3 个月他莫昔芬治疗，80%的男性乳房发育部分消退，60%的患者完全消退，他莫昔芬有效的患者一个月内乳房疼痛或触痛减轻。

2. 达那唑（danazol） 是一种作用弱的雄激素，通过抑制促性腺激素分泌，从而降低血浆睾酮水平，不良反应可有体重增加。口服 0.2～0.3g/次，每日 2 次，可减轻乳腺增大的疼痛和程度，但作用弱于他莫昔芬。

3. 氯米芬（clomifene） 50mg/d 开始，以后隔日 50mg 口服，8 周内无效则停用。作用机制可能是：①刺激垂体分泌 LH，改善睾丸功能；②直接拮抗雌激素受体。

4. 雄激素治疗 对雄激素缺乏者可有帮助，但常因雄激素在体内转化为雌激素而治疗失败。丙酸睾酮每次肌肉注射 25～50mg，每周 2～3 次。非芳香化雄激素雄诺龙（二氢睾酮，dihydrotestosterone）不受芳香化酶催化转变为雌二醇，因而没有加重乳腺增生的危险。剂量为 200mg，每 3～4 周肌内注射 1 次，治疗 3 个月乳腺可明显缩小。十一酸睾酮无肝毒性作用，口服剂量 40～120mg/d。

5. 睾酮内酯（testolactone） 是一种芳香化酶抑制剂，能抑制体内雄激素的芳香化，从而减少雌激素的生成，但疗效有待考证。剂量 450mg/d，分次口服，疗程要长，需 6 个月，不良反应少。

（二）外科治疗 男性乳房过大，胀痛不适，明显影响美观，引起精神负担者，对于病史超过一年的男性乳房发育患者，由于其乳腺组织已纤维化，不可能自发性消退，即使药物治疗也无效，因此，皮下乳腺腺体切除、超声辅助下的脂肪抽吸和抽吸辅助的脂肪切除术便成为改善其形体效果的最佳选择；另外，对 3 个月以上的药物治疗不能消退或疑有癌变者应行手术治疗。如患者乳腺组织较多而乳晕较小时，手术较为困难，可采用内镜整形术，可减少手术切口瘢痕。

参考文献

1. 辛智芳. 男性乳房发育症的处理. 中华乳腺病杂志（电子版），2009，3(4)：412-418.

2. Glenn B. Gynecomastia. The New England Journal of Medicine，2007，357(12)：1229-1237.

3. Al-Allak A，Govindarajulu S，Shere M，et al. Gynaecomastia：A decade of experience. Surgeon，2011，9(5)：255-258.

第九章　性　早　熟

李益明

性早熟(sexual precocity)是指提前出现第二性征的发育异常,也称为青春期早熟(precocious puberty)。目前的诊断标准是:女孩8周岁、男孩9周岁以前出现第二性征。性早熟按下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamic pituitary gonadal axis,HPGA)功能是否提前启动分为中枢性(GnRH依赖性、完全性)性早熟和外周性(非GnRH依赖性、不完全性)性早熟,以往分别称为真性性早熟和假性性早熟。部分性性早熟为中枢性性早熟的变异,是提早的或部分性的中枢性启动,包括乳房早发育和单纯性阴毛早现。性早熟性征与真实性别一致者称为同性性早熟,不一致者为异性性早熟。由于性早熟使患儿生长发育加快,骨骺过早闭合,影响患儿最终身高;月经初潮提前,还造成患儿行为异常和心理负担。因此对本病的早期诊断和及时治疗极为重要。

【病因与临床表现】

正常青春期发育过程受HPGA的调控,下丘脑分泌促性腺激素释放激素(GnRH)刺激腺垂体分泌促卵泡素(follicle stimulating hormone,FSH)和黄体生成素(luteinizing hormone,LH),FSH和LH再刺激卵巢分泌雌激素和孕激素、睾丸分泌雄激素,促进第二性征和生殖器官的发育。任何引起雌、雄激素升高的原因均可能导致性早熟。

(一)中枢性性早熟(central precocious puberty,CPP) 又称真性性早熟,其特点为:HPGA之间关系正常,但过早被激发,促性腺激素过早分泌导致内、外生殖器发育和第二性征提前出现,这些过程呈进行性直至生殖系统成熟。男孩往往首先表现为促性腺激素刺激所致的睾丸对称性增大(>4ml),阴毛、腋毛生长,阴囊皮肤皱褶增加、色素加深,阴茎生长,阴茎勃起增多,甚至有精子生成。女性首先表现为生长加速、乳房发育和小阴唇增大,然后阴毛、腋毛生长,阴道分泌物增多,月经来潮,甚至可有排卵。大部分女孩和半数男孩的性早熟是真性性早熟。

1. 特发性真性性早熟(idiopathic central precocious puberty,ICPP)　占整个性早熟的70%~80%,女:男约为7:1。在女性患者中,ICPP是中枢神经系统疾病所致性早熟的5倍。患者无器质性病变,可能是大脑皮质活动的节律紊乱所致,除极少数患者可能为常染色体显性和X-连锁隐性遗传外,大部分没有家族史。约有半数患者脑电图表现异常,说明可能为尚未被认识的脑部病变所引起。患者性发育顺序与正常青春期相似,但进程要快于正常性发育,快速生长与雌二醇刺激GH和IGF-1升高有关。血浆中促性腺激素和性激素浓度升高达到正常青春期水平,但也有30%左右在青春期前水平。GnRH兴奋试验大多数为正常青春期反应,LH峰值/FSH峰值>1。

2. 中枢神经系统疾病所致性早熟　在男性性早熟患者中,中枢神经系统器质性病变所致占全部性早熟的三分之二以上。正常儿童的中枢神经系统存在抑制GnRH生成及分泌的神经通路,中枢神经系统病变破坏了这种抑制或直接刺激下丘脑促性腺活动的脑细胞,使下丘脑提前释放GnRH,青春期提前发动,常伴有尿崩症、脑积水和视神经萎缩。常见病因为下丘脑后部及第三脑室附近的肿瘤(如松果体瘤、颅咽管瘤、星形细胞瘤、胶质瘤等)、炎症、结节病、头部外伤和小剂量颅部放射治疗等。

某些中枢神经系统的肿瘤,如灰结节错构瘤,本身具有分泌GnRH的功能,可直接导致真性性早熟。

(二)外周性性早熟(peripheral precocious puberty) 又称假性性早熟,其特点为:患者虽然因体内性激素增加而出现性早熟的症状或体征,但其HPGA并未真正启动,垂体促性腺激素释放不增加,第二性征发育顺序与正常青春期发育不一致,性腺也未成熟,男孩睾丸不增大,一侧睾丸无痛性增大则提示有肿瘤的可能。异性性早熟女孩阴蒂肥大,多毛,男孩则乳房发育。无生精或排卵。

1. 非垂体源性促性腺激素过多所致性早熟　很多肿瘤可以分泌多种促性腺激素样肽类物质,从而引起性早熟。常见分泌促性腺激素的肿瘤有:肝细胞癌、绒毛膜上皮细胞癌或畸胎瘤。医源性给予过多的绒毛膜促性腺激素也可使睾丸间质细胞分泌过多的雄激素,从而导致性早熟。因为

这些病因并不能形成像正常垂体那样规律性、有比例地释放促性腺激素，因此一般不能形成完善的生精或排卵功能。

2. 内源性性激素过多所致性早熟 肾上腺皮质肿瘤是男孩最常见的引起假性性早熟的病因。其他病因还包括男性睾丸间质细胞肿瘤或增生；女性卵巢颗粒细胞肿瘤或增生；先天性肾上腺皮质增生症引起脱氢异雄酮和雄烯二酮分泌过多。

3. 外源性性激素过多所致性早熟 以雌激素引起者多见。儿童误服避孕药、较长期服用含有蜂王浆、花粉、鸡胚、蚕蛹或动物初乳等的食品或外用含有雌激素的物品。哺乳期妇女服用雌激素可通过乳汁进入婴儿体内，大量服用可引起婴儿假性性早熟。

4. 其他 幼年黏液性水肿和骨纤维异常增殖症(McCune-Albright综合征)可伴有性早熟表现。前者多数青春期延迟，但偶为性早熟。有人认为是因为TSH升高，TSH的α亚基与FSH、LH的α亚基具有同源性，作用于性腺受体导致性激素分泌增多。后者系G_s蛋白α亚基的基因发生点突变，造成GTP酶活性显著降低，引起腺苷酸环化酶持续激活，导致cAMP增多，从而诱发激素反应细胞的增殖及功能亢进，表现为一个或多个内分泌腺自主性功能亢进、多发性骨纤维异样增殖和皮肤色素沉着三联征，其性早熟是由卵巢黄体化的滤泡囊肿自主性产生过多的雌激素所致。

(三) 部分性征早熟 患者仅有单个第二性征出现，并无真正的性发育和性成熟，往往呈自限性。

1. 乳房早现(precocious thelarche) 患者在8岁以前出现乳房发育，多为双侧，持续时间长短不一，但无乳头及其他第二性征发育的表现。其原因可能是青春期前雌激素一过性分泌增加，或乳房组织对雌激素的敏感性升高。

2. 阴毛早现(precocious pubarche) 女性为男性的3倍。患者过早出现腋毛、阴毛，并持续存在，但无乳房及其他第二性征发育。骨龄可高于同龄儿童，血浆脱氢表雄酮及尿17-酮类固醇可升高。发生机制可能与肾上腺皮质功能提早发育或性毛毛囊对脱氢表雄酮过度敏感有关。

【诊断】

诊断基本步骤包括：①确定存在提早出现的第二性征发育；②判断性早熟属于中枢性还是外周性；③寻找病因。

性早熟的诊断要点包括：

1. 仔细询问患儿的病史。

2. 了解患儿是否接触可能含有性激素的食物、化妆品及药物。

3. 详细的全身体格检查，测定患儿身高、骨龄及睾丸大小等。

4. 检测血清碱性磷酸酶和Ⅲ型前胶原的氨基末端前肽(PⅢNP)能反映骨骼生长发育状态，而血清IGF-1则与特发性性早熟的发育阶段及睾酮和雌二醇浓度密切相关。

5. 血浆促性腺激素、免疫反应性人绒毛膜促性腺激素(hCG)、雌激素、雄激素和17-羟孕酮等激素的测定。促性腺激素水平增高，多为真性性早熟，但这时的LH是以青春期的脉冲方式分泌，因此需要多次测定才能作出正确判断。hCG水平的升高提示有可能存在分泌此激素的肿瘤。对于女性异性性发育，高水平的血清睾酮表明卵巢来源的雄激素过多，如果是脱氢表雄酮的升高，则说明肾上腺来源的雄激素过多。

GnRH兴奋试验可以判断HPGA是否已经启动，目前认为是诊断ICPP的重要依据：LH激发峰值，女孩>12IU/L，男孩>25IU/L，LH峰值与FSH峰值之比>0.6，提示为真性性早熟。但单纯性乳房早现者，经GnRH激发后FSH明显升高，LH升高不明显(多数<5IU/L，且FSH/LH>1)。

6. B超或CT检查 肾上腺及性腺的形态，可以发现可能存在的肿瘤。真性性早熟女孩的HPGA已激活。下丘脑分泌促性腺激素释放激素增多，进而促使垂体分泌FSH、LH。促性腺激素进一步促进卵巢的成熟发育。从B超上可见患儿的卵巢成熟征象似乎较子宫发育更为提前，卵巢容积及各径线值明显增大，卵巢容积>1ml，并可见多个直径>4mm的卵泡；子宫长、宽、厚稍大于正常同龄女孩。男孩则睾丸容积>4ml，并随病程延长进行性增大。

假性性早熟主要以内、外源性性激素直接作用于靶器官，并无性腺的发育成熟。所以卵巢纵横径及容积较正常轻度增大或无显著性改变，子宫较正常同龄儿明显增大。

7. 如果有明确的神经系统的症状或怀疑真性性早熟，应进行头颅MRI或CT检查。有些早期的颅内病变，可以首先表现为性早熟，而无神经系统表现。只有在排除了中枢神经系统器质性病变后，才能将真性性早熟诊断为特发性性早熟。

【治疗】

因为性早熟是一种多因素引起的临床综合征，所以应进行针对病因和性早熟的治疗。

(一) 真性性早熟 中枢神经系统疾病所致性早熟应积极治疗原发病，因颅内肿瘤引起者应尽早手术，如肿瘤不能手术者可给予放射治疗。特发性性早熟应该尽早治疗，这样可以抑制性征发育、防止最终身高过低及可能伴有的情感障碍，进行必要的性教育以防止过早发生性行为。药物具有减少垂体促性腺激素的分泌或阻断外周性激素的作用。GnRH类似物是当前主要的治疗选择。

GnRH类似物(GnRHa)为当前主要的治疗选择，与天然的GnRH相比，GnRHa的第6位的L-甘氨酸被其他D-氨基酸所替代，使其半衰期延长，生物活性大为增强，为

天然 GnRH 的 15～200 倍。GnRHa 的作用具有高度特异性，它与腺垂体促性腺激素细胞的相应受体结合后，有一短暂的刺激促性腺激素释放的阶段，表现为 1～3 天的 LH 和 FSH 升高，然后是 7～14 天的性激素升高。但随后的长时间持续作用，将使受体发生降调节，发生内源性 GnRH 作用脱逸，垂体促性腺激素细胞对内源性 GnRH 失去敏感，导致垂体性腺轴活动显著受抑，LH 和 FSH 合成及分泌受阻而使性腺活动受抑，性腺缩小，性激素明显降低，从而延缓骨龄增长和骨骺融合，增加患儿成年后的身高。小于 6 岁者使用效果更为良好。国内目前可供应用的 GnRHa 缓释型制剂有亮丙瑞林（抑那通）、曲普瑞林（达必佳，达菲林）。

在使用 GnRHa 治疗时，应掌握其指征，以改善成年身高为目的的治疗指征：①骨龄大于年龄 2 岁以上，但女孩骨龄≤11.5 岁，男孩骨龄≤12.5 岁者；②预测成年身高：女孩＜150cm，男孩＜160cm；③或以骨龄判断的身高＜－2SD（按正常人群参照值或遗传靶身高判断）；④发育进程迅速，骨龄增长/年龄增长＞1。不需要治疗的指征：①性成熟进程缓慢（骨龄进展不超越年龄进展）而对成年身高影响不显著；②骨龄虽提前，但身高生长速度亦快，预测成人身高不受损者。对于暂不需要治疗者需要进行定期复查和评估，调整治疗方案。

治疗剂量：首剂 80～100μg/kg，2 周后加强 1 次，以后每 4 周 1 次，剂量 60～80μg/kg，根据性腺轴功能抑制情况（包括性征、性激素水平和骨龄进展）而定，抑制差者可参照首剂量，最大量 3.75mg/次。

治疗监测：治疗开始后可见第二性征消退、月经停止。治疗 3 个月后子宫卵巢回缩至青春期前水平。首剂 3 个月末复查 GnRH 兴奋试验，一般要求对 LH 完全抑制，LH 激发值恢复青春前期值（＜2IU/L）。以后对女孩只须定期复查基础血清雌二醇浓度和子宫、卵巢 B 超，对男孩复查基础血清睾酮浓度以判断性腺轴功能抑制状况。每半年复查骨龄。观察生长速率，结合身高增长，预测成年身高改善情况。对疗效不佳者须仔细评估原因，调整治疗方案。因为 GnRHa 会使垂体分泌生长激素的峰值明显降低，从而导致其身高增长的速度减慢，如生长速度过慢，可以考虑减少 GnRHa 剂量或加用生长激素，但目前仍缺乏大样本随机对照研究资料，故不推荐常规联合应用，尤其女孩骨龄＞12 岁，男孩骨龄＞14 岁者。

疗程：为改善成年身高，GnRHa 的疗程至少需要 2 年。一般建议在年龄 11 岁，骨龄 12 岁时可停止治疗。对年龄较小开始治疗者，在年龄已追赶上骨龄，且骨龄已达正常青春发动年龄时可停药，使其 HPGA 功能重新发动。

停药后监测：停药数周至数月性激素将上升，性发育将继续，所以治疗结束后第一年内应每半年复查身高、体重和第二性征。

药物不良反应少见，包括局部或全身过敏、注射部位深部脓肿等，近年来有国外文献报道长期使用该药可致多囊卵巢。对少数病程较长、子宫已显著增大的患儿，在刚开始注射 1～2 针时会出现阴道出血，大多经数天至十数天会自行停止。有人观察到本药完全抑制促性腺激素后，随后的性激素降低会减少生长激素的分泌，并影响肝脏生长激素受体及相关的生长激素结合蛋白的分泌，从而降低预期身高，所以，可在治疗中联合应用生长激素，以达到最佳改善身高的目的。

（二）假性性早熟　治疗应针对不同的病因，采取不同的措施。停止使用可能引起性早熟的含外源性性激素物品；先天性肾上腺皮质增生症引起的性早熟可用糖皮质激素治疗（详见有关章节）；对肿瘤引起者应尽早手术，颅内肿瘤不能手术者可给予放射治疗。芳香化酶抑制剂（来曲唑）和选择性雌激素受体抑制剂在女性外周性性早熟（尤其是 McCune-Albright 综合征）也有应用，但尚无循证医学依据。

（三）部分性征早熟　主要进行心理治疗，对患儿及其父母给予解释，以解除精神的压力，不需要药物治疗。

参考文献

1. 卫生部. 性早熟诊疗指南（试行）. 北京：中国社区医生，2011，27(3)：7.

2. Carel JC, Léger J. Precocious puberty. N Engl J Med, 2008, 358(22): 2366-2377.

3. Low MJ. Neuroendocrinology//Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.

第十章　性分化异常病

周丽诺

胚胎向男性或女性方向发育叫性分化，性分化受许多因素的影响，如遗传基因、染色体的结构和数目，受精时卵细胞的成熟程度，原始生殖细胞的数目和内分泌的影响，特别是胚胎本身产生的雄激素对原始生殖管道和外生殖器原基的分化有重要的控制作用。

性分化异常病（defects of sex differentiation）又称性发育疾病（disorders of sex differentiation，DSD），发生于原始性腺分化的早期，是由于染色体畸变或单基因突变等引起性别分化过程的异常而导致两性表现型性别与其染色体性别、性腺性别以及社会性别之间不一致。性发育疾病发病率约为 1/4500。曾经用雌雄间体、假两性畸形、真两性畸形和性反转等术语描述性发育疾病。值得强调的是各种性分化异常综合征外生殖器可有相同的表现型，却有着临床和病因很大的异质性，由此导致各家的分类与命名常不一致。2006 年欧洲儿科内分泌协会（European Society for Pediatric Endocrinology，ESPE）和 Lawson Wilkins 儿科内分泌协会（Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society，LWPES）联合召开了由内分泌学家、外科学家、遗传学家、心理学家和患者参加的会议，提出了新的术语、分类标准和已知的突变基因。ESPE/LWPES 建议使用 DSD 代替先前沿用的雌雄间体、假两性畸形、真两性畸形和性反转等术语，并提出按照染色体核型分析结果给 DSD 分类。新的替代术语见表 15-10-1，DSD 新的分类见表 15-10-2。

表 15-10-1　DSD 的相关术语

先前使用的术语	现提出的术语
雌雄间体	性发育疾病
男性假两性畸形 46，XY 男性性征发育不全 46，XY 男性性发育不全	46，XY DSD
女性假两性畸形 XX 女性呈现男性性征 XX 女性男性化	46，XX DSD
真两性畸形	卵睾性 DSD
XX 男性或 XX 性反转	46，XX 睾丸性 DSD
XY 性反转	46，XY 完全性性腺发育不全

表 15-10-2　DSD 新的分类

性染色体异常的 DSD	46，XY DSD	46，XX DSD
（一）47，XXY（Klinefelter 综合征及其变异体）	（一）性腺（睾丸）发育异常 1. 完全或部分性腺发育不全（SRY，SOX9，SF1，WT1，DHH 等）； 2. 卵睾性 DSD； 3. 睾丸退化	（一）性腺（卵巢）发育异常 1. 性腺发育不全； 2. 卵睾性 DSD； 3. 睾丸性 DSD（SRY 阳性，SOX9 和 RSP01 的重复）
（二）45，X（Turner 综合征及其变异体）	（二）雄激素合成或功能障碍 1. 雄激素合成障碍 LH 受体突变；Smith-Lemli-Opitz 综合征；类固醇合成急性调节蛋白突变；胆固醇侧链分裂酶（CYP11A1）异常；3β-羟类固醇脱氢酶 2（HSD3B2）异常；17α-羟化酶/17，20 裂解酶（CYP17）异常；P450 氧化还原酶（POR）异常；17β-羟类固醇脱氢酶（HSD17B3）异常；5α-还原酶 2（SRD5A2）异常 2. 雄激素功能障碍 雄激素不敏感综合征 药物与环境调节	（二）雄激素过剩 1. 胎儿 3β-羟基类固醇脱氢酶 2（HSD3B2）异常；21-羟化酶（CYP21A2）异常；P450 氧化还原酶（POR）异常；11β-羟化酶（CYP11B1）异常；糖皮质激素受体突变 2. 胎儿胎盘 芳香化酶（CYP19）缺陷；氧化还原酶（POR）缺陷 3. 母体 母体男性化肿瘤（如黄体瘤）；服用雄激素类药物

续表

性染色体异常的 DSD	46,XY DSD	46,XX DSD
（三）45,X/46,XY（混合性性腺发育不良）	（三）其他 1. 男性生殖发育异常综合征（泄殖腔异常；Robinow；Aarskog；hand-foot-genital；腘窝翼状赘蹼）； 2. Müllerian 管永存综合征； 3. 睾丸消失综合征（vanising testissyndrome）； 4. 尿道下裂（CXorf6）； 5. 先天性促性腺激素低下性性腺功能减退； 6. 隐睾症（INSL3，GREAT）； 7. 环境影响	（三）其他 1. 综合征（如泄殖腔异常）； 2. Müllerian 管退化/发育不全（如 MURCS）； 3. 子宫畸形（如 MODY5）； 4. 阴道闭锁（如 KcKusick-Kaufman）； 5. 阴唇愈合
（四）46,XX/46,XY（异源嵌合体）		

注：SRY：sex determining region，性别决定区域；SOX9：SRY related high-mobility group box 9；SF1：steroidogenic factor1；WT1：Wilms' tumor suppressor gene 1；DHH：desert hedgehog gene

以下摘要分别叙述：

【性染色体异常的 DSD】

见相应章节。

【46,XY 性发育疾病】

（一）性腺（睾丸）发育异常

1. 完全或部分 XY 性腺发育不全　完全性 XY 性腺发育不全：46,XY 性染色体核型，表现型为女性，与 *SRY*、*SOX9*、*SF1*、*WT1*、*DHH* 等基因缺陷有关。在胚胎发育早期，睾丸不发育，未分泌睾酮和副中肾管抑制因子，因此中肾管缺乏睾酮刺激未能向男性发育，副中肾管未被副中肾管抑制因子抑制而发育为输卵管、子宫与阴道上段，外生殖器无雄激素作用而发育为女性外阴。临床表现为生长、智力正常，原发闭经，青春期无女性第二性征发育，阴、腋毛无或稀少，乳房不发育，女性内外生殖器幼稚，用人工周期可来月经，成年后血清促性腺激素水平升高，雌激素水平低下而睾酮水平可高于正常女性，原因可能为升高的黄体生成素刺激条索状性腺的门细胞产生雄烯二酮所致，个别患者阴蒂肥大。鉴别诊断：要与睾丸女性化、17α-羟化酶缺乏鉴别，三者外生殖器均为女性，但 XY 性腺发育不全患者乳房不发育、有子宫和阴道、人工周期可来月经；睾丸女性化者阴道盲端、无子宫、人工周期无反应、性腺是睾丸；17α-羟化酶缺乏与睾丸女性化表现相同但伴高血压、低血钾。

XY 性腺发育不全的性腺恶变率可高达 25%以上，易发生生殖细胞肿瘤，且可发生在青春期前，宜及早诊断并作性腺切除。

部分性 XY 性腺发育不全：患者核型与血 FSH 和 LH 水平等与完全型相同。但外阴为两性畸形。性腺为两侧发育不全之睾丸或为混合性性腺发育不全（一侧为条索状，另一侧为退化之睾丸），其恶变的高发生率与完全型同，性腺恶变时常有乳房发育。本组患者青春期可有不同程度的男性体态表现。处理同完全型。

2. 卵睾性 DSD　根据欧洲儿科内分泌学会和 Lawson Wilkins 儿科内分泌学会（ESPE/LWPES）对性发育疾病术语的新描述，真两性畸形被命名为卵睾性性发育疾病，是指一个机体内同时具有睾丸和卵巢两种性腺组织，外生殖器模糊难辨，界于两性之间。一般这种畸形在婴幼儿时期即可被发现，需要尽快诊断明确，确定社会性别，给予及时正确的手术矫治，否则将对患儿的性心理发育及社会适应等各方面产生不良影响。

关于卵睾性性发育疾病的发病机制，目前仍未十分明确。目前普遍认为与 X-Y 异常交换、遗传异质性和嵌合型染色体核型有关。卵睾性性发育疾病的染色体核型最常见为 46,XX（约 50%），其次是 46,XX/46,XY 嵌合，极少数为 46,XY。研究认为，46,XX 者发生卵睾性性发育疾病的分子基础是染色体分裂时，X 染色体上带有从 Y 染色体上易位的 *SRY* 基因；而 46,XY 卵睾性性发育疾病被认为可能与核型中有多余的决定卵巢发育的基因——*XP11* 部分有关。不对称性的生殖腺和内外生殖器是卵睾性性发育疾病的特征，临床上大部分患儿以男性抚养（约占 3/4），表现为重度尿道下裂，伴或不伴隐睾，如呈女性表型多有阴蒂肥大，有尿生殖窦。大多数患儿有发育不良子宫。

3. 睾丸退化　睾丸退化是一种罕见的性发育异常类型，其染色体核型为 46,XY，性腺为发育不全的睾丸。外生殖器在胚胎早期曾受睾丸的影响可能有一定程度的男性发育，但因某种原因睾丸不再发育，不再分泌睾酮和副中肾管抑制因子，外生殖器未进一步发育，可表现为不同程度的男性化，内生殖器可有副中肾管的不全退化，属男性胚胎的早期表现。

（二）雄激素合成或功能障碍

1. 雄激素合成障碍

（1）LH 受体基因突变：本病为常染色体隐性遗传，hCG/LH 受体基因突变，影响了信号转导，Leydig 细胞发

育缺如或不全，缺乏对 hCG/LH 刺激的反应，导致睾酮水平减低或缺如，从而使 46，XY 个体的内外生殖管道分化异常而导致假两性畸形，其程度决定于 Leydig 细胞表面 hCG/LH 受体缺陷的程度。

睾丸活检，仅可见支持细胞，Leydig 细胞缺如，偶可见曲细精管，但无精子发生。血清 FSH、LH 水平升高，睾酮、雌二醇水平降低，hCG 刺激后血清睾酮水平无明显变化。诊断主要依据上述特点及排除其他原因的男性假两性畸形。

（2） Smith-Lemli-Opitz 综合征：Smith-Lemli-Opitz 综合征（SLOS）是一种以胆固醇生物合成缺陷和先天性多发畸形为特征的疾病。1964 年，美国的畸形学家 Smith，内科医生 Lemli 及人类遗传学家 Opitz 分别在三个无血缘关系的男性患者中发现类似的先天畸形：小头畸形、智力低下、容貌异常（眼睑下垂、鼻孔外翻、短鼻、腭裂、小颌畸形、低耳位多指症、并趾症，特别是 2、3 趾等）、肌张力减退，男性外生殖器发育不全、尿道下裂、新生儿巨结肠、内分泌失常、心脏及肾畸形、脂溶性维生素缺乏及皮肤对阳光过敏等，常以不同程度的组合形式出现，呈常染色体隐性遗传，性别不限。男性多有假两性畸形，即染色体核型正常，但呈女性外阴。胆固醇生物合成中 C27(8)双键还原成胆固醇步骤，是胆固醇生物合成的最后一步，催化此过程的酶为 3β2 羟基甾醇 Δ(7)2 还原酶（简称：DHCR7），推测此酶功能缺陷与 SLOS 有关。

（3） 先天性睾酮合成障碍：睾酮生物合成酶和因子的缺乏使胆固醇转变为睾酮需要包括多种酶催化步骤。这些酶或因子的缺乏构成了肾上腺生殖综合征无男性化型，以下 6 种酶参与睾酮合成：①类固醇合成急性调节蛋白（steroidogenic acute regulatory；StAR）；②胆固醇侧链分裂酶（cholesterol side-chain cleavage enzyme）（CYP 11A1）；③3β-羟类固醇脱氢酶：Δ5-4 异构酶缺陷〔3β-hydroxysteroid dehydrogenase(HSD3B2)：Δ5-4 isomerase〕；④17α-羟化酶（17α-hydroxysteroid dehydrogenase）/17，20 裂链酶（17，20-lyase deficiency）（CYP 17）；⑤17β-羟类固醇脱氢酶（17β-hydroxysteroid dehydrogenase，17β-HSD）（HSD17B3）；⑥P450氧化还原酶（P450 oxidoreductase，POR）。而 5α-还原酶 2（5α-reductase2）（SRD5A2）使睾酮转化为双氢睾酮。上述①、②、③三种酶的缺陷可同时影响糖皮质激素和性激素的生物合成。本节仅叙述 StAR 和 P450 氧化还原酶、5α-还原酶 2 缺陷，其他内容可参见“本篇第三章肾上腺病第二节肾上腺皮质病七、先天性肾上腺皮质增生症”。

（4） StAR 缺陷（先天性类脂质肾上腺增生）

1） 发病机制：以往认为这一缺陷是编码胆固醇侧链裂解酶的 CYP 11A1（P450SCC）基因突变导致的，现已克隆了受 SFI、ACTH 和 LH 调控的类固醇生成急性调节蛋白（StAR）。StAR 基因位于染色体 8P11.2，主要在肾上腺、性腺表达。由于 StAR 缺陷，胆固醇转运障碍，胆固醇不能转变为 Δ5-孕烯醇酮导致了糖皮质激素、盐皮质激素和性类固醇产生的减少，因此所有的血浆类固醇值为低至不可测，尿 17-酮类固醇、17-羟类固醇或醛固酮极少或测不出。

2） 临床特点：①雄激素与雌激素产生均有障碍，所以男性与女性在出生时均表现为女性外生殖器，其实际性别须作染色体检查后方能明确。基因型为男性的患者睾丸位于腹腔内或腹股沟内，有 Wolff 管分化，但无 Müller 管结构。外生殖器可为女性或很难分辨。②因储钠类固醇不足，有失盐倾向。③由于氢皮质素缺乏，容易产生多发性感染。两性患病数相同。由于糖皮质激素和盐皮质激素严重缺乏及相同的上述病理变化，多数患者在婴儿期死于肾上腺危象。尸检见肾上腺增大呈黄色且含脂质呈泡沫、海绵状脂类染色阳性的皮质细胞。化验检查血钠低，血钾高，ACTH 升高，LH、FSH 基值增高及 LRH 兴奋试验呈过强反应，肾上腺 CT 可见双侧增生。

3） 处理与治疗：一般在出生后 2 周内出现伴有高血钾和低血钠的肾上腺功能不全的特征。尿 17-酮类固醇排量低和血去氢表雄酮水平低，可使本病与 3β-羟类固醇脱氢酶缺乏区别。一旦诊断确立，应立即给予糖皮质激素和盐皮质激素治疗，在遗传型为男性的患者青春期应补充与抚养性别一致的性激素。多数情况下，由于严重的生殖器缺陷，抚养性别应为女性。遗传型为女性的患者在青春期亦应适当补充女性激素。

（5） 先天性肾上腺增生症新类型——细胞色素 P450 氧化还原酶缺陷综合征：细胞色素 P450 氧化还原酶缺陷是一类新报告的先天性肾上腺增生症。POR 的典型表现由 21-羟化酶和 17α-羟化酶/17，20 碳链裂解酶活性缺陷决定。P450 氧化还原酶为 21-羟化酶和 17α-羟化酶/17，20 碳链裂解酶提供电子，POR 缺陷症严重的可以表现为两性畸形，肾上腺皮质功能减退，轻微的可以表现为多囊卵巢综合征。

（6） 5α-还原酶缺乏

1） 发病机制：Δ4，5α 还原酶催化 C19 类固醇，如睾酮和 C21 类固醇 4～5 位间双键的还原。5α-还原酶是两个酶的同工酶，5α-还原酶Ⅰ和Ⅱ，5α-还原酶缺乏主要指 5α-还原酶Ⅱ缺乏。此酶在肝脏和周围组织，尤其是皮脂腺、毛囊和外生殖器的皮肤含量很高，并在此使睾酮转化为双氢睾酮，双氢睾酮是比睾酮更强的雄激素，当此酶缺乏时，血浆睾酮正常至升高，但双氢睾酮降低，尿睾酮的 5α-还原代谢物雄酮和雄烯二酮，以及睾酮以外的 C21 和 C19 类固醇的代谢物，即皮质醇、皮质酮、11-β 羟雄烯二酮和雄烯二酮均下降。已在皮肤切片和外生殖器皮肤的成纤维细胞培养中证明 5α-还原酶活性下降。发现酶编码基因有多个部位突变。

2） 临床表现：核型为 46，XY，为常染色体隐性遗传。外生殖器异常，有睾丸或隐睾。多数患者具有阴蒂样小阴茎，尿道和阴道分别开口在尿生殖窦内的假阴道会阴型尿道下裂。极少数情况下，阴道盲端开口在尿道内。所有的

患者均有附睾、输精管和精囊。儿童发现者隐睾的发生率明显高于成年发现者。多数患者的隐睾显示曲细精管的损害以致仅剩支持细胞或伴异常的精子发生。隐睾位于腹股沟管，阴囊阴唇皱褶内，无子宫输卵管。青春期可有男性化表现，包括声音低沉、肌肉发育强壮、阴茎生长、阴囊出现皱褶且色素加深和睾丸下降。患者可有从会阴尿道的勃起及射精，面部毛少或无，且体毛减少。无乳房发育。不论血浆睾酮水平正常至升高，血浆 LH 水平仍升高提示双氢睾酮在 LH 负反馈控制上起作用。升高的血浆 LH 水平与显微镜下所见的间质细胞增生有关联。血浆 FSH 水平也升高，这可能是隐睾损害了精子发生的结果。

女性纯合子表现型正常，但月经延迟，阴毛、腋毛稀少，可见双氢睾酮对体毛的影响，杂合子无临床表现，尿 5α/5β C14 类固醇比值处于纯合子与正常之间水平。

3）处理与治疗：婴儿期和儿童早期诊断的患者应按男性抚养并进行性转变。应给予双氢睾酮的乳膏使阴茎增大以利外科矫形。对已按女性抚养但在青春期前后和青春期后才诊断为患 5α-还原酶缺乏的患者应仔细作心理评价后若发现某些患者认同女性性别身份，此时应帮助其作为女性在社会上出现。切除睾丸，阴蒂整形，青春期后给予雌激素替代。

2. 雄激素功能障碍　雄激素抵抗（不敏感）综合征——睾丸女性化。

（1）发病机制：为 X 性连锁隐性遗传，分完全型和不完全型。主要为雄激素受体作用缺陷。雄激素受体基因的突变（单基因）导致雄激素抵抗，因核苷酸的改变，编码雄激素受体的开放阅读框架内的突变致单个氨基酸的改变，致不成熟终止密码子产生。基因全部或部分缺失较少见。雄激素受体由位于 Xp11～q13 的基因编码，有 8 个外显子，7 个内含子，编码一个 110～114kDa 的蛋白质，是转录因子核受体超家族的典型成员。其功能类似其他类固醇受体并与甲状腺、维生素 D、视黄酸受体有关。雄激素受体氨基端由基因外显子 1 编码，该氨基端区域对于靶基因转录调节至关重要。类固醇结合区域在羧基端，由外显子 4 至 8 编码。该部位雄激素受体基因的突变，可导致雄激素与受体的结合及结合的特异性、结合的解离动力学改变。雄激素受体基因突变多于 150 种。血浆睾酮水平正常至升高伴血浆 LH 水平轻至中度升高。LH、FSH 释放增多导致赖迪细胞合成和分泌更多的睾酮，转化为雌激素亦相应增多，引起女性化。尿雌激素和血浆雌二醇水平一般处于女性正常范围的低限。

（2）临床表现

1）完全型：在这种遗传型男性假两性畸形中，遗传型和性腺为男性，46，XY，*SRY* 基因存在。女性表现型，青春期乳房发育。睾丸的分化和副中肾管抑制因子的分泌导致输卵管、子宫缺如和阴道上部缺失。无附睾、输精管。阴毛和腋毛极少或缺如（无毛女），智能正常，原发闭经。

2）不完全型：外生殖器基本男性，小阴茎，隐睾多见，无子宫、输卵管，常有乳房发育，青春期有阴毛、腋毛生长。性激素水平与完全型相似。

诊断：确诊依赖生殖器皮肤成纤维细胞培养测定雄激素受体活性，或 hCG 试验观察睾酮/双氢睾酮比值除外 5α-还原酶缺乏。

（3）处理与治疗：完全性雄激素不敏感的患者中睾丸肿瘤的发生率为 2%～5%，但在 25 岁之前很少发生。鉴于此，在青春期后应切除睾丸以使乳房完全发育。切除睾丸后，行雌激素替代疗法。阴道过短者，可用阴道扩张器使其增大。两性畸形须整形。不完全型抚养性别应根据诊断时患者年龄和外生殖器畸形的程度而定。中到重度的外生殖器男性化缺陷患者应按女性抚养，且应在青春期前进行性腺切除以防止男性化。青春期应补充雌激素。具有轻度尿道下裂的患者可按男性抚养，但若有尿道下裂和男性乳房发育，则需要手术矫正。

（三）其他

1. 男性生殖发育异常综合征

（1）泄殖腔外翻：是最少见、最严重的先天性异常，又称膀胱肠裂。男性患儿膀胱尿道连接处与直肠相通，常伴多器官的严重畸形，多数婴儿出生后不能存活，治疗困难，成形手术为主，修复尿路、肠管、腹壁及外生殖器，但效果欠佳。

（2）Robinow 综合征：1969 年，由 Robinow 及其同事描述一先天骨骼发育异常、脊椎异常，生殖器官发育不良，有特殊的像胎儿一样的面部外观的症候群，常染色体隐性或显性遗传。目前已知染色体隐性遗传的缺陷基因，是位于第 9 对染色体长臂 22 位置（9q22）上的 *ROR2*（Receptor Tyrosine Kinase-Like Orphan Receptor 2）基因；其功能为酪氨酸激酶受体（tyrosine kinase receptor），是骨骼正常生长的重要因子。

（3）Aarskog 综合征：又名面部生殖器发育不全。1970 年 Aarskog 首先描述该病，它是 X-染色体连锁的隐性遗传病，它的主要特征是身材矮小以及面部、手指、脚趾、生殖器的异常。该病非常罕见，目前世界上报道仅几百例，主要在英国、美国、日本、南非等地，我国尚未见报道。Aarskog 综合征发病原因主要是由于 X 性染色体上的 *FGD1* 基因突变所致，是 X 染色体隐性遗传病，故男性发病率明显大于女性，且女性临床特征不明显，尤其是外生殖器的改变明显低于男性。*FGD1* 基因通过 Rho GTPase Cdc42 基因调解肌动蛋白的形态、激活 C-Jun 终端激酶来影响面部形态的发生，其功能异常可以引起 Aarskog 综合征。

（4）手足生殖器综合征（the hand-foot-genital，HFG syndrome）：常染色体显性遗传，女性出现部分或分叉子宫，或双子宫，提示苗勒管发育障碍，输尿管口在膀胱的位置异常，男性尿道下裂，已在一手足生殖器综合征家系中发

现 HOXA13 多聚丙氨酸重复和外显子 1、外显子 2 的无义突变，导致该综合征。

(5) 腘窝蹼状皱襞综合征(又称翼状赘皮综合征)：1869 年由 Trelat 首先报道的罕见综合征，系常染色体显性遗传综合征，主要表现为腘窝蹼状皱襞，可伴有唇腭裂、下唇瘘管、并指(趾)、胫骨发育不全、大阴唇缺如、隐睾和阴囊缺损等畸形。智力发育多正常。发生率大约为 30 万分之一。治疗以整形手术为主。进行腘窝蹼状畸形手术时必须完全切断紧张的纤维索带，方可达到满意效果。但应注意辨别也有一定紧张度的胫神经和腓总神经，防止误将其切断。

2. 副中肾管存留综合征 (persistent müllerian duct syndrome，PMDS) 本症又称腹股沟子宫疝(hernia uteri inguinale)，为一种表现型正常男性，而体内存在输卵管和子宫的性分化异常，临床上罕见。抗副中肾管激素(antimullerian hormone，AMH)是一种 148kDa 糖蛋白，由睾丸的塞托利细胞分泌，开始于胚胎性分化期，持续到青春成熟期，是转化生长因子超家族成员(TGF-β)之一，它与Ⅱ型色/苏氨酸激酶受体结合，引起副中肾管上皮凋亡后副中肾管退化。该基因由位于染色体 19p13.3，2.75kb *AMH* 基因编码，具有上游调节因子——雌激素反应元件，12q-13 的基因编码 AMH 受体。这类疾病可能是由于影响抗副中肾管激素的结构、合成、分泌时间和作用的多种异常所致。因副中肾管原基未受抑制从而导致子宫输卵管的存在。但在性分化的关键时期，雄激素的分泌是适当的，故中肾管和外生殖器分化正常。患儿睾丸发育良好，有正常男性的生殖管道和外阴，但可常见腹股沟疝，疝囊藏有睾丸和分化发育的副中肾管器，或较为少见的是盆腔中有睾丸及副中肾管器，后者之子宫壁或阔韧带中藏有输卵管。

诊断：①患者腹股沟疝伴隐睾者应考虑本病之可能；②超声探查以判断疝囊内容物的性质；③AMH 测定。因 AMH 仅来自睾丸，故借以判断有无分泌功能的睾丸组织存在，其水平与睾丸 AMH 分泌组织的功能状态有关，即也与副中肾管萎缩程度密切相关。但 AMH 阴性，除可能为睾丸缺如外，也提示睾丸严重发育不全。故 AMH 测定有助于本症与女假两性畸形和真两性畸形相鉴别。

3. 睾丸退化(消失)综合征(胚胎睾丸退化综合征)

(1) 发病机制：推测在胚胎发育早期，睾丸存在，但在 12 周至 14 周，性分化未完成前，睾丸可能发生了梗死、睾丸发生萎缩、变小或消失，表现为促性腺激素升高和睾丸功能低下。这些患者性染色体为 46，XY，没有染色体异常。然而，XY 患者中有家族性无性腺症。这提示可能有遗传因素参与。从同一血缘家族中的无性腺的同胞有不同的表现型来看，这种状态可能是由于胚胎睾丸退化的时间不同所致。

(2) 临床表现：这些患者典型表现是 46，XY 的女性表现型，无女性性腺，无副中肾管结构。完全性 XY 性腺发育不全缺乏副中肾管，性腺条索样可与此病相鉴别。本综合征似乎是在雄激素开始分泌之前继发于睾丸分化的退化，导致中肾管不分化，但是又在抗副中肾管激素开始分泌之后，抑制了女性内生殖器结构的形成。然而，在男性性分化关键期之中或之后，无性腺患者的表现型谱可能与睾丸退化的开始时间有关。因此，患者的表现型变化很大。从女性内外生殖器，无性腺或条索样性腺、外生殖器难以分辨，无性腺到无睾丸的具有正常外生殖器的男性。

(3) 处理与治疗：应在青春期给予与抚养性别相符的性激素治疗，但不能恢复生殖能力。

4. 尿道下裂 尿道下裂是一种常见的先天性泌尿生殖系统畸形。近年来流行病学的研究表明先天性尿道下裂的发生率在我国和其他各国呈持续增加的趋势，近年发现性染色体 X 开放阅读框架 6 基因(chromosome X open reading frame 6，CXorf6)突变，可能是男性不同程度的孤立性尿道下裂的候选基因，研究发现 6 个在 CXorf6 有缺失的患者中有 5 个体现不同水平的尿道下裂，剩下一个为含糊不清的外生殖器，而且在这个缺失的区域没有发现有其余候选基因异常。

5. 先天性促性腺激素低下性性腺功能减退 低促性腺激素性性腺功能减退包括一大组疾病，先天性 GnRH 神经元缺陷、垂体促性腺激素缺乏或分子结构异常、慢性全身性疾病、精神应激、严重体重丢失或长期剧烈运动都可引起促性腺激素缺乏。此外，促性腺激素缺乏也是一些先天性综合征(如 Prader-Willi 综合征，Laurence-Moon-Biedl 综合征等)的一个组成成分。促性腺激素缺乏的程度也具有不均一性，可表现为完全无青春期性成熟、青春期延迟和不同程度的过度类型。

6. 隐睾症 胰岛素样激素 3(insulin-like 3 protein，INSL-3)又称松弛素样因子(relaxin-like factor，RLF)或睾丸间质细胞源胰岛素样肽(leydig insulin-like peptide，LEY-IL)，属于胰岛素或松弛素肽家族，是 GREAT/LGR8 的特异性配体。在部分人类隐睾患者中发现多处 GREAT 受体、INSL3 基因的突变，表明 GREAT、INSL3 基因与人类隐睾的发病有相关性。INSL-3 与 GREAT/LGR8 只能解释小部分隐睾症的变异病因，还不能从基因水平上解释全部人类男性隐睾症的病因。

7. 环境影响 环境雌激素物质(environment estrogens，EEs)，包括用作药物使用的合成类雌激素、源于食物中的植物性雌激素、谷物中的真菌性雌激素、大量日化用品中和工业污染物，以及农药中的雌激素成分等能干扰机体正常内分泌功能，作用于激素合成、分泌、传输、作用位点及代谢，影响雄性性分化。

此外，既有弱的雌激素作用，也同时具有抗雌激素样作用的植物雌激素也能导致雄性动物生殖系统的发育异常。外源性孕激素常被用于妇女避孕和先兆流产的治疗，这有

可能增加胎儿尿道下裂的风险，但其与尿道下裂发生率增长程度间的关系尚缺乏系统的研究。

其他环境因素包括：母亲孕前自然流产史、孕期发生先兆流产、孕早期感冒伴发热、孕中期用抗感染和（或）解热止痛药、父亲职业性接触农药、胎儿低出生体重等都可能增加胎儿发生尿道下裂的危险。父亲的生育能力及母亲的年龄和初产与尿道下裂之间的关系也成为关注的危险因素。

【46，XX性发育疾病】

（一）性腺（卵巢）发育异常

1. 完全与不完全性XX性腺发育不全　主要特点是正常的46，XX，表现型为女性，无Turner综合征体征。本组疾病系常染色体基因突变（由于近亲结婚等因素），可为散发性，家族性者为常染色体显性遗传，10%患者可耳聋。某些患者有FSH受体突变。遗传的缺陷使原基生殖细胞的移行和性分化障碍。本组患者的性腺为双侧条索样，女性内外生殖器、外阴呈性幼稚状态，与XY性腺发育不全临床表现基本相同，原发闭经，乳房等第二性征不发育。FSH与LH水平升高。

不完全性XX性腺发育不全。本组患者在核型、遗传性、外生殖器以及身材体态等方面与完全性无异。不同之处在于外阴停留在青春期前、卵巢为双侧发育不全或一侧发育不全与另一侧条索状。卵巢功能常早衰竭。患者血雌二醇水平降低或正常。

2. 卵睾性DSD　见前。

3. 睾丸性DSD（SRY阳性，SOX9和RSP01的重复）

（二）雄激素过剩

1. 胎儿　3β-羟基类固醇脱氢酶2（HSD3B2）；21-羟化酶（CYP21A2）；P450氧化还原酶（POR）；11β-羟化酶（CYP11B1）异常；糖皮质激素受体突变。

2. 胎儿胎盘　芳香化酶（CYP19）缺陷；氧化还原酶（POR）缺陷。

3. 母体　母亲雄激素多，如先天性肾上腺皮质增生症（参见“本篇第三章肾上腺病第二节肾上腺皮质病七、先天性肾上腺皮质增生症”一文），孕妇患分泌雄激素的肿瘤（如黄体瘤）。外源性雄激素摄入，孕妇在胚胎分化早期服用过量雄激素。

（三）其他

1. 泄殖腔畸形综合征　泄殖腔畸形又称一穴肛，较罕见且仅见于女性，发病率仅为二十万分之一。人在胚胎早期相当于胚胎第三周末，会形成泄殖腔，但在胚胎七、八周时，随着中间隔膜发育，形成正常的直肠和肛管、尿道，若为女性，阴道及女性外阴也将产生。如果因发育异常，还停留在泄殖腔阶段，就会形成尿道、阴道、直肠共同开口一个腔孔的泄殖腔畸形。其畸形严重程度主要视泌尿道、生殖道与直肠在腔内开口位置的高低而定。

本综合征唯有手术治疗，因根治手术规模较大，除非有尿潴留和大便排出障碍（行膀胱造瘘术或结肠造瘘术），手术可以安排在1岁以后实施。轻者可通过会阴部行肛门、尿道及阴道成形术；重者须经腹部和会阴联合手术；近年来尚开展了腹腔镜手术。术后护理和随访很重要，如大、小便训练等。

2. 苗勒管退化/发育不全综合征　又称Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser综合征，副中肾管发育障碍引起的先天性畸形，约占青春期原发性闭经的20%。染色体核型为正常女性，46，XX，女性内分泌化验结果正常，有排卵，输卵管、卵巢及女性第二性征正常，主要异常表现为始基子宫或无子宫、无阴道，其中，约30%患者还伴有肾畸形，约12%伴骨骼畸形。

3. 子宫畸形　年轻发病的成年型的糖尿病5型（MODY5），是一种常染色体显性遗传的糖尿病伴肾病，与肝脏肝细胞核因子-1的突变有关，产生截短蛋白伴有多种表型包括泌尿生殖器畸形。

4. 阴道闭锁（McKusick-Kaufman syndrome，MKKS）　MKKS的特征是表现为多指（趾）畸形（polydactyly postaxial，PAP）、先天性心脏病和女性子宫阴道积水。由于母体雌激素的刺激和宫颈分泌物的积累引起阴道和子宫扩张造成一个大的囊性腹部肿块，阴道发育不全，横向阴道黏膜。心脏畸形为心房间隔缺损，室间隔缺损、主动脉小和左心室弹性低，法乐四联症。MKKS的诊断基于临床表现。女性5岁前无法诊断，还须排除Bardet-Biedl缺乏综合征（BBS）。分子遗传学检测证实MKKS为染色体20p12的异常。

5. 阴唇粘连　阴唇愈合在幼女当中很常见，偶尔发生在成人女性。推测相对雌激素水平低是易感原因，虽然有时需要手术治疗，但局部使用雌激素软膏和按摩能在几周内成功地解除阴唇粘连，成人女性阴唇粘连与割礼、糖尿病、单纯疱疹病毒、天胞疮、阴道炎有关。

【性分化异常疾病的处理】

这类患者必须及早进行针对病因的合理治疗，所以需要及早发现两性畸形并作出正确诊断。

1. 仔细检查新生婴儿外阴有无两性畸形　女婴有无阴蒂增大、大阴唇或腹股沟肿块、腹股沟疝；男婴有无睾丸未降、尿道下裂、阴茎过大或过小。

2. 染色体性别确定　对上述两性畸形患儿须进行染色体核型、性染色质检查。

3. 社会性别确定　对某些性分化异常患者的社会性别确定有时须待以时日，因要考虑青春期外生殖器的发育和性成熟期性功能的趋向性和更好地适应社会生活的性别。

矫正手术应尽早，女孩在2岁左右，男孩在4岁左右进行，以免影响儿童性心理发育。如果错过良好的矫正时期，已届青春期的患者其性别的确定须不违背其性心理。有时

要根据外生殖器而非染色体性别而定其性别，如完全性睾丸女性化患儿常当女孩抚养，其青春期不能出现男性化，必须及早切除睾丸；如果女假两性畸形当男孩抚养，亦宜早切除卵巢。在矫治手术后应在青春期按性别予以必要的性激素替代治疗。

对先天性肾上腺增生症患者应及早纠正其代谢异常以免引起女孩过度男性化或男孩停止生长。

参考文献

1. Hughes IA, Nihoul-Fékété C, Thomas B, et al. Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007, 21(3): 351-365.

2. Jauch A, Hager HD, Vogt PH, et al. Identification and molecular modelling of a novel familial mutation in the SRY gene implicated in the pure gonadal dysgenesis. Eur J Hum Genet, 2007, 15(1): 76-80.

3. Hughes IA, Deeb A. Androgen resistance. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2006, 20(4): 577-598.

4. Law H, Mushtaq I, Wingrove K, et al. Histopathological features of testicular regression syndrome: relation to patient age and implications for management. Fetal Pediatr Pathol, 2006, 25(2): 119-129.

5. Ozturk H, Eroglu M, Ozturk H, et al. PERSISTENT Müllerian duct syndrome associated with transverse testicular ectopia: report of two cases. Fetal Pediatr Pathol, 2007, 26(1): 41-46.

6. MarcoBonomi, Domenico Vladimiro Libri, Fabiana Guizzardi, et al. New understandings of the genetic basis of isolated idiopathic central hypogonadism. Asian Journal of Andrology, 2012, 14(1): 49-56.

第十一章　胰岛内分泌肿瘤

第一节　胰升糖素瘤

史虹莉

胰升糖素瘤(glucagonoma)为分泌胰高血糖素的胰岛A细胞肿瘤。当肿瘤分泌的多肽进入血液循环中时，临床上可出现与相应激素分泌过多有关的症状和体征，肿瘤细胞释放大量胰高血糖素，促使糖、脂肪、蛋白质等机体的主要营养物质大量分解，出现营养不良为主的表现，称为胰升糖素瘤综合征。

胰升糖素瘤的发生与位于第2号染色体上的胰高血糖素原前体基因编码的一种多肽有关。此种多肽可使胰岛A细胞肿瘤产生胰高血糖素，使位于小肠壁和中枢神经系统的肿瘤产生包括胰高血糖素在内的肠胰高血糖素。胰升糖素瘤多为恶性，可伴肝转移，少数为良性。胰升糖素瘤可以单独存在，也可以是MEN_1的一部分。

胰升糖素瘤起病缓慢，病程较长，即使有肿瘤转移，平均病程约10～12年。以中年以上女性多见。临床表现仅见于恶性肿瘤，典型的表现为表皮松解坏死型游走性红斑(necrolytic migratory erythema, NME)和糖尿病。由于胰高血糖素的糖原分解和糖异生作用，患者常有轻度糖尿病或糖耐量异常。皮肤病变有坏死和对称、游走性红斑。皮肤病变可发生在任何部位，多见于臀部、下腹、会阴、肢体远端、腹股沟、阴囊等。皮损由红斑开始，随后发展为水疱破裂、糜烂、渗出、结痂。皮损可成批反复出现，每批历时7～14天。这种皮损可能由血浆胰高血糖素水平增高直接造成，或继发于血浆氨基酸水平和组织锌水平降低。

其他临床症状包括恶心、舌炎、口角炎、静脉血栓形成、体重减轻、贫血、精神错乱(如抑郁症)等。有些患者腹泻明显，原因为胰高血糖素对小肠黏膜的分泌作用(减少水和电解质的吸收，增加其分泌)所致。

依据临床表现、血浆胰高血糖素水平明显升高以及B超、MRI或CT等影像学证据可诊断胰升糖素瘤。正常血浆胰高血糖素为150～200pg/ml，大多数患者可达500～1000pg/ml以上。

选择性腹腔动脉造影对定位诊断帮助最大，是显示胰腺肿瘤及肝转移的最好方法。同时还须与引起胰高血糖素增高的其他疾病鉴别，如糖尿病、肾功能不全、急性胰腺炎、肝病、严重应激、空腹过久、肾上腺皮质功能亢进等情况下胰高血糖素也可不同程度升高，但除非是肝病和家族性高胰岛素血症的患者，其他状况下胰高血糖素一般不超过500pg/ml。

手术切除肿瘤本身及其转移灶是治疗本病的首选方

法。肿瘤一旦切除，血浆胰高血糖素、血糖、氨基酸水平可完全恢复正常，皮损可在术后数日内改善。长效生长抑素可控制大部分患者的症状及皮损。同时补充锌、氨基酸和(或)脂肪酸有助于皮损的好转。在难治病患也可考虑化疗、肝脏栓塞、肝动脉栓塞化疗。

高血糖的治疗措施主要为饮食调节和口服降糖药，少数需胰岛素治疗，无发生酮症酸中毒倾向。高血糖和血浆胰高血糖素水平相关性差，其原因可能为：①胰高血糖素受体的下调；②胰岛B细胞代偿性分泌胰岛素。另有研究表明，低血糖诱发的胰高血糖素分泌并非由低血糖本身直接作用于A细胞所致，而可能是由胰岛素介导的对A细胞的抑制作用减弱和(或)间接神经刺激胰高血糖素分泌。当肿瘤破坏了胰腺的大部分时，需胰岛素治疗糖尿病。

参考文献

1. van Beek AP, de Haas ER, van Vloten WA, et al. The glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema: a clinical review. Eur J Endocrinol, 2004, 151(5): 531-537.
2. Zhang M, Xu X, Shen Y, et al. Clinical experience in diagnosis and treatment of glucagonoma syndrome. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2004, 3(3): 473-475.
3. Goldman L, Schafer AI. Cecil Textbook of Medicine. 24th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2012: 1292-1295.

第二节 生长激素释放抑制激素瘤

史虹莉

生长激素释放抑制激素瘤(somatostatinoma)是一种罕见的综合征，首例报道于1979年。当肿瘤释放的激素进入血液循环时，出现以糖尿病、胆石症及脂肪泻为特征的临床表现。

生长激素释放抑制激素瘤主要发生于胃肠道和胰腺，偶然也可发生于肺、肾等其他脏器。十二指肠和胰腺为好发部位。肿瘤可为局限性或浸润性，组织学证实为中度分化的胰岛D细胞癌，免疫组化表明全部或大部分肿瘤细胞质内有生长激素释放抑制激素(somatostatin, SS)。功能性生长激素释放抑制激素瘤所分泌的SS可抑制胆囊运动并对腺垂体、胰岛等内分泌细胞功能和外分泌功能均有抑制作用。无功能性生长激素释放抑制激素瘤可无临床症状或仅表现为梗阻症状。

当SS同时抑制胰岛素和胰高血糖素时，可导致轻度糖尿病。当SS对消化道功能产生抑制作用时，可出现胆石症、脂肪泻、消化不良、低胃酸。其他的临床表现还有偶尔发生的低血糖、阵发性头痛、心动过速、皮肤潮红、贫血等。发生于十二指肠的生长激素释放抑制激素瘤偶尔可成为上消化道出血的原因之一。

生长激素释放抑制激素瘤的诊断主要依据胰腺肿瘤的发现，患者血中SS水平明显升高，可达9000～13 000pg/ml，血中降钙素也可升高。生长激素释放抑制激素瘤虽然多属恶性，但生长缓慢，病程可长达十年。手术切除为首选的治疗方法。然而，由于此病缺乏特异性症状，常在影像学检查时偶然发现。诊断时多数已属晚期，故部分病例难以手术切除。可予生长抑素类似物以缓解症状和抑制其转移灶的生长。必要时也可进行化疗。

参考文献

1. Garbrecht N, Anlauf M, Schmitt A, et al. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity. Endocr Relat Cancer. 2008, 15(1): 229-241.
2. Nesi G, Marcucci T, Rubio CA, et al. Somatostatinoma: clinico-pathological features of three cases and literature reviewed. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(4): 521-526.
3. Goldman L, Schafer AI. Cecil Textbook of Medicine. 24th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2012: 1295-1296.

第三节 舒血管肠肽瘤

史虹莉

舒血管肠肽瘤(vipoma)由Verner和Morrison于1958年首次报道，年发病率为百万分之0.05～0.1。绝大多数位于胰腺，且多在胰尾，也有胰外肿瘤的报道。以严重水泻、低血钾和低(或无)胃酸为特征，称为舒血管肠肽瘤综合征。该综合征类似于霍乱弧菌所致的腹泻，故又称Verner-Morrison综合征或水泻低钾低胃酸综合征(watery diarrhea hypokalemia hypochlorhydria syndrome)或胰霍乱(pancreatic cholera)。此病多见于女性，患者年龄跨度为5～72岁，有时可称为MEN_1的组分之一。

【病因与发病机制】

至今，在此肿瘤内已发现舒血管肠肽(VIP)、胰多肽(PP)、前列腺素(PG)、5-羟色胺(5-HT)、肠促胰激素样肽和肠高血糖素等。研究表明，VIP是胰霍乱的主要介质。在手术切除肿瘤后，腹泻终止，血浆VIP水平恢复正常。在正常人中静脉注射VIP可导致小肠中水和离子转运的改变，即从吸收变为分泌。此病患者血浆VIP水平常升高，可达正常人的10倍以上。VIP除可引起腹泻外，还有明显的松弛血管、胃、胆囊、支气管平滑肌的作用，刺激肠、胰的分泌，抑制胃酸分泌，增加心肌收缩及心搏出量，促进肝糖原分解，使血糖上升。

【病理】

本综合征中的胰岛病变可为良性腺瘤，也可为恶性肿瘤或弥漫性增生。电镜观察发现胰小岛细胞增生，主要为A、B、D细胞，散在胰腺外分泌腺泡组织中，细胞内有含激素的颗粒。肾小管因长期失钾可出现上皮细胞空泡变性等。VIP瘤可存在胰腺内，也可存在于胰腺外。在对241例此病患者资料进行分析后发现，179例存在于胰腺内，48例为神经源性（包括神经节神经母细胞瘤、神经节神经细胞瘤和神经母细胞瘤，以及嗜铬细胞瘤等），其余为非神经源性胰腺外VIP瘤。

【临床表现】

诊断前的平均病程为3年（2～4年），半数以上患者在诊断时已有转移（肝脏或淋巴结、肺、肾）。死亡的原因常为血容量不足和酸中毒引起的肾衰竭和心脏停搏。本病的主要临床特征如下：

1. 顽固性大量水泻　顽固性水泻可出现在诊断前数年，轻者可为间歇性，重者尤其是恶性病变者为持续性，便色如淡茶水色，无黏液和脓血，便量为3～10L/d。由于此种腹泻属分泌性，水样便与血浆等渗，即使处于空腹状态，腹泻仍存在。一般来说，每天便量少于700ml，可除外此病。

2. 低血钾症　由于水泻，大量钾从大便中丧失，引起严重缺钾，一般血钾低于3mmol/L，平均为2.2mmol/L；同时大量碳酸盐也从大便中丢失，导致代谢性酸中毒，动脉血pH<7.1。

3. 低或无胃酸　胃酸缺乏或减少，多数为基础胃酸分泌量低。在低胃酸，甚至无胃酸患者中，其胃黏膜活检证实壁细胞正常，故认为可能肿瘤分泌一种抑制胃酸分泌的因子。

4. 高血钙　约有一半以上的患者有高血钙，可能与VIP促进甲状旁腺激素分泌有关。

5. 手足搐搦　估计与低血镁有关，甚至可出现在高血钙状态。

6. 其他症状　①约半数患者有高血糖或糖耐量减低；②部分患者有脸部潮红，皮肤荨麻疹；③无张力性大胆囊；④少数患者可发生心力衰竭或尿毒症；⑤外周血管扩张导致低血压；⑥由于严重失水、酸中毒及电解质紊乱，患者可出现精神失常或昏睡。

【诊断】

根据腹泻特点、血浆VIP升高和肿瘤的定位检查可对本病作出诊断。须与类癌、甲状腺髓样癌、直肠乙状结肠绒毛腺瘤及其他胰岛内分泌肿瘤等鉴别。患者血浆VIP升高，以腹泻严重时较缓解时更高。血VIP的测定应注意在出现腹泻症状时进行，因为VIPoma的分泌处于波动状态，腹泻发作期、间隙期内的VIP值可能正常。VIP在60pmol/L以上，对非严重休克期患者，具有诊断价值。血浆VIP在20～60pmol/L之间为可疑，须随访。临床上对小的内分泌肿瘤的定位诊断难度较大，超声内镜和奥曲肽受体同位素扫描可有助于发现CT等其他手段不能定位的肿瘤。由于其他胰腺内分泌肿瘤很少有VIP免疫组织化学反应阳性，因此VIP免疫组织化学染色阳性有助于VIPoma的诊断。至于肿瘤良、恶性的鉴别主要结合其生物学行为，如是否有转移或血管侵犯来判断。

【治疗】

在纠正水电解质紊乱后行肿瘤切除术。良性肿瘤手术后预后良好，恶性肿瘤约有半数可以手术根治，有转移者可用化学疗法。在使用生长抑素类似物治疗后85%的患者症状得到了缓解。也有使用激素、可乐定、吲哚美辛等药物治疗的个案报道，有不同程度的疗效。

参考文献

1. 孙备，李鹏. 胰腺血管活性肠肽瘤临床特点和诊治. 中国实用外科杂志 2010，30(9)：754-756.

2. Sofa J，Yakuwa Y. Vipoma/diarrheogenic syndrome：a statistical evaluation of 241 reported cases. J Exp Clin Cander Res，1998，17(4)：398-400.

3. Goldman L，Schafer AI. Cecil Textbook of Medicine. 24th ed. Philadelphia：WB Saunders Co，2012：1295.

4. Ghaferi AA，Chojnacki KA，Long WD，et al. Pancreatic VIPomas：subject review and one institutional experience. J Gastrointest Surg，2008，12(2)：382-393.

第十二章　松果体激素和疾病

周丽诺

【概述】

松果体腺(pineal gland),位于脑部胼胝体后缘下面和四叠体上丘之间,起源于胚胎神经外胚层,人类松果体重约0.1～0.18g,外包有薄层结缔组织被膜,以柄附着于第三脑室后部,第三脑室一小部分伸入柄内形成松果体隐窝,被覆一层柱状细胞,为室管膜胶质细胞。

松果体实质主要由松果体细胞、神经胶质细胞和室管膜细胞构成,缺乏血-脑屏障,腺体有丰富的血管供应,供血动脉为大脑后动脉,静脉引流至大脑大静脉,松果体受颈上交感神经节发出的节后神经支配,属于神经内分泌换能器,神经末梢释放的去甲肾上腺素是调节腺体激素合成的递质。

人类松果体内还有肽能神经纤维,是连合神经的一种,因有特殊神经内分泌功能,也调节着褪黑素的合成和分泌活动。纤维多来自室旁核,近年来应用免疫细胞化学和放射免疫学技术显示了松果体内有多样阳性纤维:如CGRP(降钙素基因相关肽)、ENK(亮氨酸脑啡肽)、NPY(神经肽Y)、OT(催产素)、SP(P物质)、SRIH(促生长素抑制激素)、VIP(血管活性肠肽)、VSP(加压素)等免疫反应阳性纤维。

【松果体激素】

松果体分泌的激素有褪黑素、8精氨酸加压缩宫(催产)素、8-赖氨酸加压缩宫(催产)素、5-羟色胺和其他吲哚类化合物等。还有组胺、多巴胺等。

(一)褪黑素(melatonin)

1. 褪黑素的合成分泌与代谢　褪黑素为含甲氧基侧链的吲哚类物质,由松果体实质细胞主细胞从血液循环中摄取色氨酸合成(图15-12-1),其中5-羟色胺乙酰转移酶(arylalkylamine-acetyl-transferase, AANAT)和羟吲哚-O-甲基转移酶(hydroxyindole-O-methyltransferase, HIOMT)是关键酶,其中AANAT是褪黑素合成的限速酶,这种酶依赖去甲肾上腺素调节,褪黑素合成分泌有昼夜节律变化,其节律是由AANAT的昼夜节律决定的,并与光照有关,故又称褪黑素节律酶,可能首先分泌释放进入脑脊液,也有人认为主要通过静脉释放到周围循环,褪黑素至肝后主要与硫酸盐结合,部分与葡萄糖醛酸结合后排出,小部分直接经肾排出。

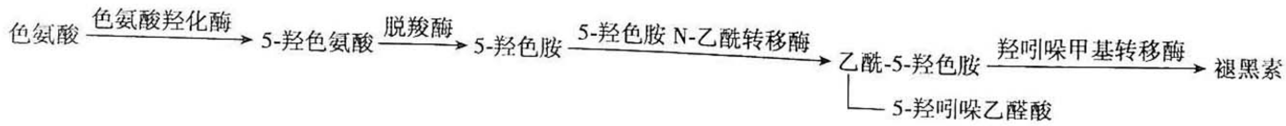


图15-12-1　褪黑素的合成

用褪黑素抗血清的免疫组化技术进行精确的定位,显示了松果体细胞内褪黑素强阳性反应,还有视网膜和卵巢,其次是肾上腺、睾丸、周围神经、交感神经、脑垂体、甲状腺等,在脑内亦高。将大白鼠松果体切除后,血内仍可测得褪黑素,说明尚有松果体以外来源。现已了解到胃肠道是一丰富的褪黑素来源,分泌与定期食物摄入有关而不是与昼夜节律有关,褪黑素在胃肠道可能起旁分泌作用,调节胃肠道免疫,减少胃肠道肌肉的张力。也发现视网膜中存在5-羟色胺乙酰转移酶活性并与昼夜节律有关。至于褪黑素在这些组织内的功能意义,尚在进一步探讨中。

褪黑素受体是G蛋白偶联的膜受体,哺乳动物有两类功能性受体,即1A型(MTNR1A)和1B型(MTNR1B),这些受体在中枢神经系统中以下丘脑、垂体组织表达最高,鼠大脑、中脑、脑桥、延髓和脊髓灰质背角等为次,小脑较低;脏器如视网膜、脾、胸腺、胰腺、肾上腺、性腺、肺、心血管、肾、胃肠道(尤其结肠)、副泪腺(鼠)、腔上囊(鸡)等均存褪黑素受体。因此,可认为褪黑素对机体、器官和组织产生直接的生理作用。结合位点的数量与动物生理状态有一定关系,如昼夜差异、季节性周期变化等。

2. 褪黑素的调节机制和生理作用

(1) 光照的调节：在哺乳类动物，随着昼夜交替的光照节律，褪黑素的合成也同步发生变化。光照使褪黑素分泌减少，黑暗使褪黑素分泌增多。实验证明光照通过视网膜产生神经冲动，经视交叉到达中脑被盖特异核，经多突触传递到胸髓的交感神经节前神经元，交感神经节发出的节后纤维终止于松果体细胞，去甲肾上腺素通过促进 HIOMT 的活动，促进褪黑素合成，这一系列的过程褪黑素使松果体起到生物钟的作用。

光-暗信息的传导途径是：视网膜→视交叉→前脑内侧束→中脑被盖脊髓束→脊髓上胸段中间外侧核→颈上神经节的节前交感神经纤维→节后交感神经纤维（上脑幕松果体纤维）→松果体细胞的 β-肾上腺受体→激活蛋白激酶 A (PKA)/cAMP 信号通路，这条通路是抑制 5-羟色胺乙酰转移酶蛋白降解的通路。

(2) 褪黑素与下丘脑-垂体-性腺轴的关系：褪黑素有明显的抑制性腺的作用，腺垂体促性腺激素(GnH)的昼夜节律与松果体正好相反，如松果体肿瘤将正常组织破坏，男孩出现性早熟，在动物实验中，注射褪黑素使脑垂体减重，血 FSH、LH 降低，下丘脑促性腺激素释放激素含量减少。褪黑素的水平还与妇女月经周期同步，在排卵时，褪黑素水平最低，褪黑素还可保护孕期胎儿和母亲免受自由基的氧化损伤。

(3) 褪黑素与肿瘤：松果体切除加上持续的光照，促进乳腺癌的生长，而戒除光照抑制乳腺癌的生长。流行病调查显示：白班女工、空中乘务员、电台电报操作者，乳腺癌风险加大；盲人妇女乳腺癌风险减少。在不同来源原发性恶性肿瘤存在时，褪黑素低下，而有时在肿瘤发展和复发期升高，乳腺癌、前列腺癌、直肠癌、子宫癌等患者褪黑素水平均有变化。褪黑素可增加雌激素受体的结合活性，抑制乳腺癌的生长。临床研究显示，褪黑素能提高乳腺癌一年生存率，且无严重副作用，但其有效性和安全性还须进一步证实。

(4) 褪黑素与抗氧化作用：近年来，许多研究提示松果体及褪黑素与衰老和衰老相关疾病关系密切，随着年龄的增长，褪黑素逐渐减少，并且失去节律性或节律不明显，当松果体节律性紊乱时，其他生物节律也随之恶化而发生疾病。氧化应激是神经系统变性疾病的主要因素，褪黑素是一种潜在的自由基清除剂，甚至比维生素 E 的作用更显著，它可提高一些抗氧化酶的水平，例如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶和谷胱甘肽还原酶。此外，褪黑素对一氧化氮合酶有抑制作用。年龄增长后抗氧化能力下降，褪黑素具有促进抗氧化酶活性，清除氧自由基、减少组织的氧化损伤的作用，故具有神经保护作用。

(5) 褪黑素与免疫调节作用：研究证实松果体在免疫应答中发挥着重要的作用。褪黑素可与免疫器官细胞膜上特异受体相结合，通过调节免疫细胞分泌细胞因子而作用于免疫系统。实验研究显示，褪黑素对免疫系统发挥作用的主要靶细胞是 T 细胞和吞噬细胞。褪黑素可刺激 $CD14^+$ 单核细胞合成 IL-1、IL-6、干扰素(IFN)-γ 及 IL-12。褪黑素还可通过增加 IL-12 的合成提高自然杀伤细胞(NK)的活性，因为 IL-12 可提高 NK 细胞的细胞毒性作用，充当 NK 细胞和 T 细胞的有丝分裂原。褪黑素的一些抗肿瘤作用可能与增加的 NK 的细胞毒性作用有关。中性粒细胞也是褪黑素作用的靶细胞。

(6) 褪黑素对代谢的调控：松果体激素调节胰岛素的昼夜节律，晚间胰岛素水平较日间低，该现象至少部分是由松果体激素介导的。松果体激素具有 1A(MTNR1A)和 1B 型受体(MTNR1B)，携带风险基因型增加 MTNR1B 在胰岛的表达，风险基因型 MTNR1B 的变异与高血糖、胰岛素分泌早期相受损和 β 细胞功能有关，能预测 2 型糖尿病的发生，已有 3 个独立的全基因组扫描研究证实了表达在胰岛上的褪黑素受体调控葡萄糖稳态。用松果体激素阻断对胰岛素分泌的抑制可能是新的治疗方向。

（二）8-精氨酸加压缩宫素（催产素）(8-arginine vasotocin, AVT) 催产素是松果体室管膜细胞分泌的多肽激素，具有催乳素的 8 肽与加压素的五碳环，也有明显的抑制性腺的作用，还有抗利尿作用，可参与渗透压的调节。

【松果体疾病】

（一）松果体钙化 松果体随年龄增长出现球形的钙化凝结块，又称脑沙，由钙镁盐和磷酸盐组成。这是生理的情况称松果体钙化。另一种为肿瘤性钙化。钙化为颅脑放射图像有用的定位标志。生理性钙化从幼年开始，最早为 6 岁半，松果体钙化出现过早＜6 岁半或大小超过 1cm 均被视为异常，在肿瘤和松果体钙化并存时，松果体钙化被吞没或包绕提示肿瘤起源于松果体，被推移提示肿瘤起源于松果体之外或向外生长，70%～80%的松果体区肿瘤尸检证实有钙化（肿瘤性钙化）。

（二）松果体区肿瘤 由于松果体的解剖关系，起源于松果体的肿瘤可侵犯邻近结构而邻近结构的肿瘤可侵犯或推移松果体，有时难以准确判断原发部位，故发生在松果体这一部位的肿瘤统称为松果体区肿瘤。该区肿瘤占颅内肿瘤 1%左右，组织类型较多。

1. 松果体区肿瘤分类 松果体区肿瘤少见，异质性大，28%为松果体实质肿瘤，32%为神经胶质瘤，35%为生殖细胞瘤。人类松果体腺实质呈分叶状，主要由松果体细胞和少量支持性星状细胞组成，良性的松果体囊肿常无症状，须与松果体区肿瘤鉴别。

(1) 松果体实质肿瘤：按照 2007 年世界卫生组织关于神经系统肿瘤的新的分类，松果体肿瘤分为以下四种类型：

1) 松果体细胞瘤(pineocytoma)

2) 中间分化的松果体实质肿瘤(pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation)

3）松果体母细胞瘤（pineoblastoma）

4）松果体区域乳头（状）瘤（papillary tumor of the pineal region）

松果体实质肿瘤从良性的松果体瘤（pineocytoma）到中间分化的松果体实质肿瘤（pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation），再到高度侵袭性的松果体母细胞瘤（pineoblastoma）。松果体瘤发生于成人期，分典型的松果体瘤和多形性的松果体瘤，无有丝分裂活性，显著表达神经元标志。松果体母细胞瘤见于儿童和青少年期，有丝分裂活性显著，神经元标志弱。

松果体区域乳头状瘤是少见的神经上皮肿瘤，起源于分化的室管膜细胞，2003年才被提出，乳头状瘤是上皮样肿瘤具有乳头状结构和实质性结构，均一性表达免疫反应性细胞角蛋白，偶见或多见的有丝分裂，生物学变异较大，相当于WHOⅡ级至Ⅲ级，组织学分类有待确定。

（2）神经胶质瘤

1）纤维状细胞性星形细胞瘤（pilocytic astrocytoma）

2）胶质母细胞瘤（glioblastoma）

3）少突神经胶质瘤（oligodendroglioma）

4）神经节神经胶质瘤（ganglioglioma）

5）室管膜瘤（ependymoma）

（3）生殖细胞瘤（germinoma）：生殖细胞瘤见于儿童和年轻男性，颅内生殖细胞瘤有5种类型，生殖细胞瘤（germinoma）、胚胎癌（embryonal carcinoma）、畸胎瘤（teratoma）（未分化的、分化成熟的及恶性转化，immature，mature and with malignant transformation），卵黄囊瘤（yolk sac tumor），绒毛膜癌（choriocarcinoma），生殖细胞瘤最可靠的组织学起源假说是在中枢神经发育时原生殖细胞沿胚胎中线异常迁移。

2. 临床表现

（1）脑积水与颅内压增高症状和体征：由于肿瘤压迫第三脑室和导水管造成脑积水，产生头痛、呕吐、视乳头水肿和意识障碍。

（2）眼部表现：parinaud综合征，又称上凝性共轭麻痹、四叠体上丘综合征。指眼球向上运动的麻痹，是由于皮质顶盖束终止于上丘，前内侧部受压，则出现两眼不能上视，动眼神经小神经元核等受损，瞳孔对光反射迟钝或丧失。

（3）尿崩症：由于下丘脑室上核受损，尿崩，视力损害和腺垂体功能不足。

（4）性早熟和青春期延迟：由于松果体瘤破坏了正常松果体，从而使松果体对促性腺激素释放激素的抑制解除，可引起性早熟，伴有性早熟的肿瘤并非松果体主细胞形成的肿瘤而以畸胎瘤居多，松果体主细胞瘤则引起青春期延迟。

（5）腺垂体功能减退：由于肿瘤侵犯第三脑室底部或下丘脑所致。

（6）马尾和神经根痛：原始颅内生殖细胞瘤10%可转移至脊髓。脊髓及马尾神经根痛表明肿瘤已转移入脊髓蛛网膜下腔。

（7）步态障碍：脑积水或肿瘤挤压小脑可产生步态障碍。

3. 松果体区肿瘤的诊断和治疗　松果体区肿瘤类型较多，明确肿瘤组织学类型对合理治疗是必需的。松果体区肿瘤的诊断首先要进行脑脊髓的磁共振检查和脑脊液化验。在西方国家，治疗必须依赖组织学的诊断。一些亚洲的中心仍推荐首先以一个放射性试验治疗来协助诊断，因为在这些国家，生殖细胞瘤有较高的发生率。如果临床上高度怀疑是生殖细胞瘤或上皮胶质瘤，可考虑立体定向术和脑室内镜检查，如果怀疑是其他类型的肿瘤则行微显微手术进行开放式活检，明确组织类型然后治疗的好处是可以使低度恶性的肿瘤得到治愈，恶性肿瘤的患者延长生存期。局限和边界清楚的生殖细胞瘤可以在行立体定向术和脑室内镜检查后予以放射治疗，如果发现有脑脊液播散，不管是什么组织类型都要进行全脑脊髓放疗加化疗。恶性肿瘤（如非生殖细胞瘤、松果体母细胞瘤和中间分化的松果体实质细胞瘤）均要进行全脑脊髓放疗和以铂为基础的辅助化疗，上皮胶质瘤手术后可化疗或不化疗，但须密切随访。过去认为手术危险性大，现在的趋势是由传统的保守治疗转向积极的显微外科治疗。

参考文献

1. Fèvre-Montange M, Vasiljevic A, Champier J, et al. Histopathology of tumors of the pineal region. Future Oncol, 2010, 6(5): 791-809.

2. Mulder H, Nagorny CL, Lyssenko V, et al. Melatonin receptors in pancreatic islets: good morning to a novel type 2 diabetes gene. Diabetologia, 2009, 52(7): 1240-1249.

3. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. Acta Neuropathol. 2007, 114(2): 97-109.

4. Fèvre-Montange M, Hasselblatt M, Figarella-Branger D, et al. Prognosis and histopathologic features in papillary tumors of the pineal region: a retrospective multicenter study of 31 cases. J Neuropathol Exp Neurol, 2006, 65(10): 1004-1011.

5. Ganguly S, Coon SL, Klein DC. Control of melatonin synthesis in the mammalian pineal gland: the critical role of serotonin acetylation. Cell Tissue Res, 2002, 309(1): 127-137.

6. Reiter RJ, Tan DX, Qi W, et al. Pharmacology and physiology of melatonin in the reduction of oxidative stress in vivo. Signals Recept, 2000, 9(3-4): 160-171.

第十三章　内分泌伴癌综合征

杨永年

第一节　总　　论

【概述】

多种癌瘤产生的激素、多肽、细胞因子以及癌瘤抗原等可以引起十分复杂的临床症状，被命名为“伴癌综合征”(paraneoplastic syndromes)，后者涉及内分泌、神经、皮肤、免疫以及血液等多系统。近年来对伴癌综合征的研究，不仅对其发病学有深入的了解，而且对于其诊断治疗也有了明显进步。据估计 8%癌症患者可以出现伴癌综合征，随着患者生存期的延长和诊断方法的发展此综合征的发病率还会升高。癌症相关的基因缺陷十分复杂，所以伴癌综合征常常可以出现各种亚型，有关的临床前瞻性研究和治疗规范尚较少报道。本文主要阐述与内分泌系统相关的“内分泌伴癌综合征”(endocrine paraneoplastic syndromes, EPS)，后者之异常激素的分泌和作用可以十分突出，往常称之为“异源激素综合征”，但其中某些激素样活性物质虽有类似于正常激素的功能(如 NSILA，见下文)，实际上不是“真正激素”；另外为了更突出其癌肿本质，现常以 EPS 命名之。此综合征常见于恶性肿瘤老年患者，内分泌症群可出现在肿瘤早、中、晚期，甚至在肿瘤症状之前，故可视作为某些肿瘤的早期症群，其相关肽类激素或激素样物质可作为肿瘤之血清学标志；对疾病诊断或鉴别诊断有重要意义。多数情况下，非内分泌组织的癌瘤细胞所分泌的激素在相同正常组织也可有少量分泌，如肺组织细胞正常可有少量 ACTH 分泌，癌变时则产生较多的 ACTH，真正的“异源分泌”十分罕见。此一专题不仅是内分泌学的一个重要分支，而且已经开启了内分泌学和肿瘤学的联系，临床上肿瘤代谢紊乱和与之相关的异源激素分泌的临床意义比肿瘤本身甚至还要重要。

【发病机制】

现有下述假说：

(一) APUD 细胞学说　可分泌异源多肽激素的肿瘤都是起源于外胚层神经嵴干细胞，这类细胞具有“胺和(或)胺前体摄取和脱羧”(APUD)的生化特性(APUD 细胞)。它们本身即具有可表达各种肽类激素和生物活性胺类物质的基因，但正常时处于抑制状态，其微量激素，可视为低等生物自分泌或旁分泌信号传递系统的残余。随着生物进化，内分泌腺已分化形成了独特组织，并且有相应的调节系统。非内分泌细胞也随着分化而失去激素分泌功能，有关基因处于抑制状态，一旦形成癌细胞则可恢复原始的自分泌特性。有些细胞不属于 APUD 系统，如来源于胚胎的内胚层，但在分化时有可能形成 APUD 细胞的特征。

(二) 基因表达异常　正常细胞的 DNA 密码受抑制基因的调节，并转录形成 mRNA，从而表达正常的基因产物。但当细胞发生恶变时抑制基因脱落或易位，受抑的 DNA 密码随机去抑制，因而肿瘤一旦形成，即可表达相应激素等产物。

(三) 干细胞分化受阻　干细胞基因组突变并克隆增殖而产生激素，后者还可通过自分泌或旁分泌等多途径促使细胞分化不良以及突变形成的肿瘤细胞株生长。

【异源激素分泌性肿瘤类型】

(一) 常见分泌多肽激素的肿瘤

1. 小细胞肺癌　ACTH、CRF、ADH、降钙素、GRF(生长激素释放因子)、GRP(胃泌素释放多肽)。
2. 类癌　(肺、胰、GI、胸腺、卵巢)ACTH、GRF。
3. 甲状腺髓样癌　ACTH、GRF、GRP、生长抑素。
4. 胰岛非β细胞肿瘤　ACTH、GRF。
5. 嗜铬细胞瘤　ACTH、GRF。
6. 神经节瘤　ACTH、VIP(血管活性肠肽)、GRF。
7. 黑色素瘤、前列腺肿瘤　分泌 ACTH。

(二) 常见的分泌大分子糖蛋白激素的肿瘤

非小细胞肺癌、睾丸胚胎癌、肉瘤：分泌 hCG。

(三) 常见引起高血钙的肿瘤

鳞状细胞癌(肺、头颈)、肾癌、膀胱癌、肾上腺癌、淋巴瘤：分泌 PTHrP(甲状旁腺激素相关肽)。

上述肿瘤类型与其分泌的激素的关系，有助于识别异源内分泌症状的来源与诊断。

【异位激素的种类与特征】

（一）种类　由非内分泌组织肿瘤不当地分泌的激素种类甚多，事实上包括所有的肽类激素，以及其他一些非生理存在的活性物质。除肝细胞肝癌等少数肿瘤外，一般不能产生类固醇激素和甲状腺激素。因为这类激素以及脂肪酸衍生物激素的生成需要完整系列酶的表达，牵涉的基因众多，因而这类激素的异源分泌十分罕见。而一个多肽仅需要一个基因的表达，又如某些淋巴瘤所能合成与分泌的 1,25(OH)D_3 也仅需一个步骤即可从其前体 25(OH)D_3（血液循环中存在）形成。

（二）异源多肽激素异常特征　多数异源多肽激素与生理性分泌者氨基酸序列顺序相同，但前者也可有结构差异，表现为：①大分子多肽激素，如 POMC，这是因激素原酶裂缺如因而裂解不全；②小分子碎片，如 GRF 的片段，这是因细胞内生化过程异常因而蛋白质合成障碍所致；③糖基微异质性：如缺乏正常的糖基或糖蛋白残基未裂解亚基（如 hCG 和 TSH 所共有的 α 亚基）。这些结构上的差异使其激素活性相应减弱。

肿瘤所分泌的激素与正常的内分泌腺的分泌方式不同，表现为：①肿瘤分泌的激素常有很强的自主性，一般极少被体内其他调节因素所抑制；②肿瘤本身常缺乏正常加工处理多肽激素所需的酶系，所以常分泌大分子的激素前体，或其片段或亚单位（如 hCG 的 α 和 β 亚基），因而其生物活性较弱，但可测出其免疫活性；③肿瘤所分泌的活性物质与生理激素本身仅是类同，不是等同的，如甲旁亢引起的高血钙是由于 PTH 过量而引起，但恶性肿瘤高钙血症则由于其他多种活性多肽引起（仅其中之一与 PTH 十分相近）。

（三）异源激素的分泌障碍　肿瘤虽可合成和储存有活性的激素，但缺乏完整的分泌机制，因而激素不分泌入循环，此时患者就不会产生内分泌综合征。这种情况，实际上要比临床上所见到的异源激素进入循环而产生一系列症状要多见。

（四）肿瘤恶性程度与分泌率　分泌激素的恶性肿瘤一般不出现激素分泌颗粒以及激素的储存现象，肿瘤组织内激素浓度较低，因此其分泌量与肿瘤的实体大小有关。但分泌程度较高而恶性程度相对较低的类癌或胰岛 β 细胞癌其分泌能力可与正常内分泌相近。

【诊断方法】

基于各种相应激素的测定和影像学进步，现已可诊断出临床上尚无异源内分泌症状的病例。下列各种诊断措施常应用于临床或研究工作中：

1. 肿瘤患者出现激素分泌亢进综合征，或出现血浆和（或）尿液中激素测定值增高，其水平与肿瘤血供程度成正比。从肿瘤的供给动脉或静脉取血测定，静脉血中激素浓度显著增高。

2. 上述异常分泌的激素分泌不受体内因素的调节，也不能用超生理量的外源激素使之抑制（不可抑制性）。

3. 可排除正常对应内分泌腺的功能亢进。

4. 抗癌治疗（手术切除、放疗或化疗）后，有关的内分泌症群、激素测定值下降，肿瘤复发或转移，有关症群与生化异常可复发。

5. ^{111}铟-奥曲肽闪烁扫描和正电子发射断层摄片（PET）等提高了 EPS 库欣综合征诊断率，许多产生 ACTH 的肿瘤（包括类癌和神经内分泌肿瘤）有生长抑素受体，同位素铟标记的生长抑素类似物可与之结合。

6. 在研究工作中常检测肿瘤组织某种激素的含量，或相应的 mRNA 以及表达产物，亦可借细胞培养以鉴定激素活性。

第二节　各　　论

临床上各种 EPS 中，以库欣综合征、抗利尿激素分泌不当综合征（SIADH）、高钙血症和低血糖最为常见。

一、EPS 库欣综合征

【临床表现】

这是最常见的一种 EPS，男性多见，约半数好发于40～60 岁，是库欣综合征的重要类型。国外文献占库欣综合征总数的 15%，国内报告远低于此数，可能与临床学科设置疏漏而使该类患者常被边缘化，以及临床经验和检查不够有关。其临床特征可有两类：

1. **发展迅速**　临床上缺乏典型的库欣样体态，半数见于产生 ACTH 的小细胞性肺癌，其恶性程度高、发展迅速，一般常来不及出现库欣征表现，患者就死于癌症。但此类患者可有明显的低血钾和色素沉着（由于患者 β-MSH 水平增高所致），血糖和血压常增高，血 ACTH、皮质醇显著增高，每日 8mg 地塞米松一般不能抑制之。由于癌症的进展患者常食欲缺乏，消瘦乏力。见于约 3% 的小细胞肺癌。可在癌症确诊之前产生相应的酶而使 POMC（大分子 ACTH）转化为活性 ACTH。

2. **发展缓慢**　形成典型的库欣征常需数月乃至数年。一些生长速度缓慢的肿瘤，如胸腺瘤、支气管类癌、胰腺胰岛细胞肿瘤、嗜铬细胞瘤或甲状腺髓样癌等则可在肿瘤之前数月甚至数年出现库欣征。可见于约 1% 的支气管类癌，且病变常为隐匿，尤须注意；也可见于卵巢、肝、乳腺、前列腺的癌肿，由于许多患者病程冗长（可达数年）和其他症状常不明显，因而此种缓慢进展型不易与垂体依赖性库欣征区别，易被误诊而作垂体或肾上腺的手术或放射治疗。英国最近报道高达 20% 的病例为隐匿性，须随访和重复各

种试验和影像检查。国内文献报道胸腺肿瘤是仅次于肺支气管癌瘤的第二位原因(约占20%)。这类患者库欣综合征往往早于肿瘤数年出现，其原因为：①肿瘤通常较小(<1.1cm)，CT和MRI对于小肿瘤的检出率不敏感；②30%的这类肿瘤的异位ACTH分泌呈周期性，并可被地塞米松所抑制。由于异位ACTH分泌瘤体积较小，常隐匿，故怀疑异源库欣综合征者应需CT检查。POMC可存在于任何癌瘤组织，大部分癌瘤患者血POMC水平虽然增高，但不引起临床症状。

癌肿(尤以肺癌)患者，除癌肿之症状(如消瘦、乏力、贫血)外，如有低血钾伴碱中毒(补钾不易纠正)、肌乏力、水肿、精神症状、色素沉着、多毛、高血压或糖耐量异常或高血糖、显著的肌无力和萎缩等，均应疑及异源ACTH综合征。ACTH增高也可见于20%～31%的慢性阻塞性肺气肿患者和偶见于其他严重的非恶性肺部疾病，临床上亦须注意。

【实验室检查】

1. 血皮质醇>35μg/dl。

2. 血ACTH>200pg/ml(65%)，并同时DOC和皮质酮分泌增高，因而引起明显低血钾、低氯性碱中毒。

3. 甲吡酮试验　尿17-KS大多不增高(支气管类癌等EPS可以有轻度增高，不如库欣病明显)。

4. 地塞米松(8mg/d)并不能抑制异源ACTH和皮质醇分泌　但半数支气管类癌和某些胸腺瘤可产生CRF，所形成之异源ACTH综合征可被大剂量地塞米松所抑制，此因糖皮质激素可抑制CRF的释放，故其ACTH和皮质醇随之受抑。文献曾报告有的肿瘤可同时分泌ACTH和CRF样物质而形成异源ACTH综合征。

【治疗】

1. 原发病灶的根治性手术或双侧肾上腺姑息性切除。

2. 原发肿瘤的化疗和放疗。

3. 内分泌治疗

1) 肾上腺皮质阻断药(如氨苯哌酮、吡啶异丙酮、酮康唑等)或肾上腺皮质毒素类药物(如米托坦，即O,P'-DDD)可抑制肾上腺皮质激素分泌。如导致肾上腺皮质功能减退，须予以糖皮质激素替代。

2) 皮质激素受体拮抗剂，如米非司酮(mifepristone)，可以减低激素的生物活性作用；长效的生长抑素类似物，如奥曲肽(octreotide)则可降低ACTH的分泌。

3) 对症处理(如螺内酯等)。

二、EPS之SIADH

肿瘤是SIADH的常见原因，肺、胰腺、胸腺、十二指肠、膀胱、输尿管、前列腺、卵巢、淋巴与网状细胞等恶性肿瘤(包括转移性病灶)可有AVP-NPⅡ基因异常表达。异常增高之血管加压素前体可解离成AVP及其载体蛋白而进入血液循环，血浆AVP水平波动甚大，后者完全不受渗透压或非渗透压因素所调节，而是取决于肿瘤之AVP-NPⅡ基因的表达，并受肿瘤主导的一些未明径路的间歇性激发；除非癌肿被控制，此一癌基因的表达不被抑制。AVP的分泌与病变范围也有关，一组统计表明肺癌超出半胸者，85%可有水负荷试验异常，而病变限于半胸者仅36%水负荷试验异常。其他肿瘤，如胸腺瘤、间皮瘤、支气管腺瘤、类癌、神经节神经胶质瘤、Ewing肉瘤等也可有SIADH出现。临床上伴癌SIADH发生率仅次于EPS库欣综合征，并占所有SIADH的30%左右，是当前住院患者低钠血症的最主要原因，文献报告7%～8%小细胞肺癌(燕麦细胞癌则可高达40%)有SIADH。其临床症状与下丘脑受多种刺激而发生的SIADH并无差别，唯一不同的是AVP样物质是由肿瘤所产生。

【临床表现】

临床症状的轻重固然与AVP分泌有关，但也取决于水负荷的程度。多数患者在限制水分时，可不表现典型症状。但如予以水负荷或水潴留药物即可出现水潴留及低钠血症表现，临床上可有进行性软弱无力，倦怠，血钠低于125mmol/L时可有神志模糊，血钠降至<110mmol/L时可有昏迷、抽搐甚至死亡；急性发病时可出现脑水肿，表现为躁动、神志模糊，血钠进行性下降时，可有延髓麻痹，呈木僵状态，锥体束征阳性，甚至昏迷、抽搐，严重者可致死。由于患者体内水潴留于细胞内，一般不超过3～4L，故虽有体重增加而无水肿。

【实验室检查】

(1) 血浆渗透压(P_{osm})：≤270mOsm/kg H_2O(随血钠下降而降低)。

(2) 血钠<130mmol/L。

(3) 尿钠一般>30mmol/L，可达80mmol/L或以上(由于尿钠滤过增加和肾小管钠重吸收受抑制)，尿渗透压升高，常出现尿渗透压>血浆尿渗透压(表明自由水排出远少于水分之摄入)。

(4) 肾功能正常的同时，可因轻微血容量扩张，肾小球滤过率增加，而出现血清肌酐、BUN和尿酸略低于正常值。醛固酮分泌活跃引起肾小管泌氢增加、尿酸重吸收受抑制，因而低尿酸血症十分常见，此有别于低血容量性低血钠，后者血尿酸常增加。

(5) AVP标记免疫测定：AVP活性测定有助于诊断和分型(参见本篇“第二章下丘脑-垂体疾病第十一节抗利尿激素分泌不当综合征”)，但并非诊断所必需。

(6) 心房利钠肽水平下降。

【诊断与鉴别诊断】

诊断主要依据临床和实验室发现，需要除外其他引起低钠血症的原因，诸如心、肝、肾、肾上腺、甲状腺、垂体等疾病（见下文），充分地了解药物使用史，临床无水肿或失水表现。

以下各点对诊断更有价值：①低钠血症、血浆低渗透压；②尿钠增加（一般 30mmol/L 以上），高渗尿（尿渗透压 >100mOsm/kg H_2O）；③低尿酸血症常见，此有别于低血容量性低血钠，后者血尿酸常增加。

鉴别诊断：①与其他原因所致低血钠伴全身水肿鉴别：充血性心力衰竭与肝硬化失代偿出现的腹水，除原发病表现外，可见尿钠低，尿醛固酮高，水肿明显，或有腹水；②慢性肾炎也可由于 GFR 减少出现高渗尿，但伴有氮质血症；③胃肠道失水失钠，可出现有效循环血容量减少，低血压，其脱水呈低渗性，并伴氮质血症；④重度甲减或慢性继发性肾上腺皮质功能减低，也可有继发 AVP 水平不当地增高和肾脏不能排出稀释尿（与低血压、低心排量等有关），出现低血钠和高尿钠。如果仅有糖类皮质素缺失，文献称之为“类 SIADH”。除低钠血症外，并无低钾血症和低血容量；患者血和尿皮质醇降低有助于明确诊断；⑤失钠性肾炎，也可出现低血钠和高尿钠。

AVP 和载体蛋白测定值增高不仅见于水中毒和血钠 <125mmol/L 的患者，也可见于 17%～65%无低钠血症的小细胞肺癌患者，其中不少患者除了确有异源加压素分泌外，还须注意此类患者可因高渗盐水治疗 AVP 水平亦可增加。肿瘤组织并无渗透压受体，表明此时加压素的分泌受渗透压控制，即此时 AVP 来自垂体分泌。

临床症状的程度与 AVP 分泌量有关，但也取决于水负荷的程度。多数患者可不表现典型症状，但如予以水负荷，则可出现临床症状。症状典型者可有进行性软弱、倦怠，血钠<125mmol/L 时可有神志模糊，血钠降至<110mmol/L 时可有昏迷、抽搐甚至死亡。由于患者体内水潴留于细胞内和细胞间隙，故虽有体重增加而无水肿。

【治疗】

（一）病因治疗 及早治疗原发病。由于恶性肿瘤所致的 SIADH 患者，经手术切除、放射治疗或化学治疗后，SIADH 可减轻或消失。SIADH 是否消失也可作为肿瘤治疗是否彻底的佐证。

（二）纠正水负荷过多和低钠血症

1. 限制水摄入对控制症状十分重要，对于一般轻症，严格限制水摄入（每日给水约 800～1000ml），症状可控制。

2. 有严重水中毒症状时，可使用呋塞米或依他尼酸，并静滴 3%氯化钠溶液使血钠逐步上升。控制血钠升高速度不超过 1～2mmol/(L·h)，一旦血钠上升至 125mmol/L 左右，患者病情改善，即停止高渗盐水滴注（注意防止肺水肿和维持电解质平衡，禁止应用 5%葡萄糖溶液滴注）。初次高渗盐水量可参考以下计算：如患者体重 60kg，血钠为 110mmol/L，使血钠升高至 120mmol/L 则需 3%NaCl 溶液 =(60×0.6×10mmol/L)/512mmol = 0.703L = 703ml（3%NaCl 溶液含 NaCl 512mmol），可视情给予 1/2，即 350ml 在 2.5～3 小时内滴完，注意随访心肺功能和电解质复查，此后可根据病情决定是否继续给高渗盐水。低钠的纠正切勿过快，静脉补充第一天内血钠升高不能超过 12mmol/L，以免发生渗透性脑桥脱髓鞘，后者可出现神志改变、呼吸障碍、呕吐以及假性延髓麻痹。

3. 20%甘露醇 250ml，每 4～6 小时一次，利于水分排出，可酌情应用。

4. 尿素有渗透性利尿和自由水清除作用，取 30mg 溶于 100ml 水中口服，为减轻其对胃黏膜的刺激可与氢氧化镁铝乳液同服。

5. 滞钠激素 氟氢可的松（0.1～0.2mg，每日 3 次）或 DOCA，须注意补钾，可配合呋塞米与氯化钠溶液静滴治疗。

（三）AVP 分泌/活性拮抗剂——地美环素（demeclocycline） 此药系抗生素，可抑制集合管上皮细胞 cAMP 的产生和活性干扰 AVP 作用，抑制肾小管重吸收水分。产生肾性尿崩，可用于伴癌 SIADH，600～1200mg/d，分 2～4 次口服，可于 1～2 周内缓解低钠血症，其最大作用在两周后出现，故不适宜于低钠血症的紧急处理，可用于轻症或表现持续的患者。注意此药有肝肾毒性，可引起氮质血症，并可产生光敏皮疹与二重感染，须警惕。

（四）精氨酸 AVP 拮抗剂——考尼伐坦（conivaptan） 是精氨酸 AVP 受体 V1a 和 V2 受体的非肽类双重抑制剂，在集合管拮抗 V1a、V2 受体，产生水利尿（自由水排出），几乎不引起电解质的排出，故可使用于伴有正常血容量性低钠血症的 SIADH。成人首剂 20mg 静脉滴注（时间不少于 30 分钟），继以 24 小时内滴注 20mg 作为维持，此后 1～3 天可予以 20mg/d 静脉滴注，视情可加量至 40mg/d。使用时应注意：①过敏者禁用；②考尼伐坦仅通过细胞色素 P450 同工酶 CYP3A4 代谢，当考尼伐坦与 CYP3A4 抑制剂合用时可能导致前者血药浓度升高。因此考尼伐坦禁止与 CYP3A4 的强效抑制剂，如酮康唑、伊曲康唑、克拉霉素、利托那韦（ritonavir）和茚地那韦（indinavir）等合用；③考尼伐坦是 CYP3A4 的底物，其本身可强效抑制 CYP3A4。在临床试验中，有两例服用经 CYP3A4 代谢的他汀类的患者，同时口服考尼伐坦后出现横纹肌溶解症。故必须注意有些临床常用药物生化代谢上是 CYP3A4 作用底物，如他汀类、氨氯地平、地高辛等可与考尼伐坦有药物交互作用；④注意防止血钠水平的快速纠正以及本药引起的肝损害；⑤考尼伐坦可以引起血管刺激反应，只能经大

静脉给药，不宜加入乳酸林格注射液。

【预后】

由于EPS之SIADH患者，癌瘤经手术切除、放射治疗或化疗而有效者，SIADH可减轻或消失；其是否消失也可作为肿瘤治疗是否彻底的佐证。如癌肿失治则SIADH与水滞留本身均预后不良。

三、EPS高钙血症

【病因】

高钙血症（HC）是最常见的EPS。其患病率为15/10万人口，相当于原发性甲旁亢的一半，晚期癌肿患者约10%可有此并发症。住院患者统计癌肿是高钙血症最常见的原因，其中肺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤三者占约1/2以上；其次为头颈部、食管、肾和泌尿道、女性生殖道癌肿，以及淋巴瘤伴有HC也非偶见，消化道癌肿则极少见HC。

肺癌中以鳞癌最常见，其次为大细胞癌和腺癌，小细胞肺癌则极少引起HC。除了多发性骨髓瘤与乳腺癌外，98%伴癌HC患者的癌症已属进展期，HC是预后不良之兆，能生存3个月者不足半数。

【发病机制】

过度的骨吸收是HC重要的原因。由肿瘤所产生的体液性中介物是骨吸收的刺激因子，这在不同肿瘤是不同的。骨转移所引起的溶骨改变对于HC形成并不重要，因为大多数有骨广泛转移的患者并无HC。此外，肾脏排泌钙减少（由于HC本身使GFR下降或实体瘤所分泌的PTHrP的作用）以及1，25$(OH)_2D_3$活性增高（见于淋巴瘤）也是HC的原因。

【临床表现】

病情较轻者症状不明显，常在血液生化测定时偶然发现。病情较重者可出现程度不同的厌食、恶心、呕吐、便秘、腹胀、口渴、多尿、心律失常，甚至嗜睡昏迷，有抑郁或其他精神症状。血生化检查除血钙增高外，碱性磷酸酶也升高，尿钙常增加。伴HC的乳腺癌患者，血磷正常或增高，其他伴癌HC患者血磷降低。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断要点 非甲状旁腺肿瘤出现发病较急的HC、可伴或不伴低血磷与骨转移；手术切除肿瘤后血钙下降，复发时血钙又升高。患者无肾钙盐沉着、异位钙化和甲旁亢的骨骼X线变化。血氯化物较低（$Cl/PO_4<30$）。

（二）鉴别诊断 本症之鉴别在于除外原发性甲旁亢，后者偶可作为一种间发病出现于癌肿患者。90%甲旁亢患者N-PTH增高，但90%本症患者N-PTH测定值则正常或稍低；仅少数HC的癌肿患者M-PTH可有轻度增高。此外，出现早并为时久的HC（早于癌肿史）以及X线骨膜下骨吸收的征象（骨囊性纤维性改变）也提示甲旁亢。

【常见伴高钙血症癌瘤】

（一）乳腺癌 乳腺癌的HC见于骨转移患者。一组报告35%晚期乳腺癌有HC，而14%病情可进展至重度HC，并须治疗。这些患者的HC常为抗雌激素类药物所触发，但一旦停用此类治疗，HC即可自限。虽然少数乳腺癌HC者可有PTHrP升高，但乳腺癌HC与骨转移有密切联系，故显然乳腺癌尚可分泌一种溶骨性因子，有时乳腺癌可分泌前列腺素E（PGE），后者是强烈的促进骨吸收的物质，但乳腺癌HC很少对前列腺素合成抑制剂（如吲哚美辛）有良好的治疗反应。而化疗使肿瘤缩小的同时PGE与血钙随之下降。故有人认为PGE与肿瘤成长有关，不是HC的直接原因。

（二）其他实体瘤 除乳腺癌之外的实体瘤，特别是支气管鳞癌和肾细胞癌可引起HC，一般无骨转移，除HC外，可有低血磷，尿中肾源性cAMP排出增加。已经确定一种141个氨基酸的PTH相关肽（hPLP或PTHrP）与这类患者的HC有关。PTHrP氨基端与PTH同源性很强，并可与PTH受体结合（其亲和力与PTH相同），从而可产生典型的PTH作用（如骨过度吸收、高血钙、肾小管吸收钙增加、磷吸收减少，并使肾合成1，25-$(OH)_2D_3$稍有增加。目前已可借标记免疫测出上述不论有无骨转移的伴癌HC患者血清中的PTHrP免疫活性。PTHrP与iPTH并不交叉。PTHrP虽可刺激1，25$(OH)_2D_3$形成，但作用微弱（与PTH有显著差异），故患者血清1，25$(OH)_2D_3$不仅没有升高，反而可因对HC的抑制十分敏感而有所降低。PTHrP可在正常细胞，特别是角化细胞中存在，可在皮肤和喂乳的乳腺组织中起有一定的生理作用。

（三）多发性骨髓瘤 最容易引起HC与高尿钙症，其致HC机制是骨髓瘤细胞产生肿瘤坏死因子β（TNF-β），即为以前称之为“破骨细胞激活因子”（OAF）之对应蛋白质，其相对分子量为20 000。TNF-β具有强烈的骨吸收活性。

肾功能减退的患者因伴钙廓清减少故更易产生HC。

多发性骨髓瘤患者的HC也可自限，并对糖皮质激素治疗有良好的反应，因而病程常可迁延。泼尼松40～60mg/d，即可控制高血钙，然后减量维持。

（四）淋巴瘤 2%～3%淋巴瘤患者可有HC，常为骨受侵者。虽然HC可见于各型淋巴瘤，但更多见于由C型反转录RNA病毒（HTLV）引起的成人T细胞白血病/淋巴瘤综合征，2/3此类患者可有HC，并为进展性，不论对激素或其他措施均无良好反应。大多数淋巴瘤病例HC由PTHrP所引起的；有些病例（某些组织细胞型、淋巴细胞型、霍奇金病以及HTLV阳性T细胞型）的HC则可能是1，25$(OH)_2D_3$所引起的，此类患者对糖皮质激素治疗有效。

（五）白血病 也可见PTHrP增多和高钙血症。

【伴癌高钙血症的药物治疗】

严重高钙血症如不采取有效药物治疗常可直接导致患者死亡。处理包括一般性治疗措施（如补液疗法、呋塞米、低钙饮食等，但噻嗪类利尿剂在远曲小管促进钙重吸收，应属禁忌）以及肾上腺皮质激素和骨吸收抑制剂等。

（一）补液 生理盐水2～4升/天，静滴，连续1～5天。

（二）呋塞米 20～40mg静脉注射（补液后），每日1～2次。

（三）二膦酸盐制剂 对4/5的患者有效，其余1/5患者常不耐受其副作用（如呕吐、腹泻等）。此药在机体内几乎不被代谢，与骨基质中的羟磷灰石选择性结合，并强力抑制破骨细胞的骨吸收作用，并可抑制破骨细胞的成熟，因此其抑制骨吸收作用持续长久，其在骨内半衰期达300天。可选择以下两种制剂：

1. 帕米膦酸二钠（pamidronate） 60～90mg/d加入到生理盐水500～1000ml，在2～4小时内静脉滴注，单剂使用。血钙即可明显降低，作用持续两周，并可在头三天加用降钙素以期加强早期疗效。

2. 唑来膦酸（zoledronate） 4mg，静脉滴注，单次用药即可。禁用于肌酐清除率＜35ml/min和急性肾衰竭的患者。使用此药发生肾衰竭的危险因素包括，潜在的中至重度肾损害（其风险随年龄增大而升高），同时使用肾毒性或利尿药物，以及在用药前后发生严重脱水等。

二膦酸盐制剂并不能抑制肾小管钙的重吸收，如肿瘤的PTHrP生成越多，此类制剂的疗效也越差，此时可考虑使用抗PTHrP单克隆抗体治疗。

（四）降钙素 4～8IU/kg，皮下注射，每日1～2次。作用迅速，直接抑制骨吸收，使骨钙释放减少，增加肾脏对钙的清除，使血钙降低。在所有骨吸收抑制剂中，降钙素疗效出现最早，无严重副作用。如因免疫作用短期失效，停药数日或加用糖皮质激素可使其作用恢复。

（五）糖皮质激素类 可直接抑制骨吸收和骨形成，也可促使肾脏排钙和减少肠道对钙吸收，对甲状旁腺激素的合成和分泌也有轻度间接抑制作用。该药对造血系统恶性肿瘤，如恶性淋巴瘤、淋巴细胞性白血病、多发性骨髓瘤等的HC很有效，但对非造血系统恶性肿瘤的HC疗效差。常与降钙素联合应用。可选用：泼尼松40～60mg/d口服，连续3～5天；氢化可的松200～300mg/d，静脉滴注，连续3～5天。无论单独或联合使用，糖皮质激素类有效后视情减量维持。

（六）硝酸镓（gallium nitrate） 100～200mg/(m^2·d)，静脉滴注共5天。

（七）普卡霉素（plicamycin） 为抗癌药物，可阻止破骨细胞RNA合成，从而抑制骨吸收。其降钙作用强，持续时间长。15～25g/kg加入等渗葡萄糖中，于4～6小时内滴注，每日1次或隔日1次，可使用1～5个剂量。因其对肝、肾、骨髓的毒性明显，疗效持续时间短，一般仅适于危象时急救应用。

（八）抗PTHrP单抗 注射抗PTHrP单抗可使患者对PTHrP形成被动免疫。动物实验表明这种被动免疫疗法可使移植PTHrP分泌性肿瘤的小鼠的高血钙得以完全纠正。PTHrP单抗可阻止骨吸收作用和抑制肾小管对钙重吸收。

（九）血液透析

四、EPS的低血糖

很多非胰岛细胞肿瘤可以引起低血糖，其中约一半为起源自腹膜后位或胸腹腔的间质细胞肿瘤，如纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、间皮瘤、血管外皮细胞瘤。此外，肝细胞癌、胃肠道癌、类癌和肾上腺癌约占25%，其他的肿瘤如胆管癌、平滑肌肉瘤、神经纤维瘤、神经纤维肉瘤、假黏液瘤等约占25%。此种低血糖的显著特征是发作时不伴胰岛素活性增加，借此即可与胰岛素瘤鉴别。低血糖发作多见于饥饿时或为自发性，病情常较严重，多次进食不易防止其发作。其低血糖机制是：

1. 肿瘤组织产生的胰岛素类物质——胰岛素样生长因子-2（IGF-2） 这是一种非抑制性活性胰岛素样因子（NSISA），可使肿瘤组织大量利用葡萄糖（文献报道每千克肿瘤组织可消耗5～200g/d），与此同时抑制肝糖的输出。IGF-2不受低血糖的抑制。目前可用RRA测定（放射受体测定）IGF-2及用分子杂交法检测肿瘤组织之IGF-2mRNA。

2. 升血糖激素的分泌不足和肝糖异生底物匮乏（与全身性消耗有关）

(1) 诊断：主要根据上述临床特征。此外，患者血游离脂肪酸和乳酸常偏高，但胰岛素瘤患者较低，两者显著不同。IGF-2的测定有助于诊断。

(2) 治疗：对症（输注葡萄糖液）为主，情况危急时可静脉滴注胰高血糖素或糖皮质激素，也可使用生长抑素。根治有赖于切除肿瘤；不能切除者，有效的化疗可使低血糖发作缓解。

五、高降钙素分泌

正常时甲状腺滤泡旁细胞产生降钙素（CT），血浆CT增高常是甲状腺髓样癌（TMC）的一个很好的标志。CT也可由别的癌瘤所分泌，但并无明显的症状。20世纪70年代起陆续有关类癌、燕麦细胞肺癌、乳腺癌产生CT的报道。有人测定乳腺癌组织提取物含有很高浓度的CT。Schwartz报告123例癌症患者，有25%患者血浆CT超过150pg/ml，病种例数次序为肺癌、结肠癌、乳腺癌、胰腺癌。很多报告均指出约半数肺癌可有CT增高。另有报告一部分支气管癌患者的CT并非源自肿瘤本身，而由正常的甲

状腺髓质产生，并认为一些与肿瘤非直接有关因子（如应激或维生素 D 代谢对骨的影响）可刺激甲状腺髓质增加 CT 分泌。

六、胎盘生乳素增高

Grumbach 等（1968）首先报告男性未分化肺癌患者血中人胎盘生乳素（hCS）增高。一组 128 例非滋养层母细胞瘤（为肺癌、肝癌、淋巴瘤、白血病及嗜铬细胞瘤）患者发现 7 例有 hCS 增高。Rosen 等用浓缩法发现 8 例滋养层母细胞瘤患者血清中均有 hCS，浓度也高于非滋养层母细胞瘤患者。此种肿瘤产生的 hCS 与正常胎盘产生的 hCS 有交叉免疫性，其浓度常低于妊娠晚期水平。异源 hCS 可作为肿瘤的标志，但相关的临床症状常阙如，这些患者常同时有 hCG 增高。

七、高泌乳素分泌

多种癌肿可伴有高泌乳素血症，已有报告肺癌和女性肾细胞癌（伴溢乳）患者可有高泌乳素血症，前者经放射治疗，后者经肾切除后血泌乳素下降，切除之癌组织培养也有泌乳素产生。Abaiza 等（1999）报告婴儿非霍奇金淋巴瘤患者可出现高泌乳素血症。

八、红细胞生成素生成

可因 RBC 生成素分泌引起红细胞增多症的肿瘤有：肾癌（约占 50%），小脑血管母细胞瘤（约占 20%），肾囊肿和腺瘤（约占 15%），子宫纤维瘤（约占 6%），其他（包括肝肿瘤、肾上腺癌、男性化卵巢肿瘤、肺癌、胸腺瘤，约占 9%）。用生物鉴定法可发现 96%红细胞增多的肿瘤患者红细胞生成素增高。肿瘤组织提取液和肾囊肿液中含有更多的红细胞生成素。肿瘤产生的和正常的红细胞生成素两者相对分子质量相似。肾上腺皮质癌和雄激素分泌性卵巢癌所引起的红细胞增多症与肿瘤产生的雄激素有关，这些患者血中红细胞生成素正常。

上述产生红细胞生成素的肿瘤中，仅小脑血管母细胞瘤、嗜铬细胞瘤等肿瘤所产生的红细胞生成素是真正异源性。

九、绒毛膜促甲激素分泌

此症罕见。主要见于葡萄胎及滋养层细胞癌（绒毛膜上皮癌和睾丸滋养层癌）患者。从葡萄胎组织中可分得绒毛膜促甲状腺激素（hCT），后者具 TSH 样活性，但与人腺垂体分泌的 TSH 不同，而接近于牛 TSH，实际上是 hCG 的片段，其生物活性弱，仅为 TSH 活性的 1/4000。上述滋养层癌瘤可过量分泌 hCG（100～300U/ml 以上），从而刺激甲状腺分泌较多甲状腺激素，引起轻度甲状腺功能亢进。患者甲状腺正常大小或轻度肿大，无突眼征。FT_4、rT_3 可轻度增高，TRH 兴奋试验示 TSH 反应减弱。女性患者甲状腺吸^{131}碘率测定无助于诊断，因正常妊娠吸碘率亦通常增高。男性患者可有乳房发育。治疗主要在于切除肿瘤，术后数天，甲亢即可缓解。如合并子痫出现急性肺水肿等情况，可考虑静脉滴注碘剂，以阻断 hCT 之作用。

十、糖化绒毛膜促性腺激素分泌

绒毛膜促性腺激素（hCG）是含有两个肽链（α 和 β）的糖蛋白，其 α 链的氨基酸序列与其他糖类激素 TSH、LH 和 FSH 的 α 链相似，其 β 链中 N 端 1～117 氨基酸与 LH 的 β 链相同，羧基端则另有一个 30 个氨基酸的片段，其活性取决于 α 链。滋养层细胞肿瘤（如睾丸肿瘤等）、含有此类细胞的畸胎瘤（见于纵隔等）以及小细胞肺癌、胃癌、胰腺癌等可分泌 hCG。20 世纪 70 年代应用特异 hCG 放免测定，发现人体所有组织含有少量 hCG，约 6%～13%的肿瘤（不分类别）患者 hCG 增高。应用刀豆蛋白 A 亲和层析，发现除胎盘外，正常组织中之 hCG 均为去涎酸的非糖化 hCG，不能使靶细胞产生 cAMP，而仅形成激素受体复合物，并可很快从血清中清除，半衰期小于 1 分钟，故体内无生物活性；但 EPS 之 hCG 因有完整的 α、β 链，即除非糖化者外，尚有糖化的 hCG，后者与胎盘之 hCG 相同，具有明显生物活性。可见肿瘤可合成糖化的 hCG，后者也是肿瘤标记物。除了 α 链外，某些肿瘤也可合成 β 链或完整的 hCG；曾有报告胰腺癌产生 β 链，胃类癌产生 α 链。Odell 等（1977）报告 α 链升高见于 1/3 肺癌患者，1/5 胃癌患者，1/5 的结肠癌女患者。

（一）临床表现　可分两类：

1. 男孩性早熟　因为 hCG 作用类似 LH 而无 FSH 作用，故不发生女孩同性性早熟，主要是男孩同性性早熟，可见于肝母细胞瘤、松果体或睾丸畸胎瘤等。除第二性征发育外，尚可见杵状指及骨骼成长提前等。血睾酮高达成人水平。

2. 男子乳房发育　有疼痛而无溢乳。多见于中年男性肺癌患者，其次见于胃癌、肾癌等，系肿瘤分泌的 hCG 刺激睾丸分泌雌激素。

在成年女性患者一般并无症状，有时可有闭经或月经过多。

（二）实验室检查　血、尿中雌激素增高。患者血、尿中 hCG 增高（RIA 或 RRA 测定），且不被性激素所抑制，女性患者须除外月经中期或更年期后之 LH 生理性增高。

（三）治疗　主要是切除肿瘤或局部放射治疗，对化疗不敏感。激素对抗治疗对肿瘤之 hCG 分泌无明显效果。

十一、生长激素大量生成

支气管类癌、肺癌、乳腺癌、子宫内膜癌等偶可有肥大

性骨关节病，酷似肢端肥大症，现已证实系此类癌组织产生大量生长激素（GH）之故。肿瘤切除后关节肿胀疼痛以及骨皮质增生可以消退，GH亦可下降至正常。临床上异源GH分泌升高的患者，肢端肥大症甚少见。实际上不论在正常组织或是任何肿瘤组织中都可用RRA或RIA测得少量GH。Kaganowicz等（1972）报告卵巢肿瘤与正常卵巢以及其他正常组织的GH含量测定结果，原发或转移性卵巢癌组织中GH含量高达10ng/g组织以上，76例正常卵巢中仅有一例含量在10ng/g组织以上，其余75例以及2例正常肝脏和4例正常肾脏组织中GH含量均低于此值。肿瘤除直接产生GH，还可产生GHRH（Frohman等，1980），并已确定其氨基酸序列与正常丘脑肽能神经元分泌者无异（Guillemin等，1982）。癌瘤异常分泌的GHRH可以引起垂体增生并出现典型肢端肥大，但其发病率不明，有人认为占肢端肥大症的1%。GHRH分泌性癌瘤常同时分泌其他激素，如生长抑素、胃泌素、胃泌素释放肽、降钙素、胰高血糖素、血管活性肠肽、胰多肽、ACTH等。GHRH正常值$<$10pg/ml，而GHRH分泌瘤患者GHRH可高达50～300pg/ml。

治疗：切除肿瘤。

十二、肿瘤引起的骨软化（TIO）

TIO在临床上可见有显著低血磷酸盐以及肾小管对磷的吸收不良，并出现肌肉软弱和骨软化。血清钙和PTH水平正常，1，25$(OH)_2D_3$则降低。此综合征常见于良性间皮细胞瘤（如血管外皮细胞瘤以及见于四肢骨骼和头颅的纤维瘤）；也见于肉瘤、前列腺癌和肺癌，此组肿瘤可以分泌成纤维细胞生长因子-23（FGF-23），即"磷酸盐抑素"（phosphatonin），后者抑制肾小管对磷酸盐再吸收和25-$(OH)D_3$转化为1，25$(OH)_2D_3$。此综合征之生化特征与性连锁低磷酸盐血症（低血磷抗VD佝偻病）相似，后者之*PHEX*基因编码一种可以激活FGF-23的蛋白酶而发病。

诊断：除有关的各种临床和影像学检查外，奥曲肽扫描有助于确定表达生长抑素受体-2的肿瘤。

治疗：①切除肿瘤；②补充磷酸盐和维生素D；③奥曲肽扫描有阳性发现者可使用奥曲肽治疗，以减少磷酸盐的排出。肿瘤切除后此综合征可以消失，可佐证其病因。

参考文献

1. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc, 2010, 85(9): 838-854.

2. Strewler GJ. Humoralmanifestations of malignancy// Kronenberg HM, Melmed S, Larsen PR, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Saunders, 2011.

3. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. Am J Med, 2007, 120 (11 Suppl 1): S1-S21.

4. Jameson JL. Endocrine paraneoplastic syndromes// Longo D, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2011: 401-408.

第十四章 多发性内分泌腺病

杨永年 殳雪怡

15

多发性内分泌腺病（multiple endocrinopathy）是指非源于下丘脑-垂体轴异常的多内分泌腺病变，包括：多个内分泌腺肿瘤伴自主性高功能（"多发性内分泌肿瘤"），或多个内分泌腺功能减退（"多内分泌腺功能减退综合征"）为特征的两类症群。它们中大多数是遗传所决定的，表现复杂，须予以足够重视，以免延误诊治。近年来因临床重视和诊断水平的提高，病例报道渐增多，新的病变组合也相继发现。

多发性内分泌肿瘤（multiple endocrine neoplasia，MEN）亦称为"多发性内分泌腺瘤病"（multiple endocrine adenomatosis，MEA），是指患者同时或先后出现两个或两个以上的内分泌腺增生或肿瘤（常为恶性）病变，并出现功能亢进。

多内分泌腺功能减退综合征（polyglandular endocrine insufficiency syndromes）主要为自身免疫或非自身免疫机制引起，前者称为"多内分泌腺自身免疫综合征"（polyglan-

dular autoimmune syndrome)，后者为"非自身免疫性多内分泌腺功能减退综合征"(non-autoimmune polyglandular deficiency syndrome)。MEN与PEISs是两类性质不同、发病机制各异的综合征，合在一处叙述，仅因其皆有多个内分泌腺累及而已。

第一节　多发性内分泌肿瘤

MEN为常染色体显性遗传性疾病，外显率较高，有明显的家族遗传倾向，但每个患者的表现可大不相同，其基本病变可完全呈现，或不完全呈现，受累内分泌腺常间隔不同时间(可长达数年)才先后出现病变，偶尔可同时发病。约1/2确诊病例为散发性(即基因突变)。MEN成人发病率为2/10万～200/10万，男女之比为2∶1。根据其遗传学特征和临床表现可分为四型，即：

MEN_1(即Wermer综合征)、MEN_{2A}(即Sipple综合征)、MEN_{2B}、混合型MEN(MEN_{mixed} type)。混合型十分罕见，MEN_1和MEN_2虽然致病基因不同，但两者具有以下共同特点：

1. 两型MEN之间可有不同的重合，这种重合一般无家族遗传倾向，可认为是类同的表型。

2. MEN各基本病变发病具有独立性，与其他组合病变发病无关。如MEN_2型甲状旁腺增生的出现并不受甲状腺髓样癌(MTC)分泌的降钙素(CT)影响。但一种病变的临床表现受到另一种病变的影响则可见于某些病例。

3. 通过高危家族的普查可发现早期MEN，从而免除MTC转移或胃泌素、儿茶酚胺、PTH等过度分泌引起并发症。

4. MEN各种病变能分泌多种激素或生物活性物质(肽类、胺类或酶等)，故可表现为复杂的临床症群。

【MEN基本病变与临床特征】

MEN_1和MEN_2基本病变与临床特征可总结成表15-14-1。

表15-14-1　两型MEN基本病变与临床特征

	MEN_1	MEN_{2A}	MEN_{2B}
(一) 内分泌腺病变			
原发性甲旁亢(甲状旁腺增生或多发腺瘤)	见于90%～95%病例，高钙血症和肾结石很常见	见于30%～40%病例，仅10%有明显高钙血症或肾结石	罕见
胰岛细胞功能亢进(增生、腺瘤或类癌)：胃泌素或胰岛素分泌亢进	见于30%～35%病例	–	–
垂体瘤(非功能性或功能性，后者多数分泌PRL，罕见GH分泌)	见于20%～30%病例	–	–
甲状腺瘤，肾上腺皮质瘤，类癌	罕见	–	–
甲状腺C细胞增生(伴或不伴降钙素高分泌)，甲状腺髓癌	–	见于所有病例	见于所有病例
嗜铬细胞瘤	–	见于50%病例	见于50%病例
(二) 非内分泌腺病变			
多发性体表脂肪瘤	见于20%病例	–	–
多发性黏膜神经瘤、类马方体态	–	–	系特征性病变(约见于80% MEN_{2B}患者)
肠神经节胶质神经瘤病		–	罕见
角膜神经增厚		–	罕见
骨骼异常青春期延迟		–	罕见
(三) 遗传特征	常染色体显性	常染色体显性	常染色体显性(常呈"散发性")
(四) 染色体连锁	11q13	10q11.2	10q11.2
(五) 基因突变	Menin抑癌基因突变	RET突变(外显子10的coden 609、611、618、620，外显子11的coden 634)	RET突变(外显子16 coden 918错义突变)

注：临床上所见病例发病时并非都与本表典型综合征完全吻合，随着临床和分子医学的发展，也已有不少新的MEN病例报道

【MEN 发病机制】

（一）同一起源　大多数 MEN 病变组织起源于胚胎期神经嵴的 APUD 细胞。在胚胎发育早期，属外胚层的神经嵴细胞向内胚层的前肠及其衍生组织延伸，并长入其中形成甲状腺 C 细胞、胰岛及腺垂体以及肾上腺髓质的嗜铬细胞等内分泌细胞。此外，下述研究也支持两者起源于单一细胞的克隆株，即支持它们的同源性，如 MTC 与嗜铬细胞瘤（PHEO）的 G6PD 同工酶研究表明两者具有同一性，起源于神经嵴的 MEN 细胞生化上均具有 APUD（胺前体摄取及脱羧）作用，能分泌胺类及多肽类激素（APUD 学说）；PHEO 细胞培养液中加入神经细胞生长因子可使其长出类似神经细胞轴突的细长突起，并可测到其动作电位，提示其起源为神经嵴干细胞。但甲状旁腺起源自咽囊，腺垂体起始于胚胎口腔 Rathke 囊，不同于起源于神经嵴的 MEN 细胞。近来认为这些组织受到过度刺激，易受由某些生长因子介导所致的增殖并衍化为新生物。

（二）基因突变　MEN 为常染色体显性遗传性癌肿综合征，有明显的家族发病倾向。近年来的研究认为，MEN_1 与 MEN_{2A} 是遗传倾向很强的单基因突变疾病。不同类型的 MEN 有不同的基因缺陷。MEN_1 基因位于染色体 11q13，为一抑癌基因，编码含 610 个氨基酸的蛋白质“Menin”，其功能可能调节细胞生长。MEN_1 的发病系该位点等位基因突变所致，第 2～10 外显子的多种突变，导致此抑制基因失活而致转录异常，多种内分泌肿瘤发生（图 15-14-1）。已知 *Menin* 基因大约至少有 200 种突变，其中多数极具异质性，基因型和临床表型并不一致，并无特别的临床意义，因此借突变的直接预测来筛查 MEN_1 患者实际上是不可取的，但是 MEN_1 大多数内分泌肿瘤可借内分泌试验筛查。

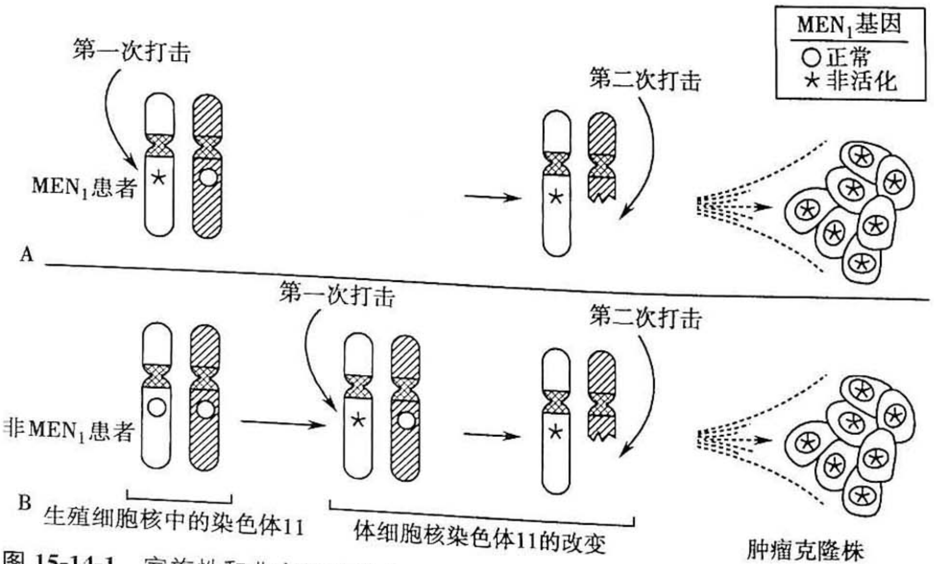


图 15-14-1　家族性和非家族性肿瘤 MEN_1 抑制基因复制的连续失活与肿瘤克隆株形成（示意图）

MEN_2 的决定基因 *RET* 原癌基因位于染色体 10q11.2，编码受体酪氨酸激酶，所有 MEN_{2A} 病变均由于 *RET* 16 个突变引起，这些突变位于 5 个关键半胱氨酸密码子（外显子 10 之 609，611，618 和 620，外显子 11 之 634）；MEN_{2B} 基因突变迄今所有报告均为 16 外显子密码子 918 错义突变（受体胞外或经膜功能面基因突变）。家族性 MTC 的患者还发现于 13、14 外显子也有突变，其基因型和表现型密切相关，基因型可预测临床表现。MEN_2 的 PHEO 与密码子 634 突变也高度相关。这些均说明 MEN_2 基因筛查对患者的早诊有重要意义。RET 一般仅在甲状腺 C 细胞、PHEO、甲状旁腺细胞中表达，故其突变一般仅引起上述细胞的恶变，可同时或先后发病。目前已有相关的基因探针应用于临床，对于易感者可作出早期确诊。

上述研究结果可以解释遗传性肿瘤的一些重要特征：

1. 作为胚细胞突变的后果，所有体细胞对新生物形成的易感性增高，如受到第二类致体细胞突变因子的作用就可同时或先后多中心发病，形成 MEN 各种基本病变。见图 15-14-1A。

2. 遗传性肿瘤发病年龄比散在性肿瘤要早。因为遗传发病倾向的肿瘤易感者已具有遗传性突变基因，仅需另一类促相关等位基因突变的因子，随之即可形成肿瘤前期细胞。而散在性（非家族性）肿瘤的发病，则需这两种并不常见的致病因子机遇性的重合作用于同一组织细胞，显然这种方式发病的肿瘤见于较大年龄患者。见图 15-14-1B。

3. 肿瘤基因的突变　抑制基因的突变（如脱落、移位等）可使其相应基因转录失去制约（如 MEN_1）；癌基因与细胞的生长分化有关，激活的癌基因（如 *RET*）可导致细胞恶变。家族性 MEN，其突变的基因有遗传倾向，散发性 MEN

则表示体细胞基因突变而致病。

【临床表现、诊断与治疗】

（一）MEN_1（Wermer 综合征）　此型发病率极低，尸检统计发病率为 0.25%。自然发病年龄为 30～50 岁，无明显性别差异。外显率很高，第一代血亲的罹患率（包括普查确定者）为 50%，故患者之同代和下一代 15 岁至 65 岁家族成员应每隔 1～2 年作筛查。累及的内分泌腺有甲状旁腺、胰岛细胞（以 δ 细胞常见，其次为 β 细胞，α 细胞再次）和腺垂体，故又称“3P 综合征”。其中甲状旁腺瘤可出现功能亢进，而胰岛细胞瘤和垂体瘤可为内分泌功能性或非内分泌功能性。此外，除内分泌腺体病变外，亦可出现支气管和十二指肠类癌、皮下和内脏脂肪瘤。目前认为肾上腺病变（腺瘤或增生）、甲状腺病变虽可见于 MEN_1，但不属于 MEN_1 的基本病变，因绝大多数此类病变与上述基本病变无遗传上的关联。一组 122 例临床资料分析报告，其中 97%有甲旁亢，82%有胰岛肿瘤，54%有垂体肿瘤。全组患者仅 1/3 病例在文章发表之时具备三类基本病变。有关尸检资料的文献表明凡是 MEN_1 患者可能最终会出现三类病变的联合存在。国内报道两例患者各为甲旁亢（腺瘤）伴醛固酮腺瘤以及泌乳素瘤伴有肾上腺皮质醇瘤，但均无肯定家族史。

MEN_1 常见的各种病变有：

1. 原发性甲状旁腺功能亢进（PHPT）　在 MEN 综合征中发病率很高，也是某些 MEN_1 家族成员唯一出现的病变和 20%～30%病例最先出现的病变，常为增生、结节，或为腺瘤，80%病例有多个甲状旁腺受累。临床表现与散发 PHPT 相同，但常伴有消化性溃疡（胃泌素瘤所致）。

诊断时要注意患者如仅有 PHPT，尚无胰岛或垂体病变者，则须与家族性高血钙性低尿钙鉴别，后者发病年龄常不足 10 岁，PTH 不增高，尿钙排出减少，并伴高镁血症。一旦诊断确实，必须尽早手术切除，以免高血钙导致遗传发病倾向的胰岛细胞肿瘤发病。对甲状旁腺增生者视情可作数个甲状旁腺全切除术与自体甲状旁腺移植于前臂肌肉中，或作次全切除术，术后长期随访甲状旁腺功能。

2. 胰岛细胞肿瘤　7.5% MEN_1 患者有胰岛细胞肿瘤，多为内分泌分泌性，少数为非内分泌分泌性。前者发病率依次为胃泌素瘤（67%）、胰岛素瘤（29%），胃泌素瘤合并胰岛素瘤（9%），胰升糖素瘤（4%）。某些增生的胰岛细胞尚可分泌生长抑素或胰多肽（PP）或舒血管肠多肽（VIP）。故 MEN_1 患者血清 PP 增高者甚多见。PP 增高者虽无特殊临床表现，但常提示隐匿性胰岛细胞肿瘤存在。某些胰岛细胞瘤尚可分泌异源 ACTH 或降钙素。文献报告 20%～25%，甚至高达 60%的胃泌素瘤属 MEN_1，故胃泌素瘤患者应作 MEN_1 检查。MEN_1 的胃泌素瘤症状与散发性同。需要注意凡 MEN_1 有胃泌素瘤者均伴有 PHPT。虽然 MEN_1 中多发性胃泌素瘤（位于胰岛细胞或十二指肠壁）发病率高达 70%，但其定位诊断迄今尚有一定困难，术前血管造影与 CT 常无帮助，剖腹探查也有 30%～60%患者的肿瘤不能被发现。MEN_1 患者即使无溃疡病症状者以及 MEN_1 患者家族均须作血清胃泌素测定以期早期明确诊断。如基础胃泌素 300pg/ml 以上即可确诊，75～300pg/ml，则须作钙或胰泌素激发试验。治疗方案取决于病情的轻重缓急，并须明确有无甲状旁腺病变并存。切除甲状旁腺病变后胃泌素常可降低而溃疡病变缓解。保守治疗无效或出现各种严重并发症者，须作全胃切除。术中如能发现胰与十二指肠的瘤体则应同时切除。在胃与甲状旁腺病变切除后，残留胃泌素瘤受到抑制，必要时可予质子泵抑制剂（PPIs）等治疗。

据报道仅 4%胰岛素瘤为 MEN_1，其 70%～80%为多发性，5%～15%为恶性，β 细胞弥漫性增生病变亦甚常见；而散发性仅 10%为多发性，甚少恶性。临床表现和诊断与散发性相同。MEN_1 之垂体功能减退可引起低血糖，虽不是常见但须与胰岛素瘤鉴别。定位有赖于影像学检查。由于弥漫性 β 细胞增生甚常见，故即使影像学检查发现胰尾或体部仅有单一瘤体，因其病变之多发性仍宜首选远端部分胰切除术。术后如仍有低血糖则可使用二氮嗪治疗。

胰升糖素瘤甚少见于 MEN_1，但 MEN_1 之胰岛素瘤和胃泌素瘤组织中常含有胰高血糖素免疫反应性细胞，与散发型不同。故 MEN_1 患者实际上不少有高胰高血糖素血症。

VIP（舒血管肠多肽）瘤也甚少见。

3. 垂体腺瘤　MEN_1 的垂体腺瘤发病率文献报告为 50%～60%，但实际发病数可能更高。临床表现取决于其大小与分泌功能。其中 PRL 瘤最多见，占 60%～70%，GH 瘤为 20%～27%，ACTH 瘤则罕见。这些肿瘤的特点为多中心，可为微腺瘤，也可为巨大腺瘤，术后易复发，但多为良性。1/4 垂体肿瘤患者垂体功能减退，其原因与垂体受非分泌性肿瘤所压迫或同时因高泌乳素血症引起之促性腺激素分泌不足有关。有些 MEN_1 的肢端肥大症并非由于原发的垂体腺瘤或增生，而是由于胰岛细胞（或肾上腺）肿瘤或类癌异位分泌 GHRH 引起的继发性垂体肿瘤或增生所致。

4. 肾上腺皮质腺瘤或增生　常为非功能性，可为意外发现。约见于 40%患者。

5. 甲状腺病变　见于 20%患者，包括非髓质肿瘤（良性或恶性），偶可为高功能结节、胶性甲状腺肿、桥本甲状腺炎。

6. 其他少见病变

（1）类癌瘤：见于 5%～9%MEN_1，良性或恶性。常位于气管、十二指肠、胸腺。除分泌 5-羟色胺外，尚可分泌降钙素和 ACTH（表现为库欣综合征）。

（2）非内分泌性肿瘤：许多 MEN_1 可有脂肪瘤，常为皮下多发性，偶见于胸膜和后腹膜；偶可见胃肠道息肉、肾腺瘤、睾丸肿瘤和神经鞘肿瘤。

（二）MEN_{2A}（Sipple综合征） 为常染色体显性遗传病，其外显率随年龄而增加，家族遗传率约为50%。其基本组成为甲状腺C细胞增生或MTC、PHEO和甲状旁腺功能亢进。甲状腺C细胞增生或髓样癌几乎（90%）见于所有MEN_2，可以说是MEN_2的标志。而PHEO发生率为50%，甲状旁腺瘤或增生则可达40%～80%。MEN_{2A}之甲状腺C细胞和肾上腺髓质形成肿瘤之前先有多中心增生。一般MTC早于PHEO被发现，但实际上后者之生化表现可以甚早出现。

MEN_{2A}的各种常见组成病变：

1. 甲状腺髓样癌（MTC） 约占甲状腺新生物之1/10，其中80%～90%系散在性，10%～20%则为家族性，后者见于90%以上的MEN_{2A}或MEN_{2B}患者。在MEN_{2A}中发病年龄多在30～40岁，而在MEN_{2B}中则可早到6岁，且侵犯性不大。病理检查C细胞增生为多灶性，继续发展可引起弥漫性乃至结节性增生，如果后者穿透滤泡基膜则可诊断为MTC（也为多灶性），双侧甲状腺均受累。MTC可分泌组胺酶为其生化标志，免疫组化染色可清楚显示。直径小于0.7cm的癌肿可无临床表现，但可早期转移，直径仅几毫米的原发灶即可转移至颈部或其他区域淋巴结，而直径大于1.5cm者则更容易转移至纵隔淋巴结、软组织、肺、肝、气管、肾上腺、食管和胃。MTC患者常因广泛播散而致命。此病的恶性程度差别很大，有的病程很短可在确诊数月后死亡，反之如病灶局限者可生存数十年。临床症状与癌细胞分泌的多种激素（常分泌降钙素，偶可分泌ACTH或血清素）和其他生物活性物质及癌肿有无转移灶或产生压迫有关。甲状腺功能一般正常。患者血清降钙素（CT）明显升高。CT增加可引起分泌性腹泻和潮红，可见于30%患者。5-HT和前列腺素虽也可引起腹泻，但大多数MTC患者伴有腹泻者其血清前列腺素含量以及尿5-HIAA量均正常。血浆CT增高对于MTC诊断虽非高度特异，但有家族史患者CT增高，则常提示MTC诊断。

对高危家族以及原因不明的甲状腺结节患者测定CT对于早期诊断MTC有重要价值，早期患者其病变常为增生，转移较少。早期诊断及早期切除病灶对预后影响至关重要。如病灶局限于甲状腺，系癌前期病变或小灶癌，则甲状腺全切除可以治愈，MTC诊断治疗见有关章节。值得重视的是术前必须严格除外PHEO的存在（见下文），如证实后者并存则必须先于甲状腺手术切除患侧肾上腺。

2. 嗜铬细胞瘤（PHEO） 见于70%以上MEN_{2A}，好发年龄为20～40岁，60%～70%病变位于双侧肾上腺，分泌肾上腺素为主，尿肾上腺素与去甲肾上腺素之比常>0.15。位于肾上腺外则十分罕见。由于以肾上腺素分泌为主，所以主要为阵发性高血压伴间歇期正常血压，半数患者发作期可有血清肾上腺水平和尿排泄增多。除阵发性血压上升外，可无典型的发作症群，10%有阵发性儿茶酚胺分泌增多，患者不仅可无症状，而且尿VMA不增高，容易延误诊断。药理试验（不论阻滞或激发试验）对此组患者的诊断价值不大。MEN_{2A}中之隐匿性PHEO患者虽无症状，但其危害性不容忽视。此类患者在受到强烈应激，特别是麻醉或手术时可诱发危象。高危家族成员需要定期检查有无相关症状、体征与血、尿儿茶酚胺及其代谢产物测定，以及肾上腺CT检查和（或）^{131}MIBG（间碘苯胺）闪烁扫描或更为特异和敏感的C-羟基麻黄碱PET、^{111}In-奥曲肽显像以便早期明确诊断。由于一侧发现病变者，其对侧几乎都有髓质增生或腺瘤，故治疗必须作双侧肾上腺切除。Zeller等报告11例双侧PHEO患者伴有胰岛细胞肿瘤，临床上须注意筛查以免遗漏。约20% MEN_{2A}之PHEO患者，可伴甲状旁腺功能亢进。以上特点与散发性PHEO不同，后者90%为单侧及一个腺瘤，10%位于肾外，而分泌去甲肾上腺素为主，90%患者阵发或持续高血压，仅10%患者血压正常。药理试验对此组患者的诊断价值大。

3. 甲状旁腺功能亢进 MEN_{2A}中有40%～80%患者可有甲状旁腺增生。其中半数以上血钙正常，血清PTH多为正常（"亚临床甲旁亢"），仅个别可有血钙间歇升高。有人认为MTC过度分泌降钙素可引起MEN_{2A}患者之甲状旁腺增生，但某些有甲状旁腺增生的MEN_{2A}患者虽有MTC家族史，但不伴有MTC或C细胞增生；而且散发性或MEN_{2B}的MTC患者罕有PHPT表现。近有人认为PHEO过度分泌儿茶酚胺可刺激甲状旁腺，但机制不明。鉴于血钙与PTH的定期测定尚不足以早期发现部分隐匿病变，故有人主张在MTC患者手术时探查甲状旁腺，如发现有肿大之甲状旁腺即予以切除。如查见所有甲状旁腺肿大则须做次全切除术，必要时可做冰冻切片判断其有无增生等病变。

除上述基本病变外，MTC尚可产生多种激素及其他活性物质，偶可见伴发库欣综合征。

4. 家族性皮肤苔藓-淀粉样变性 罕见，为MEN_{2A}的变异型表现。在皮肤病变出现之前3～5年即有皮肤瘙痒，然后出现苔藓样皮肤病变，常见于肩胛部，系常染色体显性遗传。

（三）MEN_{2B} 又称"多发性黏膜神经瘤综合征"，十分罕见。本综合征包括以下三种主要病变：

1. 多发性神经瘤 黏膜或黏膜下无包膜的粗厚神经纤维缠绕成团而形成，见于95% MEN_{2B}患者，早在患者婴儿期即可出现此种神经瘤，故又是MEN_{2B}的首发症状，因此凡有多发性黏膜神经瘤者，都应考虑有MEN_{2B}的可能。多发性黏膜神经瘤好发部位主要为舌之表面与唇之黏膜下，形成表面不平的、粗厚的、颇具特征性的"隆唇"与"粗舌"，亦多见于上眼睑、颊部、牙龈、鼻、咽等部位之黏膜，以及角膜和胃肠道黏膜，偶见于胰腺、阑尾和胆囊。其临床表现取决于存在部位，消化道的病变可引起肠动力改变而出现腹泻或便秘。患儿可因咽部神经肌肉发育不良而引起吮乳与下咽困难。与神经瘤同时出现的尚有：巨结肠（可引起便秘）以及类马方样体态（Marfaniod habitus），后者见于绝大多数MEN_{2B}。据报道，本病的角膜神经瘤患病率为

100%，结膜神经瘤为80%，干眼症为67%，因此对本病患者须作眼科检查。

2. 甲状腺髓样癌(MTC) 几乎见于所有MEN_{2B}，常在青少年时期发病，恶性程度高。文献报告最早可出现于15个月的婴儿，且比MEN_{2A}之MTC发展更快，有在3岁即有转移者。据报道，一组MEN_{2B}之MTC有76%患者初诊时已有区域性淋巴结转移，显然其预后较MEN_{2A}差。故对阳性家族史即使未有明显的多发性神经瘤发现者作早期MTC筛查十分重要，确诊患者应尽早作甲状腺全切除。

3. 嗜铬细胞瘤(PHEO) 约见于1/3～1/2的病例。PHEO与MTC的诊断同MEN_{2A}。

4. 原发性甲状旁腺功能亢进(PHPT) 见于不足5%的患者。

MEN_{2B}虽亦为常染色体显性遗传病，但约有1/2患者无家族史而可能为新发生突变的个体，其子女即有罹病危险。本综合征的诊断在于上述神经瘤或特殊的马方样体态，X线检查可见多种结肠异常及食管节段性扩张，食管反流，胃扩张，胃排空延迟和小肠节段性扩张等。

治疗：神经瘤本身无癌变，面部病变的处理主要是整形与美容手术。胃肠道病变的手术治疗须视功能损害情况而定。PHEO与MTC的处理同MEN_{2A}。

(四) 混合型MEN 有一些MEN不能归属于MEN_1或MEN_2，据现有资料可分为以下五种情况：

1. 重合综合征 可包括MEN_1或MEN_2中一种或数种病变，常无家族倾向。

2. 家族性混合型 两种或两种以上病变组成之MEN，有家族性，但不属于上述MEN_1或MEN_2者。

3. MEN_1或MEN_2变异型 患者及家族仅表现一种主要病变，如：家族性MTC、家族性PHEO；以及家族性PRL瘤、家族性胰岛素瘤或家族性肢端肥大症。

4. McCune-Albright综合征 主要表现为三联征：多发性骨纤维异常增生、皮肤咖啡样色素斑沉着以及性早熟。除此以外，有的患者可有多内分泌异常及其他器官病变，如Cushing综合征(垂体ACTH分泌增加或肾上腺腺瘤所致)、巨人症或肢端肥大症、PRL瘤、PHEO、结节性毒性甲状腺肿等。本病多为散发，但也有家族性。以年轻女性多见。

5. Carney多联征(Carney Complex) 十分罕见，系常染色体显性遗传，与染色体2p11连锁，*PRKAR1A*基因突变引起。表现为心脏、皮肤的黏液瘤，皮肤雀斑状色素沉着，以及睾丸肿瘤、肾上腺皮质结节和垂体GH瘤等内分泌异常。

混合型表明起源于内胚层的MEN_1和起源于外胚层的MEN_2混合存在，提示干细胞分化障碍伴基因突变对这类常染色体显性遗传病发病学的重要性，进一步研究揭示其机制显然对于此类疾病以及整个医学发展有重要意义。

【诊断与筛查】

(一) MEN_1 虽可见于任何年龄，但多见于20～40岁，10岁以前十分少见，MEN_1外显率在患者20岁时约为43%。甲状旁腺功能亢进是常见的表现，另外约50%胃泌瘤患者为MEN_1，此类患者应定期检查以期及早发现其他组合病变。PHPT常与高胃泌素血症相伴，甲状旁腺切除可使后者缓解。如果家族中并无MEN_1患者，则须对此类患者进行染色体连锁分析以确定他(她)们是否是先证者；对MEN_1患者的家族应长期随访，对18岁以前的血亲可作*Menin*突变筛查，阳性率约85%。

(二) MEN_{2A} 患者的血亲应定期(如1～1.5年)视情作下列检查：血钙、PRL、CT、ACTH、儿茶酚胺及其代谢产物、胰多肽、血糖、胃泌素(特别是餐后的异常增高)，以及五肽胃泌素或钙激发试验等；可疑患者应作染色体分析，如有阳性连锁应作上述随访检查，癌胚抗原是MTC预后指标。

*RET*原癌基因检测最有价值，是早期诊断MEN_{2A}与MEN_{2B}的"金标准"，其准确率高于CT基础及激发试验。MEN_2具有高度外显率，对5岁以前的血亲应作*RET*突变检测，测试阳性者应作预防性甲状腺切除术和淋巴结清除。

(三) MEN_{2B} 本型进展相对缓慢，所以重要的诊断措施依赖于临床检查，如高血压、神经节瘤、角膜神经肥厚以及胃肠道病变等是主要的诊断线索；隆唇和舌的异常具有病理特征性，但即使是肉眼所见正常的皮肤活检可发现神经鞘异常。患者的子女应及早作内分泌检查和*RET*基因检测。

影像学检查：常在生化测定有阳性发现后进行，以确定垂体与胰腺的病变。

【处理】

总的原则是手术治疗结合内科治疗，有些肿瘤必要时可采用放疗等。

针对病变多样性，处理好每一个受累的腺体。如甲状腺癌病变常多中心，故不论有无结节可扪及，都需要甲状腺全切除。

胰腺病变虽亦常多中心，但不可能全切除。故MEN_1外科处理包括甲状旁腺全切除，同时移植一个腺体或一部分腺体于前臂，以及切除胰尾之内分泌性肿瘤和摘除胰体和胰头的内分泌肿瘤。高胃泌素血症可伴随甲状旁腺功能亢进，也可因甲状旁腺切除而缓解。甲状旁腺切除后，血钙水平恢复正常可使胃酸分泌下降。

由于MEN_2的PHEO常好发双侧，而且高度复发性，故多数学者主张双侧肾上腺全切除。

MEN病变的尽早和全面的筛查甚为重要，在手术处理前应查清所有可能存在的病变。如PHEO与MTC同时存在，应予以α受体阻断药，并先完成肾上腺切除术，这样可避免甲状腺手术时出现肾上腺高血压危象和心律失常等危害生命的并发症。

药物治疗：主要用以处理特殊的内分泌综合征。

（1）生长抑素类似物：如奥曲肽可作用于生长抑素受体亚型Ⅱ、Ⅴ，用以抑制胃、肠、胰肿瘤的多肽分泌，如 GH、胰高血糖素、VIP、胃肠道激素。80%患者的腹泻可得到控制。

（2）质子泵抑制剂(PPIs)：单独使用可抑制基础胃酸泌量至<10mEq/h，从而可安全有效地防止胃酸高分泌引起的并发症。

（3）二氮嗪(diazoxide)：口服二氮嗪可与胰岛β细胞受体 SUR1 结合使钾 ATP 通道开放，抑制胰岛素瘤释放胰岛素，用药后一小时即可血糖升高。二氮嗪口服不同于快速静脉给药，并无降血压作用。用量：成人 3～8mg/d，分成三次，每 8 小时一次。

【预后】

1. MEN_1　分别对甲状旁腺病变、胰岛病变、垂体瘤妥善切除处理后预后常良好；胰岛细胞癌和类癌进展缓慢；MEN_1之胃泌素瘤预后比散发的病例好。

2. MEN_{2A}　预后与 MTC 进展程度有关，作预防性甲状腺全切除后预后良好。

3. MEN_{2B}　总的预后比 MEN_{2A} 差，因此组 MTC 具有相当侵袭性，其 10 年生存率仅为 50%。因此具有 RET 外显子 16 突变的家族须及早做预防性甲状腺全切除和 PHEO 筛查。

MEN 主要死亡原因：常为并发消化性溃疡（主要是 MEN_1），胰内分泌性肿瘤转移，心律失常（严重高血钙症、儿茶酚胺释放、心脏黏液瘤等引起），MTC 转移（尤以 MEN_{2B}），以及冠心病、脑卒中、心衰。

第二节　多内分泌腺功能减退综合征

多内分泌腺功能减退综合征(polyglandular endocrine insufficiency syndromes)系由两个或两个以上内分泌腺功能减退病变所组成，其主要病因为自身免疫或非自身免疫机制，前者称为“多内分泌腺自身免疫综合征”(polyglandular autoimmune syndrome，PGA)，后者称为“非自身免疫性多内分泌腺功能减退综合征”(non-autoimmune polyglandular deficiency syndrome)。两者发病机制不同，为截然不同的两类疾病。

一、多内分泌腺自身免疫综合征

多内分泌腺自身免疫综合征(polyglandular autoimmune syndrome，PGA，或 autoimmune polyglandular syndrome，APS)：自 1926 年 Schmidt 首次报道两例死于肾上腺皮质功能不全的患者，其肾上腺皮质和甲状腺有相同的病变，即慢性淋巴细胞浸润导致此两个组织的破坏。1963 年 Blizad 和 Kyle 发现同时患有甲状腺炎和 Addison 病的患者存在抗甲状腺抗体和抗肾上腺抗体，此组疾病遂被命名为 PGA。根据主要累及的腺体，PGA 可分为 1 型和 2 型（包括亚型 A 与 B），两型除内分泌病变（绝大多数为功能减退，仅个别 AITD 可表现为 Graves 甲亢）外，均可累及非内分泌器官。但此两型 PGA 临床表现有相互重叠。其发病与遗传有关（表 15-14-2）。

表 15-14-2　多内分泌腺自身免疫综合征分型及特点

特　点	1 型	2 型	
		2A 型	2B 型
内分泌病变	主要：Addison 病、甲状旁腺功能减退 可见：DM-1、垂体炎 罕见：原发性性腺功能减退、AITD	主要：Addison 病、DM-1(50%)、AITD/Graves 病 可见：原发性腺功能减退、垂体炎 罕见：甲状旁腺功能减退	主要：AITD 次要：DM-1
非内分泌病变			
黏膜皮肤念珠菌病	十分常见	(−)	(−)
秃发	常见	可见	可见
耳膜钙化、角膜病变	常见	(−)	(−)
麦胶过敏性肠病	可见	可见	可见
恶性贫血	可见	可见	可见
重症肌无力	可见	可见	可见
白癜风	可见	可见	可见
Goadpasture 综合征	可见	(−)	(−)
自身免疫性肝炎	可见	(−)	(−)

续表

特　点	1型	2型	
		2A型	2B型
浆膜炎	可见	(－)	(－)
特发性血小板减少性紫癜	(－)	可见	可见
系统性红斑狼疮	(－)	可见	可见
僵人综合征	罕见	可见	可见
免疫遗传学特征	系常染色体隐性遗传，与HLA Ⅱ类基因无关联；仅累及同胞，起病早(常10岁以前)，女性稍多见	与HLA-A1，B8，DR3/DR4关联，编码CTLA-4基因表达异常。可多代遗传，以20～30岁发病者最多，女性明显多见(女：男在2A型为2：1；2B型为7：1)	

注：AITD：自身免疫性甲状腺病；CTLA-4：细胞毒T淋巴细胞抗原-4；(－)：不见

【临床表现】

1. PGA-1型　是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病，迄今全球报告病例有200多例(多为芬兰与中东等地的犹太人和萨丁尼亚人)，国内仅有数例报道。典型病变为下述四类：常以慢性黏膜皮肤念珠菌病变为先发病(几乎见于所有病例)，后相继伴以甲状旁腺功能减低(70%～82%)、特发性慢性肾上腺皮质功能减退(Addison病)(40%～70%)与性腺功能减退(40%)。上述数种病变起病时间可相距十至数十年，有的患者仅出现其中一种内分泌病变。此外，尚有自身免疫性慢性活动性肝炎(10%～15%)，吸收不良综合征(22%)，秃发(32%)，恶性贫血(13%)等自身免疫性疾病，以及其他疾病。文献也称本型为"自身免疫性多内分泌腺病-念珠菌病-外胚层营养不良综合征(APECED)"。常儿童期发病，女性稍多见。

2. PGA-2型　比1型多见，常成年发病，女性多见，常见以下病变组合：Addison病(80%～90%)，AITD(包括Graves病)(69%)，自身免疫性糖尿病(50%)，性腺功能减退。其中如只有甲状腺病变(主要)与自身免疫性糖尿病(次要)者为2B型，为最常见的PGA。2A型即Schmidt综合征(表15-14-2)，2型也可伴发多种非内分泌自身免疫性病变，但无黏膜皮肤念珠菌病变。2型可以多代遗传，故20～30岁的高危家族成员须每隔3～5年作详细的筛查，包括症状、体检与化验。2A型中50%可有自身免疫性糖尿病，而45%则可患AITD或者AITD与DM-1兼有。如有Addison病、DM-1和AITD三种主要内分泌病变者，则须警惕恶性贫血与性腺功能减退。

器官特异性自身抗体均可见于各型患者，与散发性患者相同，自身抗体阳性者并不一定发病。本综合征各内分泌腺功能减退常不充分显现，有的为亚临床，常须作较长期随访，自身免疫性垂体炎也常与其他自身免疫性疾病合并存在。而非内分泌病变也可早于内分泌腺病变之前出现。

【器官特异性自身抗体】

(一) 内分泌腺

1. 甲状旁腺　甲状旁腺细胞膜钙受体(CaR)；
2. 肾上腺皮质　抗肾上腺皮质细胞抗体以及抗P450(以21-羟化酶为主)抗体；
3. 卵巢和睾丸　抗P450 C17与P450 SCC；
4. 胰岛β细胞　抗胰岛细胞抗体(ICA)、抗GAD56、抗胰岛素抗体(IAA)、抗酪氨酸磷酸化酶抗体(IA-2、ICA512)；
5. 甲状腺 TSHRAb、TPOAb、TGAb；
6. 垂体　抗腺垂体细胞抗体。

(二) 非内分泌组织

1. 肝脏　P450抗体、VitD羟化酶抗体；
2. 皮肤　抗黑色素细胞抗体；
3. 胃壁细胞　胃壁细胞抗体；
4. 中枢神经系统　抗GAD67抗体(见于僵人症)；
5. 肾脏　抗基底膜抗体(见于Goodpasture综合征)；
6. 肌肉　抗Ach抗体(见于重症肌无力)；
7. 小肠　抗网状蛋白抗体、抗肌内膜抗体、抗麦胶抗体；
8. 血小板　抗血小板抗体(见于特发性血小板减少性紫癜)。

【发病机制】

PGA-1为常染色体隐性遗传性疾病，与染色体21p22.3连锁，由于自身免疫调节基因(AIRE)突变而发病，是唯一与HLA无关的自身免疫性疾病。本病存在明显的种族特异性，不同人群可有不同的基因型，但基因型与临床疾病之间缺乏关联，此可能与其表型充分表现需长达数十年有关。

PGA-2与HLA-B8，DR3/DR4关联，还有编码CTLA-4基因异常表达，后者常可预测病变。所以患者的发病与其

遗传缺陷以及环境因素的易感性密切有关。

PGA 的遗传学特征见表 15-14-2。

【诊断】

家族史、多个内分泌腺体累及是重要的线索，如伴有非内分泌组织的自身免疫性病变以及相应内分泌腺器官特异性抗体的检出，即可考虑本病。编码 CTLA-4 基因异常表达常可预测 PGA-2 病变。两型之间的鉴别可参考表 15-14-2。

【治疗】

目前对此病尚无法根治。应根据每个患者的临床表现不同而采取相应的治疗，包括激素替代治疗、干预治疗、对症治疗等方面。由于 PGA 各种内分泌腺的病变可在不等时间出现，故须长期随访。对某些亚临床病变须定期随访，以避免各种病症间的相互影响和治疗矛盾。

（一）激素替代治疗　受累内分泌腺功能减退，可予替代治疗。所需的激素剂量应个体化，根据临床症状和血浆激素水平的测定而定并及时调整。多腺体功能减退的替代要注意：①肾上腺皮质或腺垂体功能不足时对胰岛素或甲状腺激素十分敏感，故必须从小剂量开始，逐渐增加；②糖皮质激素替代须早于甲状腺激素应用，以避免产生肾上腺危象，补充糖皮质激素后甲状腺功能可得到部分提高；③糖尿病控制不良或胰岛素剂量减少时，甲状腺或肾上腺皮质功能可随之减退；④甲状腺功能亢进可加重糖尿病，随着甲亢的控制，糖尿病也会相应减轻，故应及时减少胰岛素剂量。

（二）免疫干预治疗　器官特异性抗体常早于器官损害之前数年出现，在这段时间内可采用措施以期预防或延迟显性疾病的发生，即为"干预"。自身免疫性内分泌疾病的干预治疗包括两个方面：①免疫治疗（可分免疫调节、刺激与耐受）；②激素反馈治疗。

（三）功能亢进的治疗　Graves 甲亢见于 PGA-2 型，可予以抗甲状腺药物治疗。

二、Crow-Fukase（克罗-深濑）综合征

又称"POEMS 综合征"，指各种病变，即 P：多发性周围神经病变；O：器官肿大；E：内分泌腺体病变；M：M 蛋白；S：皮肤病变（显著色素沉着和多毛症）。可见多个内分泌腺功能减退：中枢性性腺功能低下、糖尿病、原发性甲状腺功能减退、原发性甲状旁腺功能减退、Addison 病等。迄今未能发现相关内分泌腺的器官特异性抗体，故是一类以多内分泌腺功能减退和浆细胞病等多系统受累的独特疾病。已发现 IL-1β、IL-6、血管内皮生长因子（VEGF）、TNF-α 和 M 蛋白均增高，但其发病机制未明。

参考文献

1. Brandi ML, Gagel RF, Angel A. Consensus guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1and type 2. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86: 5658-5671.

2. Barker JM, Gottlieb PA, Eisenbarth GS. The immunoendocrinopathy syndrome// Kronenberg HM, Melmed S, Larsen PR, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Sauders, 2011: 1769-1776.

3. Marx SJ, Samuel AW. Mutiple Endocrine Neoplasia// Kronenberg HM, Melmed S, Larsen PR, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Sauders 2011: 1728-1758.

4. Kronenberg HM. Polyglandular disorders//Goldman L, Schafer AI. Cecil Textbook of Medicine. 24th ed. Philadelphia: Saunders, 2012.

第十五章　多　毛　症

15

李益明

多毛症（hirsutism）是指女性与其同种族、同年龄的女性相比，其毛发生长过多并呈男性化分布，主要表现为上唇、下颏、耳前、乳晕、胸部、上腹部、下腹部、上背部等部位出现粗而长的终毛（terminal hair）。发生率占育龄妇女的

5%～10%左右，往往对女性造成较大的心理压力甚至影响其生活质量。

【病因与发病机制】

身体毛发的分布和生长与多种激素有关，其中以雄激素最为重要。血循环中的睾酮能被毛囊中的5α-还原酶转化为作用更强的双氢睾酮(dihydrotestosterone，DHT)，两者共同刺激真皮乳头，使原来生长毫毛(vellus hair)的部位出现有鞘终毛，雄烯二酮和脱氢表雄酮等其他雄性激素也可在皮肤中转化为睾酮和DHT而起作用。

多毛症的发生是体内雄激素过多或毛囊对雄激素的敏感性增加所致，这导致雄激素敏感部位的毫毛向终毛不可逆的转变。临床上根据是否存在雄激素的升高，将多毛症分为以下三种类型：

(一) 正常雄激素性多毛症

1. 特发性多毛症(idiopathic hirsutism，IH)　占女性多毛症的10%左右，又称为家族性或体质性多毛症，有明显的家族发病倾向。多毛开始于青春期，以后数十年持续发展。患者无其他内分泌异常，月经正常且循环中雄性激素水平正常。目前认为本病的发生主要是毛囊和皮脂腺对雄激素敏感性增高或局部5α-还原酶活性升高使DHT增多所致。

2. 其他内分泌疾病　肢端肥大症和所有能导致高泌乳素血症疾病的患者均可能出现多毛。甲状腺功能亢进合并胫前黏液性水肿的患者，在胫前水肿区可见多毛。

(二) 高雄激素性多毛症　由雄激素增多引起的多毛症占本病的75%～85%。女性体内循环中的雄激素50%由外周组织转化而来，25%来源于肾上腺，25%来源于卵巢。这两个器官多种病变均会导致循环中雄性激素的升高，作用于雄激素敏感部位的皮肤，使终毛生长增多，同时往往还伴有其他雄激素增多的表现：脂溢性皮炎、痤疮、脱发、肥胖症、黑棘皮症。常见的疾病包括：

1. 多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome，PCOS)　本病是女性多毛的最主要病因，约占70%～80%。患者体内各种雄性激素都明显升高，同时性激素结合球蛋白(sex hormone-binding globulin，SHBG)减少，致使游离雄激素增多。患者的多毛症状明显，特别是性毛，并有肥胖、代谢综合征、面部痤疮、月经减少乃至闭经、性欲减退和不育等。

2. 卵巢肿瘤　在所有多毛症中不超过1%，包括颗粒细胞瘤、卵泡膜细胞瘤、Leydig细胞瘤等。多毛症发展迅速，并出现男性化。

3. 卵巢卵泡膜细胞增殖症　本病少见，增殖的卵泡膜细胞分泌多量雄激素，可致多毛闭经，常伴男性化表现。

4. 非典型先天性肾上腺皮质增生症(Nonclassic congenital adrenal hyperplasia，NCCAH)　是一组常染色体隐性遗传的疾病，最常见为21-羟化酶(P450c21)缺乏所致。由于21-羟化酶缺乏，使孕酮及17-羟孕酮的21-羟化过程受阻，而转换为较多的雄烯二酮和睾酮。患者可有多毛和月经紊乱。多毛症妇女中，约有1%为非典型21-羟化酶缺乏。典型的先天性肾上腺皮质增生症的女性患者，在糖皮质激素替代不充分的情况下，也会有多毛表现。

5. 皮质醇增多症　各种类型的皮质醇增多症均可能伴有雄激素分泌增多，导致多毛，其中以库欣病最为常见。患者一般无男性化表现。但肾上腺皮质癌可产生大量雄激素，使多毛和男性化表现发展迅速。

6. 胰岛素抵抗　黑棘皮综合征为一遗传性疾病。体内高水平的胰岛素可：①直接作用于卵巢泡膜细胞增加雄激素合成；②刺激垂体分泌LH，使LH/FSH比值升高，卵巢泡膜细胞雄激素合成分泌相对过多，颗粒细胞将雄激素转化为雌激素相对不足；③抑制肝细胞合成SHBG，进而增加血中游离雄激素浓度，因而导致多毛症。

(三) 药物性多毛症　临床上相对少见，但实际上很多药物可能导致多毛症的发生。如睾酮、达那唑(丹那唑)、糖皮质激素、蛋白质同化激素、乙酰唑胺、苯妥英钠、氨苯蝶啶、双氢克尿噻、米诺地尔(长压定)、二氮嗪、环孢素等。绝经妇女激素替代治疗中所含的激素亦可致多毛。

【临床表现】

高雄激素多毛症随时间的延长而逐渐加重。其毛发增多常从下腹部、乳房和上唇开始，下颏、脐上方和胸部正中的多毛症则需更高的雄激素水平。上背部、上腹部和胸部的多毛常提示有严重的雄激素过多症。由于与毛囊相关的皮脂腺也对雄激素敏感，故多毛常伴皮肤多脂和痤疮。卵巢和肾上腺疾病等引起的多毛症在临床上除多毛外还有许多其他明显的原发疾病的症状(详见有关章节)。特发性多毛症患者一般具有规则的排卵月经，无卵巢增大及卵巢、肾上腺肿瘤的病史，20%～50%的患者有家族史。

【辅助检查】

(一) 内分泌激素相关检查

1. 血浆睾酮　目前用放射免疫法(RIA)测定的血浆睾酮，99%是与SHBG等结合的总睾酮。雄激素可使SHBG减少，因此，雄激素增多的女性患者其血浆总睾酮水平可能仍在正常范围。测定性激素结合球蛋白及游离睾酮是判断女性雄激素分泌的更好的实验室检测指标。血浆睾酮水平升高可反映肾上腺和(或)卵巢的功能异常。

2. 血浆雄烯二酮　在女性，来自卵巢和肾上腺的雄烯二酮约各占50%。雄烯二酮为睾酮的前体，了解其水平对本病诊断有一定帮助。

3. 血浆硫酸脱氢表雄酮(dihydroepiandrosterone sulfate，DHEAS)　80%来自肾上腺皮质。多毛女性患者血浆DHEAS水平增高往往提示为肾上腺源性雄激素增高。

4. 血浆17-羟孕酮　正常17-羟孕酮在21-羟化酶、11-

β羟化酶的作用下转换为皮质醇。由上述酶缺陷的先天性肾上腺皮质增生症的患者血浆17-羟孕酮的基础水平显著升高。必要时可行ACTH兴奋试验，测定ACTH兴奋后血清17-羟孕酮水平进一步诊断。

5. 血清泌乳素　对于同时存在月经紊乱的多毛症患者，测定血清泌乳素可明确是否存在与高泌乳素血症相关的多毛。

6. 皮质醇增多症筛查　对同时存在库欣综合征表现的多毛患者，应进行24小时尿皮质醇、血皮质醇昼夜节律、小剂量地塞米松抑制试验等进行筛查，必要时进一步行病因检查（见相关章节）。

（二）卵巢功能测定　可监测基础体温和测定黄体期孕酮水平，以明确患者是否存在规律的无排卵性月经。

（三）影像学检查

1. 卵巢B超　对多毛症患者常规行子宫及双附件超声检查，建议行腔内超声，根据2004鹿特丹诊断标准，如卵巢内存在12枚及以上、直径在2～9mm的小卵泡，和（或）卵巢体积增大，大于10ml，即可诊断为多囊卵巢（PCO）。

2. 肾上腺CT　先天性肾上腺增生或怀疑肾上腺肿瘤的患者应行肾上腺薄层CT增强检查。

【诊断与鉴别诊断】

多毛症的诊断包括两个步骤：①通过直接的体检和评估，明确确实存在男性型的终毛增多；②明确导致多毛的病因。

（一）仔细询问患者的病史　包括月经史、妊娠和生育史、避孕方式、用药史，以及家族中是否有相似病例。基础体温的测试有助于了解正常月经的患者是否有排卵。多毛出现的年龄和发展速度有重要意义，青春期前后开始逐渐发生的多毛提示多囊卵巢综合征等疾病，而快速进展并伴男性化的多毛往往提示肾上腺或卵巢存在分泌雄激素的肿瘤。

（二）详细的全身体格检查　包括血压、体重，有无溢乳、男性化表现等。观察有无痤疮、脂溢性皮炎、脱发和黑棘皮症的同时存在。

对多毛评价的方法多采用改良的Ferriman-Gallwey分级法（mFG），此法观察患者的上唇、颏部、前胸、上背部、下背部、上腹部、下腹部、上臂、大腿等九个部位，每个部位根据终毛范围及密度分为五度：浓密分布（类似于毛发丰富的男性）为4分、中度（类似于毛发一般的男性）3分、轻度（毛发明显，但较男性毛发轻）2分、极轻度（可见终毛生长）为1分、无终毛生长为0分，把9个部位的评分汇总即为累计积分。mFG评分切点与人种密切相关，在黑人与白人妇女中累计积分超过8分就可认为存在多毛症，而对东南亚妇女，3分以上就可诊断为多毛。

（三）实验室检查　测定血、尿睾酮、脱氢表雄酮和雄烯二酮浓度，可筛选出一半的高雄激素性多毛症。性激素结合球蛋白、游离睾酮是判断女性雄激素分泌的更好指标。睾酮＞6.9nmol/L和硫酸脱氢表雄酮＞18.9nmol/L提示肾上腺或卵巢存在分泌雄激素的肿瘤。在疑有PCOS、卵巢功能低下时，应同时测定LH、FSH及月经周期第20～22天的孕酮水平，PCOS常以LH升高、FSH降低、LH与FSH比值大于2∶1为特征，B超提示有卵巢增大和多囊。新近出现的多毛和男性化或长期重度多毛患者须除外分泌雄激素的肿瘤，超声、CT或MRI有助于卵巢和肾上腺肿瘤的定位和定性。血17-羟孕酮及ACTH试验有助于先天性肾上腺皮质增生症的诊断。

只有在所有检查，特别是循环中雄性激素正常，排除了其他器质性疾病后，结合多毛的特点和家族史，才能诊断为特发性多毛症。而且需要对患者进行随访，以尽早发现可能存在的其他疾病。诊断流程参见图15-15-1。

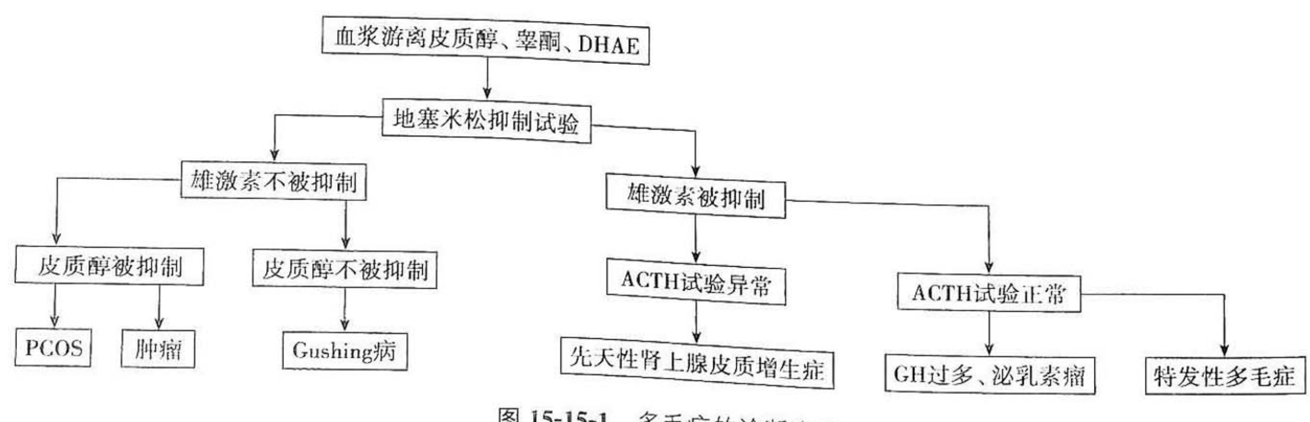


图15-15-1　多毛症的诊断流程

【治疗】

对医源性多毛症应停用导致多毛症的药物，而改用其他治疗方案。对其他疾病引起的多毛症，应积极处理原发病，如库欣综合征、卵巢和肾上腺肿瘤以手术切除肿瘤为主，先天性肾上腺皮质增生症，如21-羟化酶缺乏可予糖皮质激素治疗。对特发性多毛症和PCOS，治疗主要通过阻断雄激素代谢途径中的一个或多个环节实现：①抑制肾上

腺或卵巢雄激素的合成和分泌。②改变雄激素与性激素结合蛋白的结合。③阻断雄激素前体在外周转换为其活性形式。④在靶组织抑制雄激素的作用。一般在用药6～9个月后起效、需用药12～24个月才能达到最佳效果，为了防止复发，有些患者可能需要终生服药。由于多毛症还涉及美容问题，给患者带来心理和社交压力，因此，美容措施也应同时进行。

(一) 局部处理 对以局部小范围多毛为主的患者，也可以采用化学或物理方法(脱毛霜、电解脱毛、激光等)进行处理，其中以激光治疗最为安全、有效和持久。这些方法可能出现皮肤刺激、毛囊炎、色素沉着，甚至形成瘢痕等副作用。

(二) 减少雄激素产生的药物

1. 口服避孕药 主要的作用机制是抑制垂体促性腺激素的分泌而降低卵巢雄激素的合成和分泌。同时也有微弱的与糖皮质激素受体结合的作用，使肾上腺雄激素分泌减少。其次的作用机制是雌激素导致SHBG增加，从而降低游离睾酮的水平。虽然本药的有效率仅为50%甚至更低，但可以作为睾酮水平增高的多毛症的一线用药，特别是对同时想避孕的PCOS妇女，可以同时解决她们的多种临床问题。口服避孕药还可以和其他抗雄激素药物合用。

2. GnRH类似物(GnRHa) GnRHa通过抑制垂体LH和FSH分泌，减少卵巢类固醇激素生成。常用于治疗PCOS和严重卵巢高雄激素血症。卵巢雄激素分泌越高，GnRHa的治疗效果越明显，一般经鼻或皮下给药，以后者疗效更佳。治疗4～6周后测定血睾酮和雄烯二酮减少的百分比可确定其对治疗的反应。血睾酮正常或接近正常及肾上腺分泌雄激素过多的妇女对GnRHa治疗常无反应。单独使用GnRHa可显著抑制雌激素水平，甚而导致绝经。因此，在治疗的同时，通常须给予雌激素/孕激素替代治疗。这种联合治疗方案可预防单独使用GnRHa造成的骨密度减低和雌激素缺乏综合征。由于GnRHa不抑制肾上腺雄激素的分泌，联合给予抗雄激素药物可使疗效更佳，这对单用GnRHa不能使睾酮水平抑制到正常低限的患者尤为重要。目前国内可供使用的有曲普瑞林、亮丙瑞林，该类药的最大缺点是价格昂贵。

(三) 阻断雄激素在外周作用的药物

1. 螺内酯(安体舒通) 可以在靶组织的细胞内与睾酮和二氢睾酮竞争与受体结合，大剂量时通过抑制性腺和肾上腺细胞色素P450依赖的羟化酶而减少睾酮的合成。常用较大剂量100～200mg/d。螺内酯的不良反应与剂量相关，常见的有月经不规则、乳房触痛或胀痛、疲劳，用药中应检测血钾。合并服用避孕药，可减少前两者的发生率。用药期间应避免怀孕，此药可使男性胎儿女性化。

2. 环丙孕酮(色普龙，cyproterone，CPA) CPA为17α-羟孕酮的衍生物，能竞争性与雄激素受体结合而抑制雄激素作用，并反馈抑制促性腺激素的释放，抑制卵巢雄激素的合成和分泌，另外还能增加肝酶而促进睾酮代谢清除。CPA多与雌激素合用，后者亦可抑制促性腺激素的分泌，减少卵巢雄激素的产生和促进SHBG的合成，降低游离雄激素水平。不同剂量的CPA和雌激素联合对多毛症的总有效率达70%。经典的周期性治疗为在月经周期1～15天服用CPA 50～100mg/d，在月经周期5～26天，加服炔雌醇35μg/d，持续服药4～9个月后显效。近年来不同的剂量组合(CPA 20～100mg/d辅以炔雌醇20～50μg/d)和不同的用药方案(周期性或连续性治疗)都显示了满意的疗效。不良反应有乏力、体重增加、性欲减低、乳房胀痛、头痛。此外，CPA具有肝毒性，宜每3～6个月复查肝功能。因其有致畸性，应与避孕药合用。特别注意停药后虽然多毛有不同程度的复发，但本药不宜长期应用。

3. 氟他胺(flutamide) 为一强效高特异性的非类固醇类抗雄激素药物，无内在激素或抗促性腺激素作用，主要通过阻断雄激素受体而拮抗雄激素的外周作用，也有人认为它具有抑制雄激素合成和促进其代谢的作用。氟他胺对多毛症的疗效优于螺内酯(安体舒通)。治疗剂量为250～500mg/d，疗程6～24个月。不良反应有一过性恶性头痛，大剂量(500mg/d)可有皮肤干燥、性欲下降、胃肠反应和肝功能损害，甚至有肝衰竭报道。

4. 非那雄胺(finasteride) 特异性的Ⅱ型5α-还原酶的抑制剂，它通过抑制该酶活性进而抑制睾酮向DHT转化，而自身无激素样作用，对促性腺激素的分泌无影响，不阻断睾酮或DHT与相应受体结合。近年用于临床治疗多毛症，取得了和螺内酯(安体舒通)及氟他胺相同的疗效。常用剂量为5～7.5mg/d。该药的最大优点是不良反应小，偶见头痛、胃肠反应及性欲下降。因为可以阻止男性胎儿的性分化，该药禁用于孕妇。

(四) 其他药物 依氟鸟氨酸(eflornithine)外用治疗多毛症，已获FDA批准。该药抑制毛发生长必需的鸟氨酸脱羧酶，有轻度疗效，但停药后复发。可作为其他口服药的辅助用药。

参考文献

1. Yildiz BO. Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008, 4(5): 294-300.

2. Escobar-Morreale. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the androgen excess and polycystic ovary syndrome society. Hum Reprod Upd, 2012, 18(2): 146-170.

中英文名词对照索引

C

D

H

K

L

M

N

O

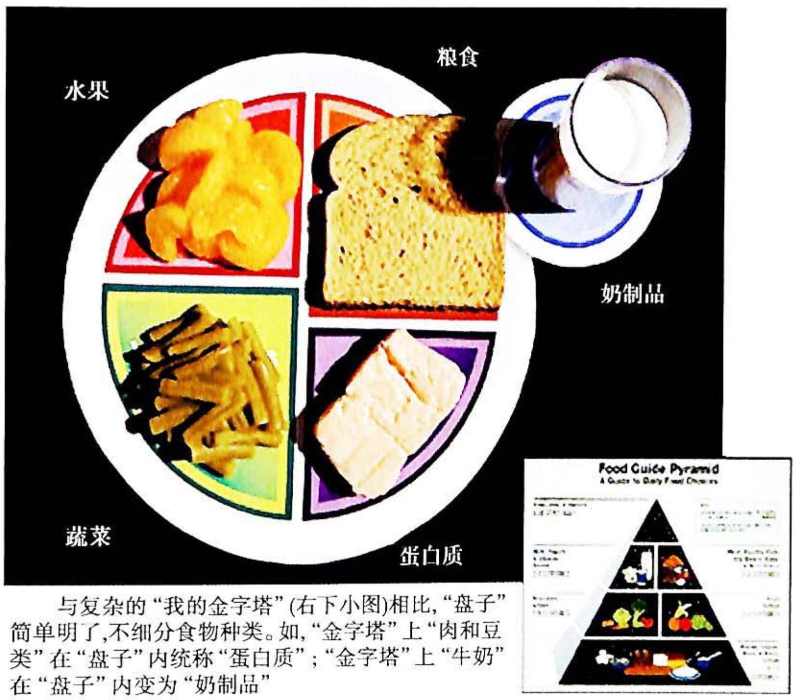
P

Q

R

T

Z



与复杂的“我的金字塔”(右下小图)相比,“盘子”简单明了,不细分食物种类。如,“金字塔”上“肉和豆类”在“盘子”内统称“蛋白质”;“金字塔”上“牛奶”在“盘子”内变为“奶制品”

图 13-1-1 美国农业部发布的“我的盘子”

以示意图的形式显现食物类型及比例。图形分割成水果、蔬菜、粮食和蛋白质四部分,右上角是奶制品。其中蔬菜和粮食两个色块最大

图书在版编目（CIP）数据

实用内科学：全2册/陈灏珠，林果为，王吉耀主编.
—14版.—北京：人民卫生出版社，2013
ISBN 978-7-117-17272-1

Ⅰ.①实… Ⅱ.①陈… ②林… ③王… Ⅲ.①内
科学 Ⅳ.①R5

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第085250号

人卫社官网 www.pmph.com 出版物查询，在线购书
人卫医学网 www.ipmph.com 医学考试辅导，医学数据库服务，医学教育资源，大众健康资讯

版权所有，侵权必究！

ISBN 978-7-117-17272-1

9 787117 172721 >

实 用 内 科 学

（第14版）

上、下册

主　　编：陈灏珠　林果为　王吉耀
出版发行：人民卫生出版社（中继线 010-59780011）
地　　址：北京市朝阳区潘家园南里19号
邮　　编：100021
E - mail：pmph @ pmph.com
购书热线：010-59787592　010-59787584　010-65264830
印　　刷：北京人卫印刷厂
经　　销：新华书店
开　　本：889×1194　1/16　总印张：183　总插页：15
总 字 数：6881千字
版　　次：1952年9月第1版　2013年8月第14版
2013年8月第14版第1次印刷（总第59次印刷）
标准书号：ISBN 978-7-117-17272-1/R·17273
定价（上、下册）：398.00元
打击盗版举报电话：010-59787491　E-mail：WQ @ pmph.com
（凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换）

“十二五”国家重点图书出版规划项目

Practice of Internal Medicine

14th Edition

第14版

实用内科学

策划编辑 杜 贤 兰 南 张令宇

责任编辑 卢冬娅 张令宇

封面设计 赵京津

版式设计 魏红波

人卫社官网 www.pmph.com 出版物查询，在线购书

人卫医学网 www.ipmph.com 医学考试辅导，医学数据库服务，医学教育资源，大众健康资讯

本书附赠网络增值服务，激活方法

1.注册并登录人卫医学网“网络增值服务”平台（zengzhi.ipmph.com）

2.搜索并找到本书； 3.点击“激活”，输入“激活码”

销售分类/内科学 ISBN 978-7-117-17272-1/R·17273 定价（上、下册）：398.00元